

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Агафонов Алексей Михайлович

**Разработка нового способа определения степени ненасыщенности
некоторых лекарственных и биологически активных веществ**

3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

научный руководитель
доктор фармацевтических наук,
профессор Ремезова И.П.

Пятигорск – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Общая характеристика жирных и эфирных масел и методов контроля их качества	11
1.1 Отечественный рынок лекарственных средств, содержащих жирные и эфирные масла	11
1.2. Химический состав жирных и эфирных масел	20
1.3 Методы контроля качества жирных и эфирных масел	24
1.4 Методы определения ненасыщенности природных соединений.....	29
<i>Заключение по главе 1</i>	36
Глава 2. Материалы и методы исследований.	37
2.1 <i>Оборудование и реактивы</i>	37
Глава 3. Квантово-химическое исследование механизма реакции эпоксицирования некоторых терпеноидов пероксиуксусной и пербензойной кислотами	43
3.1. <i>Квантово-химическое исследование механизма реакции эпоксицирования эвгенола и изоэвгенола пероксиуксусной и пербензойной кислотами</i>	43
3.1.1 <i>Обоснование выбора объектов и методов исследования</i>	43
3.1.2 <i>Реакционная способность изомеров эвгенола</i>	44
3.2. <i>Квантово-химическое исследование механизма реакции эпоксицирования гераниола и лимонена пероксиуксусной и пербензойной кислотами</i>	49
3.2.1 <i>Обоснование выбора объектов исследования</i>	49
3.2.2. <i>Реакционная способность</i>	51
<i>Заключение по главе 3</i>	57
Глава 4. Получение монопероксикарбоновых кислот	59
Глава 5. Определение ненасыщенности масел по реакции эпоксицирования пероксикарбоновыми кислотами.....	65
5.1 <i>Методика определения ненасыщенности масел при помощи пероксидекановой кислоты</i>	65
5.2 <i>Определение ненасыщенности соединений по реакции эпоксицирования пероксидекановой кислотой</i>	66
5.2.1 <i>Изучение условий проведения количественного определения ненасыщенности жирных масел по реакции эпоксицирования пероксидекановой кислотой</i>	71

<i>5.3 Количественное определение ненасыщенности эфирных масел по реакции эпокси́дирования пероксидекановой и пероксиоктановой кислотой</i>	81
<i>Заключение по главе 5</i>	97
Глава 6. Применение реакции эпокси́дирования при анализе лекарственных средств на основе эфирных масел.	98
<i>Заклучение по главе 6</i>	104
Заклучение	106
Список литературы:	109
Приложения	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Жирные и эфирные масла, которые содержат соединения с ненасыщенными связями, нашли широкое применение в фармации в качестве субстанций и вспомогательных веществ лекарственных препаратов. Эти масла используются уже не одно столетие и хорошо изучены благодаря широкому спектру фармакологической активности и низкой токсичности. С каждым годом увеличивается спрос на натуральные продукты, такие как жирные и эфирные масла. В настоящее время на фармацевтическом рынке зарегистрировано около 43 лекарственных препаратов на основе эфирных и жирных масел.

Широкое применение растительных масел в терапии различных заболеваний, а также специфичность состава и свойств этих масел требуют строгого контроля качества и оценки показателей их годности. Идентификация эфирных масел проводится с помощью современных физико-химических методов, таких как газовая хроматография, хромато-масс-спектрометрия, УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопия и др.

Наиболее распространенным методом определения степени ненасыщенности жирных масел является метод определения йодного числа. Этот показатель позволяет судить о способности масел к окислению и полимеризации. Однако йодное число может быть завышено в связи со способностью йода вступать в реакции галогенирования насыщенных атомов углерода в молекуле масла. Кроме того, вещества изопреновой структуры, которые входят в состав эфирных масел, могут дополнительно подвергаться окислению (например, из-за наличия альдегидных группировок). Все это может приводить к завышению результатов анализа. Поэтому, данный метод имеет ограниченное применение и не может быть использован для характеристики степени ненасыщенности эфирных масел.

Альтернативой методу определения йодного числа является способ определения ненасыщенности, основанный на реакции эпоксидирования. В

этом методе в качестве эпоксидирующего реагента используются пероксикислота, которая не вступает в побочные реакция окисления. Этот метод не имеет такого недостатка, как реакция не только с двойными связями, но и с другими функциональными группами, и может быть использован для характеристики степени ненасыщенности эфирных масел.

При контроле качества эфирных масел, помимо необходимых физико-химических показателей, может быть определено йодное число. Это позволяет не только подтвердить качество масла, но и осуществить количественное определение основного компонента продукта или индивидуального вещества, полученного из эфирного масла.

В современных фармакопеях разных стран до сих пор отсутствуют унифицированные методы количественного определения для целого ряда эфирных масел. Этот пробел особенно заметен при анализе сложных многокомпонентных смесей, где традиционные подходы (такие как определение йодного числа или хроматографические методы) не всегда обеспечивают необходимую точность и специфичность.

Особый интерес представляет разработка новых методик, основанных на реакции эпоксиديрования двойных связей. Этот подход обладает рядом потенциальных преимуществ:

- высокая селективность— реакция протекает строго по двойным связям, что минимизирует влияние посторонних функциональных групп
- безопасность— в отличие от классических галогенсодержащих реагентов, современные эпоксидирующие агенты (например, пероксикислоты) менее токсичны

Степень разработанности темы исследования.

Метод оценки ненасыщенности по кислородным числам путем титрования пероксикислотой на примере надбензойной кислоты был предложен Н. Meerwein в 1924 году. Полученные результаты пересчитывались на йод и сравнивались с йодными числами, определенными по методу Вийса.

В работе Blazheyevskiy M.E. и соавт., 2014 показана возможность использования метода эпексидирования с использованием стабильной высшей пероксикарбоновой кислоты — пероксиоктановой — для определения степени ненасыщенности некоторых терпеноидов и эфирных масел, применяемых в медицине. Важным фактором, определяющим возможность использования методики для анализа, является стабильность выбранных реагентов.

Было установлено, что при длительных анализах (несколько часов) при комнатной температуре достаточно устойчивыми являются 0,3-0,5% растворы пероксикислоты (пероксидекановой и пероксиоктановой) в хлороформе или дихлорметане. Именно в этих растворителях достигается наибольшая скорость окисления при обеспечении количественной стехиометрии реакции эпексидирования ненасыщенных связей.

Цель исследования — разработка нового способа определения степени ненасыщенности некоторых жирных и эфирных масел, а также лекарственных препаратов на их основе.

Для достижения цели были поставлены **задачи исследования**:

1. На основании квантово-химических расчетов подтвердить механизм реакции эпексидирования пероксиуксусной и пербензойной кислотами.
2. Изучить кинетику реакции эпексидирования пероксикарбоновыми кислотами на примере жирных и эфирных масел.
3. Провести определение ненасыщенности жирных масел реакцией эпексидирования пероксидекановой кислотой.
4. Провести определение ненасыщенности эфирных масел реакцией эпексидирования пероксидекановой и пероксиоктановой кислотами.
5. Разработать методику анализа некоторых лекарственных препаратов на основе эфирных масел с использованием реакции эпексидирования.

Научная новизна. С помощью квантово-химических расчетов установлено, что реакция эпоксицирования пероксикислотами протекает по двухстадийному бирадикальному механизму. Впервые предложена методика определения ненасыщенности жирных кислот (олеиновой и рицинолевой) с помощью пероксидекановой кислоты. Разработана методика количественного определения ненасыщенности жирных масел (оливковое, персиковое, рициновое, подсолнечное, кукурузное, семян тыквы, касторовое, льняное), а также рыбьего жира по реакции эпоксицирования пероксидекановой кислотой. Кроме того, разработана методика определения ненасыщенности терпеноидов (α -пинена, лимонена, линалоола, мирцена, анетол) и некоторых масел (лимонное, розмариновое, эвкалиптовое), скипидара по реакции эпоксицирования пероксидекановой и пероксиоктановой кислотой.

Впервые предложена методика анализа некоторых лекарственных препаратов на основе эфирных масел по реакции эпоксицирования с помощью пероксидекановой кислоты в среде метиленхлорида.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложена новая методика получения монокарбоновых кислот с высокими выходами за время, которое не превышает 1 ч. Изучена кинетика реакций эпоксицирования на примере некоторых жирных и эфирных масел: определено оптимальное время прохождения реакции и установлено стехиометрическое соотношение реагентов. Предложена методика анализа нашатырно-анисовых капель, укропной воды, антисклерола, мази скипидарной, 10%, по реакции эпоксицирования с помощью пероксидекановой кислоты в среде метиленхлорида.

Разработанные методики определения ненасыщенности жирных и эфирных масел с помощью реакции эпоксицирования апробированы на ФКП «Армавирская биофабрика» (Акт апробации от 22.11.2022 г.), а также используются в учебном процессе ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки при проведении лекций и лабораторных занятий по фармацевтической химии для

студентов, обучающихся по специальности «Фармация» (Акт внедрения от 22.01.2024 г.). Получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение №2024118798/04(041748) от 29.07.2024 на определение ненасыщенности жирных и эфирных масел реакцией эпексидирования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Механизм реакции эпексидирования пероксиуксусной и пербензойной кислотами на основании квантово-химических расчетов.
2. Методика определения ненасыщенности жирных масел по реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой.
3. Методика определения ненасыщенности эфирных масел по реакции эпексидирования пероксидекановой и пероксиоктановой кислотой.
4. Методика анализа некоторых лекарственных препаратов на основе эфирных масел.
5. Определение оптимального времени прохождения реакции и установление стехиометрического соотношения реагентов в реакции эпексидирования пероксикарбоновыми кислотами на примере жирных и эфирных масел.

Методология и методы исследования. Методология диссертационной работы основана на трудах отечественных и зарубежных ученых в области фармацевтического анализа. Применялся титриметрический метод установления степени ненасыщенности веществ путем обратного титрования избытка эпексидирующего реактива. Строились кривые титрования и рассчитывались скорости реакций. Квантово-химические расчеты осуществлялись лицензированной программой Gaussian 09.

Полученные экспериментальные данные статистически обработаны, методики количественного определения валидированы в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Степень достоверности и апробация результатов. Для доказательства достоверности проводилось большое число

экспериментальных исследований. Предложенные методики количественного определения валидированы. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» ГФ РФ XV издания.

Основные положения экспериментальных исследований представлены и обсуждены на Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых: Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации (Донецк, 2018), Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ» (Минск, 2017), II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики» (Кемерово, 2022).

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.4.2 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: пункту 6.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно провел систематизацию и анализ данных литературы по теме исследования, провел квантово-химические расчеты, провел экспериментальные исследования по изучению кинетики реакций эпоксицирования пероксикарбоновыми кислотами, разработал методики определения ненасыщенности жирных и эфирных масел по реакции эпоксицирования, разработал методику анализа некоторых лекарственных препаратов на основе эфирных масел. Также проведен анализ и обработка полученных данных, которые опубликованы в научных работах и доложены на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав собственного исследования, общих выводов, списка литературы из 105 источников, (46 из которых зарубежные), списка используемых сокращений и приложения. Работа иллюстрирована 45 рисунками и включает 30 таблиц.

Обзор литературы

ГЛАВА 1. Общая характеристика жирных и эфирных масел и методов контроля их качества

1.1 Отечественный рынок лекарственных средств, содержащих жирные и эфирные масла

В последнее время фармацевтический рынок значительно пополнился препаратами на основе синтетических лекарственных веществ. Благодаря этому были решены многие социально значимые проблемы, такие как сердечно-сосудистые, пищеварительные, эндокринные, инфекционные заболевания. Но такие препараты имеют и свои побочные эффекты, главными из которых являются токсичность, аллергия, перетекающие в хронические заболевания. Натуральные биологически активные вещества, входящие в состав природных лекарственных веществ (ЛВ), уменьшают побочные эффекты от применения синтетических препаратов. Наиболее традиционными являются эфирные и жирные масла, которые используются не только в кулинарии и парфюмерии, но также и в медицине [18,35, 56].

Использование эфирных и жирных масел в лечебных целях имеет древние корни. В древнем Вавилоне, в период с IV по VI век до нашей эры, эфирные масла применялись для дезинфекции храмов. Информацию о целебных свойствах эфирных масел мы находим в работах авторитетных ученых прошлого, таких как Гиппократ, Гален, Плутарх и Авиценна [45]. Повышение спроса на натуральные продукты в парфюмерной и пищевой промышленности, а также перспективы расширения использования эфирных масел в фармации, медицине и ветеринарии стимулируют дальнейший рост производства эфирных масел [32,33,53]. Жирные кислоты, содержащиеся в растительных маслах, использовались в качестве компонентов косметических составов, и было установлено, что наилучшие косметические

свойства имеют ненасыщенные жирные кислоты, присутствующие в триглицеридах [58, 59,97].

Согласно оценкам Businessstat [1], за период с 2016 по 2020 годы импорт эфирных и жирных масел на российский рынок значительно возрос и, в целом, увеличился на 46,4%, составляя от 422,6 до 618,7 тонн. Единственное снижение поставок было зарегистрировано в 2018 году и составило 5,2%, что эквивалентно 24,9 тоннам по сравнению с предыдущим годом. Рост импорта является результатом повышенного спроса на продукцию, особенно в свете популяризации натуральной и экологичной косметики и товаров, которые активно используют эфирные и жирные масла в своем производстве. Кроме того, повышенный интерес людей к нетрадиционным методам лечения также способствовал увеличению спроса на эти масла [1].

На сегодняшний день на территории РФ зарегистрированы такие крупнейшие производители масел: Амонд, Биолит, Витамин Продукт, Волгоградский горчичный маслозавод «Сарепта», Мирролла, Натуральные масла, Олеос, Парфюм косметик сервис, Тереза-Интер, Эковита [1].

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, на территории РФ зарегистрировано 43 торговых наименования лекарственных препаратов (ЛП), содержащих эфирные масла [2, 7, 31] (таблица 1).

Таблица 1 - Ассортимент лекарственных препаратов, содержащих эфирные масла

<i>№ п/п</i>	<i>Торговое название ЛП</i>	<i>Производитель</i>	<i>Масла, которые содержатся в ЛП</i>
1	Амелотекс	Закрытое акционерное общество "ФармФирма "Сотекс" (ЗАО "ФармФирма "Сотекс"), Россия	Лаванды
2	Бом-Бенге	1. Общество с ограниченной ответственностью "Женел РД" (ООО "Женел РД"), Россия 2. Общество с ограниченной ответственностью "Тульская фармацевтическая фабрика" (ООО "Тульская фармацевтическая фабрика"), Россия 3. Общество с ограниченной ответственностью "ПРОМОМЕД РУС" (ООО "ПРОМОМЕД РУС"), Россия 4. ОАО "Тверская фармацевтическая фабрика", Россия	Мяты перечной
3	Бромгексин 8	Закрытое акционерное общество "БЕРЛИН-ФАРМА" (ЗАО "БЕРЛИН-ФАРМА"), Германия	Мяты перечной Тимьяна Фенхеля Эвкалипта
4	Валокордин	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Германия	Мяты
5	Валосердин	Закрытое акционерное общество "Московская фармацевтическая фабрика" (ЗАО "Московская фармацевтическая фабрика"), Россия	Душицы Мяты
6	Виброцил	АО "ГлаксоСмитКляйн Хелскер", Словения	Лаванды
7	Гэвкамен	1. ОАО "Ивановская фармацевтическая фабрика", Россия 2. Общество с ограниченной ответственностью "ВЕСТ" (ООО "ВЕСТ"), Россия 3. Общество с ограниченной ответственностью "Женел РД" (ООО "Женел РД"), Россия 4. ОАО "Тверская фармацевтическая фабрика", Россия 5. Общество с ограниченной ответственностью "Тульская фармацевтическая фабрика" (ООО "Тульская фармацевтическая фабрика"), Россия 6. Открытое акционерное общество "Борисовский завод медицинских препаратов" (ОАО "БЗМП"), Республика Беларусь 7. ОАО Тверская фармацевтическая фабрика, Россия	Мяты перечной
8	Геделикс	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Германия	Мяты

9	Гексорал	1. ООО "Джонсон & Джонсон", Россия 2. Общество с ограниченной ответственностью "ДжейТНЛ" (ООО "ДжейТНЛ"), Россия	Мяты
10	Гепатотромбин	Хемофарм А.Д., Сербия	Лимона Сосны
11	Гризеофульвин	Публичное акционерное общество "Биосинтез" (ПАО "Биосинтез"), Россия	Фенхеля
12	Грудной эликсир	1. ОАО "Ивановская фармацевтическая фабрика", Россия 2. Общество с ограниченной ответственностью "Тульская фармацевтическая фабрика" (ООО "Тульская фармацевтическая фабрика"), Россия 3. Акционерное общество "Кировская фармацевтическая фабрика", Россия	Анисовое
13	Доктор Мом® растительные пастилки от кашля	Общество с ограниченной ответственностью "ДжейТНЛ" (ООО "ДжейТНЛ"), Россия	Лимона
14	Доктор Тайсс Анги Септ	Др.Тайсс Натурварен ГмбХ, Германия	Мяты перечной
15	Долгит	Долоргит ГмбХ и Ко.КГ, Германия	Лаванды Мяты перечной
16	Долобене	Ратифарм ГмбХ, Германия	Розмарина Сосны
17	Золотая звезда	АО "ДОМИНАНТА-СЕРВИС", Россия	Гвоздичное Коричника китайского Мяты
18	Индометацин Софарма	Софарма АО, Болгария	Лаванды
19	Ингалипт	1. Акционерное общество "Кировская фармацевтическая фабрика", Россия 2. Акционерное общество "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" (АО "Усолье-Сибирский химфармзавод"), Россия 3. Общество с ограниченной ответственностью "Женел РД" (ООО "Женел РД"), Россия 4. Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства"), Россия 5. Открытое акционерное общество "Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А. Семашко" (ОАО "Мосхимфармпрепараты" им.Н.А.Семашко"), Россия	Мяты перечной Эвкалипта

		6. ООО "Микрофарм", Украина 7. Общество с ограниченной ответственностью "Формула-ФР" (ООО "Формула-ФР"), Россия 8. Акционерное общество "Алтайвитамины" (АО "Алтайвитамины"), Россия	
20	Каметон	1. Открытое акционерное общество "Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А. Семашко" (ОАО "Мосхимфармпрепараты" им.Н.А.Семашко"), Россия 2. Акционерное общество "Алтайвитамины" (АО "Алтайвитамины"), Россия 3. Общество с ограниченной ответственностью "Женел РД" (ООО "Женел РД"), Россия 4. Общество с ограниченной ответственностью "Фирма "ВИПС-МЕД" (ООО "Фирма "ВИПС-МЕД"), Россия 5. Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства"), Россия 6. Общество с ограниченной ответственностью "Формула-ФР" (ООО "Формула-ФР"), Россия	Эвкалипта
21	Кармолис	Иромедика АГ, Швейцария	Анисовое Гвоздичное Коричника китайского Лаванды Лимона Мята перечной Розмарина Тимьяна Шалфея
22	Кетопрофен Врамед	Софарма АО, Болгария	Лаванда
23	Мятные таблетки	1. Закрытое акционерное общество "ВИФИТЕХ" (ЗАО "ВИФИТЕХ"), Россия 2. Закрытое акционерное общество "Московская фармацевтическая фабрика" (ЗАО "Московская фармацевтическая фабрика"), Россия	Мята перечной
24	Нашатырно-анисовые капли	1. Закрытое акционерное общество "Ярославская фармацевтическая фабрика" (ЗАО "ЯФФ"), Россия 2. Акционерное общество "Кировская фармацевтическая фабрика", Россия	Анисовое

		3. ОАО "Тверская фармацевтическая фабрика", Россия	
25	Никоретте	Общество с ограниченной ответственностью "ДжейТНЛ" (ООО "ДжейТНЛ")	Мяты перечной
26	Омнитус	Хемофарм А.Д., Сербия	Анисовое
27	Пектусин	1. Общество с ограниченной ответственностью "ТехноФарм" (ООО "ТехноФарм"), Россия 2. Закрытое акционерное общество "ВИФИТЕХ" (ЗАО "ВИФИТЕХ"), Россия 3. Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства"), Россия 4. Акционерное общество "Татхимфармпрепараты" (АО "Татхимфармпрепараты"), Россия	Эвкалипта
28	Пиносол	Общество с ограниченной ответственностью "Опелла Хелскеа", Россия	Мяты перечной Сосны Эвкалипта
29	Плантекс	Сандоз д.д., Словения	Фенхеля
30	Пульмекс	Новартис Консьюмер Хелс С.А., Швейцария	Розмарина Эвкалипта
31	Релиф	Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария	Тимьяна
32	Санорин	1. Ксантис Фарма Лимитед, Кипр 2. Акционерное общество "АЛСИ Фарма" (АО "АЛСИ Фарма"), Россия	Ментол Эвкалипта
33	Септолете	АО "КРКА, д.д., Ново место", Словения	Мяты Эвкалипта
34	Стопангин	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль	Анисовое
35	Стрепсилс	Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания	Анисовое Лимонное
36	Суприма-плюс	Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд, Индия	Камфора Ментол Эвкалипта Тимол Терпентиновое масло
37	Уролесан	Общество с ограниченной ответственностью "Арт-Фарм" (ООО "Арт-Фарм"), Россия	Мяты перечной Пихты
38	Фарматекс	Лаборатория Иннотек Интернациональ, Франция	Лаванда
39	Фитолизин	Фармацевтический завод "ПОЛЬФАРМА" АО, Польша	Мяты перечной

			Сосны Шалфея Эвкалипта
40	Эвкабал	Эспарма ГмбХ, Германия	Сосны Эвкалипта
41	Эвкалипт-М	1. ООО "ВАЛЕАНТ", Россия 2. Общество с ограниченной ответственностью "Бауш Хелс", Россия	Эвкалипта
42	Эвкасепт	Общество с ограниченной ответственностью "Тульская фармацевтическая фабрика" (ООО "Тульская фармацевтическая фабрика"), Россия	Мяты перечной Пихты
43	Эргокальциферол	АО "Патент-Фарм", Россия	Мяты перечной

Как видно из таблицы 1, отечественных ЛП всего представлено 23 (53,5%), зарубежных ЛП – 20 (46,5%). Можно судить об отсутствии проблемы импортозамещения среди данной категории ЛП, а также об интересе к использованию эфирных масел среди российских производителей. Среди компаний-производителей фармацевтической продукции можно отметить ЗАО «Московская Фармацевтическая Фабрика», которая занимает 8% рынка, ОАО «Фармстандарт-Лекарство», с той же долей в 8%, и АО «Алтайвитамины», удерживающие 5% рыночного сегмента. Зарубежные ЛП представлены следующими странами: Германия – 7 (30%), Словения – 3 (15%), Сербия, Болгария, Швейцария – по 2 (10%), Польша, Франция, Индия, Великобритания, Израиль, Кипр – по 1 (5,88%).

Данные литературы [35] свидетельствуют о том, что большой популярностью пользуются биологически активные вещества (БАВ), содержащие эфирные масла, такие как: Доктор Тайсс Анисовое масло (содержит анисовое масло), Бронхосан (анисовое и мятное масла), Бронхikum С (масло пихты), Матарен плюс (масло лаванды), паронтал (гвоздичное масло), Эфилипт (гвоздичное и эвкалиптовое масла), Олиметрин (масло мяты), ТераФлюБро (розмарин и экалипт), Туссамаг бальзам от простуды (сосна и эвкалипт), Бронхikum (тимьян и эвкалипт). Данные БАВ реализуются исключительно через аптечную сеть [35].

Лекарственные формы анализируемых ЛП распределились следующим образом (рисунок 1):

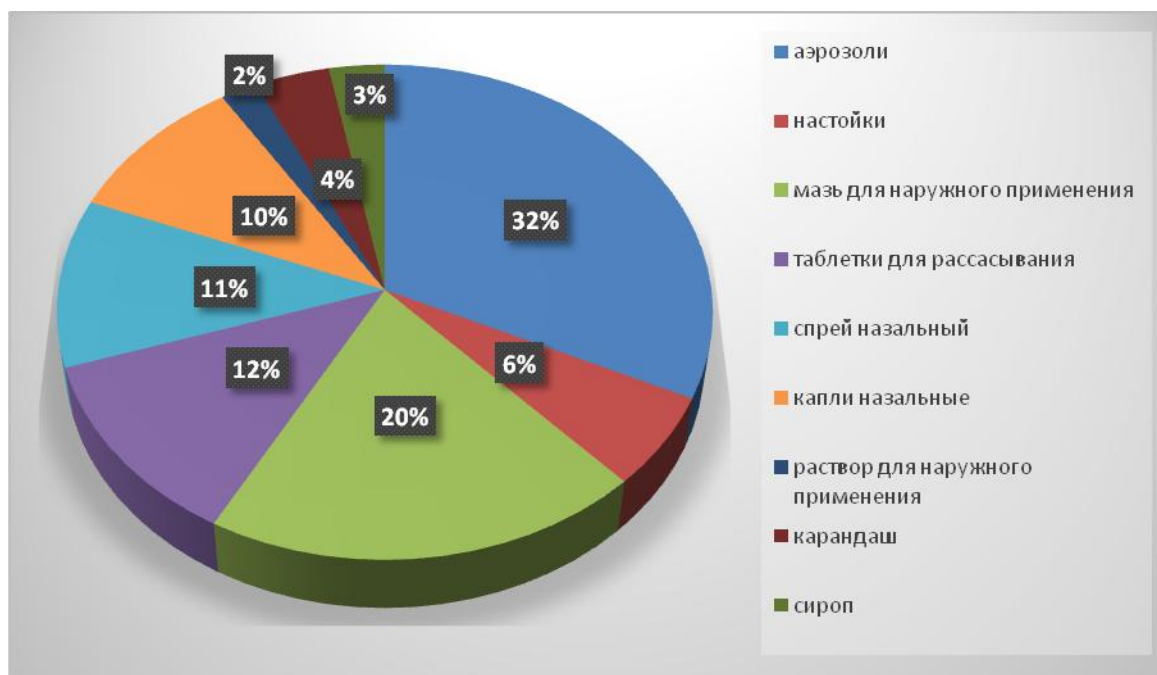


Рисунок 1- Лекарственные формы ЛП, содержащие масла

Для медицинского применения разрешены несколько жидких жирных масел растительного происхождения, включая миндальное, касторовое, кунжутное, арахисовое, оливковое, рапсовое, кукурузное и соевое масла. Твердыми жирными растительными маслами, которые также находят применение, являются масло какао, пальмоядровое и кокосовое масла. Эти масла содержат триацилглицериды, в которых преобладают насыщенные жирные кислоты, такие как пальмитиновая и стеариновая кислоты [42]. Согласно Государственного реестру лекарственных средств [7] жирные масла содержатся в:

- линиментах (бальзамический по А.В. Вишневскому, синтомициновый, стрептоцида, борно-цинковый, «Алором», дерматолого-дегтярный),
- мазях (от обморожения, Конькова, «Вулнузан», «Эссавен-гель»),
- аэрозолях («Винизоль», «Камфомен», «Левовинизоль», «Ливиан», «Лифузол»),
- свечах (антисептические биологические).

Жирные масла, такие как оливковое, миндальное и персиковое, нашли широкое применение в процессе создания различных инъекционных растворов, таких как камфора, половые гормоны («Синэстрол»,

«Прогестерон», «Тетрастерон», «Пролотестон»), анаболические стероиды («Силаболин») - все эти вещества готовятся с использованием перечисленных масел. Кроме того, они также используются при производстве препаратов для внутреннего применения, таких как "Пинабин", "Цистенал" и "Олиметин". Для создания суспензии для внутримышечного введения "бисмоверол" и "бийохинол", применяются невысыхающие масла, такие как оливковое, персиковое, миндальное. Для препаратов, предназначенных для наружного применения, могут использоваться полувывсыхающие масла, например, подсолнечное масло. К примеру, препарат "Аэкол" - это масляный раствор каротина с добавлением токоферола. В качестве растворителя в данном препарате используется подсолнечное масло, обеспечивающее оптимальную биодоступность жирорастворимых витаминных компонентов. [7].

Среди фармакопейных масел можно отметить несколько видов, включая миндальное, масло какао, персиковое, касторовое, облепиховое и масло шиповника [26,47,48]. Если мы руководствуемся указаниями из работ В. Швабе, то для получения гомеопатических масел рекомендуется использовать масла вазелиновое, персиковое, абрикосовое, сливовое, оливковое и подсолнечное [53].

Доля лекарственных препаратов, содержащих эфирные и жирные масла, с каждым годом непрерывно растет, а это, в свою очередь, требует новых подходов к стандартизации данной продукции, разработки новых методов анализа.

1.2. Химический состав жирных и эфирных масел

Масла жирные растительные – это натуральные смеси, содержащие сложные эфиры глицерина с высшими жирными кислотами, известные как триацилглицериды [26].

Перечень фармакопейных жирных масел весьма ограничен. Этот список представлен такими маслами: Персика семян масло жирное [48], Клещевины обыкновенной семян масло жирное [47], Миндальное масло

(ФС.3.4.0012.18), Печени рыб масло жирное [46], Какао семян масло жирное (ФС.3.4.0010.18).

Масла жирные представляют собой смеси сложных эфиров глицерина и жирных кислот как средней, так и большой молекулярной массы. В жирах всегда присутствует небольшое количество свободных кислот и переменное, как правило, незначительное количество неомыляемых составных частей (неомыляемые вещества).

В природе более 200 жирных кислот. Этим объясняется разнообразие и химическая специфичность природных жиров. Жиры являются смесью триглицеридов, и в природе не обнаружено жира, состоящего только из одного триглицерида.

Основная формула жирных кислот $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$, где величина n колеблется от 2 до 24.

Встречающиеся в природе жирные кислоты можно разделить на три группы: насыщенные, мононенасыщенные (с одной двойной связью – моноеновые), полиненасыщенные (с двумя и более двойными связями).

Степень ненасыщенности кислоты оказывает большое влияние на физические свойства жира. Преобладание насыщенных жирных кислот обуславливает их твердое состояние при комнатной температуре, ненасыщенных – жидкое. Жиры некоторых растений содержат специфические жирные кислоты, характерные только для этих растений. Так, например, масло клещевины содержит оксикислоту – рицинолевую (рициноленовую) кислоту; хальмугровое жирное масло – глицериды циклических кислот (гидрокарповой, хаульмугровой и др.).

Полиненасыщенные кислоты обозначаются как эссенциальные жирные кислоты. Они не могут синтезироваться в организме человека и поступают в него только с пищей. Линолевая и линоленовая кислоты составляют значительную долю растительных масел и играют большую роль в синтезе простагландинов — биологических регуляторов обменных процессов в клетке.

В природных ненасыщенных жирных кислотах все двойные связи находятся в *цис*-положениях. В форме трансизомеров пребывают кислоты, получаемые при гидрогенизации растительных жиров, но в отличие от цисизомеров они не обладают свойствами эссенциальных жирных кислот и лишены способности оказывать влияние на липопротеины плазмы крови.

В природных глицеридах растительного происхождения, по данным Ганстона, ацилирование ненасыщенными C_{18} -кислотами происходит, прежде всего, по вторичной гидроксильной группе глицерина у C-2 [72,73]. После этого ацилируются и первичные гидроксильные группы при C-1 и C-3, причем в реакциях могут принимать участие все другие жирные кислоты, в том числе и некоторые ненасыщенные C_{18} -кислоты.

В настоящее время известно свыше 1300 жиров, различающихся по составу жирных кислот и образуемых ими разнокислотных глицеридов.

Накопление жиров в растениях различно. Так, в хлорелле их содержание может достигать 80 % от сухой массы, в семенах подсолнечника — до 60 %.

Согласно Государственной фармакопеи РФ XV издания эфирные масла представляют собой продукты, получаемые из растений, и включают в себя комплексные смеси летучих ароматических соединений, относящихся к разным классам органических соединений [25]. Эфирные масла представляют собой сложные смеси различных органических соединений, среди которых основную группу составляют вещества с изопреновой структурой. Присутствуют монотерпены, сесквитерпены, реже - ароматические и алифатические соединения. Терпеноиды, содержащиеся в эфирных маслах, представлены альдегидами, кетонами, спиртами, фенолами, эфирами, лактонами, кислотами и другими соединениями.

На сегодняшний день в мире известно около 30-40 различных видов эфиромасличных растений. Среди них особое значение имеют виды следующих родов: Citrus Abies, Coriandrum, Juniperus, Rosa, Geranium и другие [35]. В состав этих растений входят не только моноциклические

монотерпены, но и их ациклические предшественники, такие как гераниол, линалоол, цитронеллол и другие [34]. Используются как душистые вещества для парфюмерных композиций, ароматизации мыла и моющих средств [14].

Среди ментеновых терпенов наиболее изученным можно считать лимонен, что, очевидно, связано с его распространенностью в природных источниках. Лимонен – это вещество, которое в относительно высоких концентрациях содержится как в цитринах (откуда и происходит название), так и во многих других цитрусовых. Природный лимонен представлен d-формой, выделяется из апельсинового масла. Как и все терпены является физиологически активным веществом, обладает антиканцерогенными свойствами, нормализует деятельность печени.

Химический состав эфирных масел весьма вариабелен даже в пределах одного вида растений и зависит от климатических условий, стадии вегетации, технологии получения масла и от других факторов.

Эфирные масла растений представляют собой разнообразные смеси соединений (количество составляющих достигает нескольких десятков, а часто и более сотни), большую часть которых составляют терпеноиды, а среди них монотерпены. Они распределены разных частях растений: цветках (бергамот), листьях (лавр, цитронела), корней (ветивер), древесины (сандаловое дерево), в коре (корица), во фруктах и семенах (цитрусовые).

Химические свойства ациклических монотерпенов определяются набором имеющихся в них функциональных групп и структурных фрагментов – поэтому можно выделить специфические семейства сопряженных (диеновых и триеновых) углеводородов, ненасыщенных сопряженных альдегидов и алкильных спиртов, полифункциональных (обычно бифункциональных) оксигенированных производных. В связи с этим можно вычленить и самые характерные свойства, хотя они и не являются слишком специфическими, но все-таки определенные особенности есть. Ациклические монотерпены, содержащие две несопряженные олефиновые связи, нормальным образом вступают в различные реакции

электрофильного присоединения. Проблемным для некоторых из них является селективность реакций благодаря разнообразному положению двойных связей по отношению к некой функциональной группе [93,94]. Так, монотерпен гераниол содержит две замещенных C=C-связи со сравнимой реакционной способностью. Следует ожидать, что в реакции эпексидирования обе двойные связи будут реагировать с одинаковой скоростью. Это имеет место в реакции с пероксикарбоновой кислотой в протонных растворителях [65, 75].

Терпены и их производные, которые входят в состав масел, представлены соединениями самой разнообразной структуры: насыщенные и полиненасыщенные, ациклические и циклические, а также кислородсодержащие (спирты, альдегиды, кетоны, оксиды, эфиры, лактоны, хиноны и тому подобное). Кроме того, в эфирных маслах некоторых растений могут преобладать вещества алифатического ряда, ароматические соединения (фенолы, производные фенилпропана), сульфиды и азотосодержащие соединения.

Компоненты эфирных масел легко вступают в реакции окисления, изомеризации, полимеризации. Легко вступают в реакции по двойным связям гидрогенизации, гидратации, галогенизации, присоединяют галогены, кислород, серу. Дают реакции, характерные для присутствующих функциональных групп. При хранении на свету в присутствии кислорода воздуха эфирные масла окисляются, меняют цвет и запах. Некоторые эфирные масла сгущаются после отгона или при хранении.

1.3 Методы контроля качества жирных и эфирных масел

Показатели качества жирных растительных масел и препаратов на их основе обязательно включают значения йодного и перекисного чисел, которые отражают степень ненасыщенности и состояние окисленности ненасыщенных жирных кислот. Йодным числом называют величину, выраженную в граммах количества йода, которое может присоединиться к

100 г испытуемого вещества. В Государственной фармакопее РФ XV издания, Государственной фармакопее РБ, а также European Pharmacopoeia 10.0 [67], British Pharmacopoeia 2022 и USP 2022 [105] определение йодного числа предлагается осуществлять по реакции испытуемого вещества с йода бромидом или хлоридом в среде хлороформа или смеси циклогексана и ледяной уксусной кислоты, а перекисное число - определять в среде смеси хлороформа с ледяной уксусной кислотой. Во всех методах выделившийся йод оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата.

Для идентификации жирных масел Государственная фармакопея РФ XV издания допускает применение разнообразных методов: ТСХ, ВЭТСХ, ГХ, спектрофотометрия в УФ- и видимом диапазоне, спектрометрия в ИК-области. Определение состава жирных кислот в маслах жирных растительных и жирах проводят методом газовой хроматографии [26]. Методика неприменима для масел, содержащих глицериды жирных кислот с эпокси-, гидроэпокси-, гидроперокси-, циклопропиловыми или циклопропениловыми группами, а также для масел, в составе которых большая часть жирных кислот имеет длину цепи менее восьми атомов углерода, или для масел с кислотным числом более 2,0. [9, 11, 27]

К испытаниям, которые регламентирует Государственная фармакопея РФ XV, относятся такие показатели качества жирных масел как температура плавления и затвердевания, показатель преломления, рН, анизидиновое число, йодное число, кислотное число, пероксидное число и число омыления.

Так же приводится в ОФС индекс окисленности, который определяется спектрофотометрически (Таблица 2). Государственная фармакопея РФ XV издания в качестве метода количественного определения действующих веществ в эфирных маслах предлагает использовать метод газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) [25].

Процесс порчи жиров при хранении под воздействием ферментов, кислорода, влаги, света и повышенной температуры - это сложный химический процесс. Жиры при разложении приобретают горьковатый вкус

и неприятный запах. В процессе хранения жиров может происходить омыление триглицеридов до свободных жирных кислот, окисление жирных кислот до кетонов или альдегидов, перекисей, гидроперекисей и других продуктов. Окисление может проходить как по месту двойной связи, так и по концевой карбоксильной группе с декарбоксилированием. Далее происходит разрыв углеродной, цепи по месту бывшей двойной связи, в результате чего образуются альдегиды и кислоты с короткими цепями типа масляной кислоты с неприятным запахом [41].

Для оценки степени прогоркания жиров используют методы определения свободных жирных кислот по кислотному числу, по числу Рейхерта — Мейссля (летучих растворимых в воде кислот) и по числу Поленске (летучих нерастворимых в воде). Связанные жирные кислоты характеризуются эфирным числом. Характеристика окислительного прогоркания жира проводится по определению перекисного числа, которое выражается в процентах йода, израсходованного на разрушение перекисей [27].

Европейская фармакопея 10.0 предлагает проводить определение йодного числа в первую очередь у тех жирных масел, у которых оно достаточно велико (от 150 и выше). Идентификация жирных масел сводится к установлению состава методом газовой хроматографии и тонкослойной хроматографии. У многих фармакопейных жирных масел, описанных в данной фармакопее, йодное число не определяется. Более того Европейская фармакопея 10.0 использует данный показатель как испытания на насыщенность соединений, показывая тем самым, что в структуре соединения отсутствуют двойные связи. При этом показатель значения йодного числа отличен от нуля. Например «Сквалан» [105]. Более того, общая фармакопейная статья посвященная контролю качества жирных масел отсутствует.

Американская фармакопея 44 предлагает контролировать качество жирных масел посредством так называемых чисел: кислотное, эфирное,

гидроксильное, йодное, пероксидное, анизидиновое, число омыления. Но при более детальном рассмотрении частных фармакопейных статей увидим, что предпочтение при контроле качества отдается таким методам как тонкослойная хроматография и газовая хроматография после метилирования смеси жирных кислот. Йодное число практически не применяется при исследовании фармакопейных жирных масел. Приоритетным методом определения йодного числа является метод Гануса (монобромид йода).

Таблица 2 - Сравнительная характеристика методов контроля качества жирных и эфирных масел

Фармакопея Тип масла	USP 44 2021	European Pharmacopoeia 10.0	ГФ XV	The Japanese pharmacopoeia XVII
Жирные масла	<401>Fats and fixed oil	ОФС отсутствует	ОФС.1.5.2.0002	1.13 Fats and Fatty Oils Test
	Температура плавления	—	Температура плавления	Температура плавления
	Кислотное число	Кислотное число	Кислотное число	Кислотное число
	Плотность	—	Плотность	—
	Йодное число	Йодное число	Йодное число	Йодное число
	Гидроксильное число	—	—	Гидроксильное число
	Неомыляемые вещества	—	Неомыляемые вещества	Неомыляемые вещества
	Пероксидное число	—	Пероксидное число	—
	Число омыления	—	Число омыления	Число омыления
	Эфирное число	—	—	Эфирное число —
	Состав жирных кислот (ГХ)	Состав жирных кислот (ГХ)	Состав жирных кислот (ГХ)	—
	Анизидиновое число	—	Анизидиновое число	—
	Общее число окисления	—	Индекс окисленности	—
	—	—	Температура затвердевания	—
	—	ТСХ	Показатель преломления	—
	—	—	pH	—
Эфирные масла	ОФС отсутствует	01/2008:2098	ОФС.1.5.2.0001	ОФС отсутствует
	Показатель преломления	Показатель преломления	Температура затвердевания	Показатель преломления
	Оптическое вращение	Оптическое вращение	Оптическое вращение	Оптическое вращение
	Плотность	Плотность	Плотность	Плотность
	—	Температура затвердевания	Показатель преломления	—
	УФ-спектроскопия	Кислотное число	Кислотное число	Кислотное число
	—	Пероксидное число	Пероксидное число	—

	—	Посторонние эфиры	Остаток после выпаривания	—
	—	Вода	Вода	—
	—	Растворимость в спирте	—	—
	—	Остаток после выпаривания	—	—
	Газовая хроматография	Газовая хроматография	—	—

Японская фармакопея 18 издания регламентирует контроль качества жирных масел по ограниченному количеству показателей. Для определения йодного числа предусмотрен только один метод – Вийса. ОФС для контроля качества эфирных масел так же отсутствует [103]. В частных фармакопейных статьях для эфирных масел предлагаются общие испытания, такие как показатель преломления, плотность и др. Газовая хроматография также используется для контроля качества эфирных масел.

Данные литературы свидетельствуют о том, что идентификацию масел можно проводить методом ТСХ, а при необходимости – методом хромато-масс-спектропии или другими инструментальными методами (УФ-, ИК-, ЯМР-спектропии и др. [20,22].

Авторами О. В. Тринеева, А. И. Сливкин предлагается определять эфирные масла и их компоненты в лекарственном растительном сырье (ЛРС) методом ВЭЖХ-ДМД-МС [41]. Все это требует дорогостоящего оборудования и современного оснащения лаборатории.

При сравнении подходов к определению подлинности эфирных масел авторы [37] показали, что фармакопеи разных стран в различной степени используют сравнение со стандартным образцом при идентификации эфирных масел методом ТСХ.

Ненасыщенность эфирных масел, содержащих преимущественно гераниол, коричный спирт, цитронеол, можно определять бромированием согласно «ГОСТ 14618.4-78. Масла эфирные, вещества душистые и полупродукты их синтеза. Методы определения ненасыщенных соединений. Долю ненасыщенных соединений» выражают йодным числом.

1.4 Методы определения ненасыщенности природных соединений

Существующие методы анализа ненасыщенных соединений основаны на использовании реакционной способности двойной связи [91, 101]. Как известно, в наиболее распространенных методах используют способность двойных связей присоединять атомы или группы атомов [19, 38, 93].

В практике анализа с этой целью применяют галогены (йод, бром) для определения так называемых бромных и йодных чисел. Однако присоединение галогенов к двойной связи часто сопровождается нежелательными побочными процессами (например, реакции замещения), которые приводят к перерасходу галогенов, а следовательно - к искажению результатов анализа [36].

Этих недостатков не лишен и широко известный в практике аналитических определений йодных чисел растительных масел метод Вийса [36,70]. В большинстве случаев он может давать надежные результаты только при условиях, если будут соблюдены все требования как по изготовлению и хранению исходного реактива, так и к его применению.

Йодное число – общепринятый способ выражения ненасыщенности, определяемый с помощью моногалогенидов йода. Обычно применяют два моногалогенида – монохлорид йода и монобромид йода. Оба реактива пригодны для определения приблизительно одних и тех же ненасыщенных соединений, однако у каждого из них есть свои преимущества. Метод с использованием монохлорида йода (метод Вийса) отличается экспрессностью, монобромид йода (метод Гануса) более стоек, чем первый реактив. Оба метода широко распространены.

Метод Вийса — это йодометрический метод анализа степени ненасыщенности жиров и масел, основанный на реакции присоединения йодмонохлорида (ICl) к двойным связям. Является модификацией метода Хюбля и одним из наиболее распространенных стандартизированных методов.

Метод Гануса — это йодометрический способ определения степени ненасыщенности жиров и масел, основанный на реакции присоединения йодбромиды (IBr) к двойным связям. Альтернатива классическому методу Хюбля (с использованием ICl).

Небольшое колебание температуры довольно заметно влияет на титр раствора йода, т.к. уксусная кислота имеет высокий коэффициент объемного расширения. Поэтому существенно, чтобы и определение пробы, и холостое титрование проводились одновременно.

Указанные выше методы пригодны для определения ненасыщенных углеводов, жирных кислот, их сложных эфиров, виниловых эфиров и некоторых ненасыщенных спиртов.

Однако не со всеми непредельными соединениями метод Вийса и Гануса дают удовлетворительный результат. Методы могут давать завышенные значения для жиров с сопряженными двойными связями, ICl и органические растворители требуют осторожного обращения. Иногда трудно определить конец титрования из-за непостоянства исчезновения окраски. Помимо влияния побочной реакции замещения для всех легко окисляющихся соединений также будут получаться ошибочные результаты [90].

Начиная с 1909 года, когда Николаем Прилежаевым [36] было показано, что надбензойная кислота (НБК) количественно окисляет ненасыщенные соединения, в научной литературе появился ряд работ, в которых пытались использовать ее в аналитических целях, а именно для определения так называемых кислородных чисел — количественного показателя результатов анализа ненасыщенных соединений [83,84].

Возможность использования реакции эпексидирования для аналитических целей основана, с одной стороны, на существовании простых методов определения количества присутствующей в реакционной смеси пероксикислоты, а с другой — на количественном течении этого процесса.

Количественный метод определения ненасыщенности (C=C-связей) особенно в сложных по строению продуктах природного происхождения,

основанный на титровании растворами НБК или монопероксифталевой (МПФК) кислот, сыграл важную роль в истории исследования многих типов таких соединений. Так, в своем обзоре Wragg W. R. в 1952 году [107] подробно рассмотрел возможности и преимущества метода, указал на трудности, с которыми встречаются исследователи в условиях осложненного хода реакции пероксикислоты с двойными связями в некоторых молекулах, в частности, кинетической заторможенности процесса эпоксидирования и возможным перерасходом окислителя (как в случае эпоксидирования 1,1-диарилэтиленов или 9,10 - и 7,8-связей в стероидах).

Метод определения кислородных чисел путем титрования на примере НБК впервые предложил немецкий химик Meerwein H. с сотрудниками в 1924 году [83,84].

Применение МПФК в анализе ненасыщенных соединений было предложено Böhme H. в 1937 году [64], а количественное титрование ненасыщенных связей в натуральных маслах с использованием надуксусной кислоты (НУК) в среде уксусной кислоты впервые было осуществлено Smit W. C. в 1930 году [99]. Смиту удалось при осуществлении анализа натуральных масел достичь удовлетворительного соответствия между кислородными и йодными числами, применяя вместо надбензойной кислоты надуксусную кислоту (НУК) в среде безводной уксусной кислоты.

Американский химик Milas N. A. предложил для количественного определения кислородных чисел использовать относительно устойчивую пероксикамфорную кислоту в среде хлороформа при 0°C [85]. Хвостов Г.В. показал, что в отличие от неустойчивых НБК и НУК, монопероксифталевая кислота в среде этилацетата пригодна для определения кислородных чисел таких ненасыщенных соединений как олеиновая кислота и некоторые высыхающие масла, например, льняное, при 15°C за 3-4ч при использовании двукратного молярного избытка окислителя [50].

Тем не менее, все эти окислители – малоустойчивы, а получение их в чистом виде весьма затруднено. Более того, низкая стойкость применяемых

пероксикислот требовала осуществления реакции при слишком низких температурах (0°C или $15-18^{\circ}\text{C}$), что сильно замедляло аналитическую реакцию и, как следствие, приводило к увеличению продолжительности выполнения анализа (от 3-4 до 24 ч) [108].

Определение «активного кислорода» в препаратах осуществляют классическим методом йодометрии: навеску вещества растворяют в нескольких миллилитрах хлористого метилена, подкисляют 1 мл 0,01 моль/л серной кислоты, добавляют при перемешивании 5 мл 5% раствора калия йодида и титруют высвобожденный йод 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до исчезновения окраски йода. Затем рассчитывают содержание «активного кислорода».

Для характеристики качества эфирных масел используются кислотные, эфирные числа и число омыления. Вместе с тем, на наш взгляд, среди определяемых важным физико-химическим показателем характеристики качества эфирных масел может быть так называемое йодное число, которое характеризует степень ненасыщенности компонентов эфирных масел, и позволяет не только подтвердить результаты инструментальных методов анализа при оценке качества масла (дополнительно засвидетельствовать косвенным методом ее тождество), исключить фальсификацию или порчи во время хранения, но и осуществить количественное определение основного (одного или нескольких) компонента продукта или индивидуального вещества, полученного из масла.

Тем не менее, йодные числа при характеристике эфирных масел определять не принято. Вещества изопреновой структуры, которые входят в состав эфирных масел, проявляют высокую активность в реакциях замещения галогенами, а также дополнительно подвергаются окислению со стороны галогенов. Очевидно, это приводит к перерасходу галогена, а затем – к получению завышенных результатов анализа по степени ненасыщенности масел.

Нами представляется перспективный способ определения степени ненасыщенности терпеноидов эфирных масел - метод, который основан на реакции эпоксидирования [82].

Известно, что в нейтральной среде алифатические и алициклические соединения, содержащие двойные связи, под действием органических надкислот (НК) окисляются в соответствующие оксиды (оксираны). Эта реакция была открыта Николаем Прилежаевым 106 лет назад [36].

Для эпоксидирования олефинов широко используют органические надкислоты (НК). Кристаллическую НБК получают по улучшенной методике из хлористого бензоила [100], а также щелочным гидролизом ПБ [3].

Надфталевая кислота *in situ* и в кристаллическом виде [4,5] вместе с НБК является перспективным в практике окислителем.

Уже согласно первых кинетических исследований реакции Прилежаева был установлен первый порядок реакций по обоим компонентам и показано, что это реакция является бимолекулярной [36]. Изучение относительных скоростей реакции надкислот (НК) с различными олефинами показало, что НК является типичным электрофильным реагентом [57, 80]. Систематическое изучение скоростей эпоксидирования замещенных олефинов замещенными НБК позволило обосновать молекулярный механизм взаимодействия НК с олефином. [62, 63, 75, 106]

В результате дальнейших исследований в реакции пропилена с НУК кинетически доказано образование π -комплекса. Введенный ингибитор радикальных процессов не оказывал влияния на скорость реакции. Одна молекула НК реагирует с двумя молекулами пропилена ($n=2$) [6]:

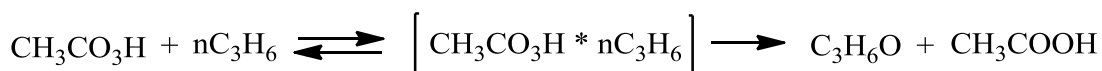


Рисунок 2 - Реакция взаимодействия НУК с пропиленом

В отдельных трудах сделано предположение также, что НК реагирует с олефинами по механизму биполярного 1,3-присоединения [79]:

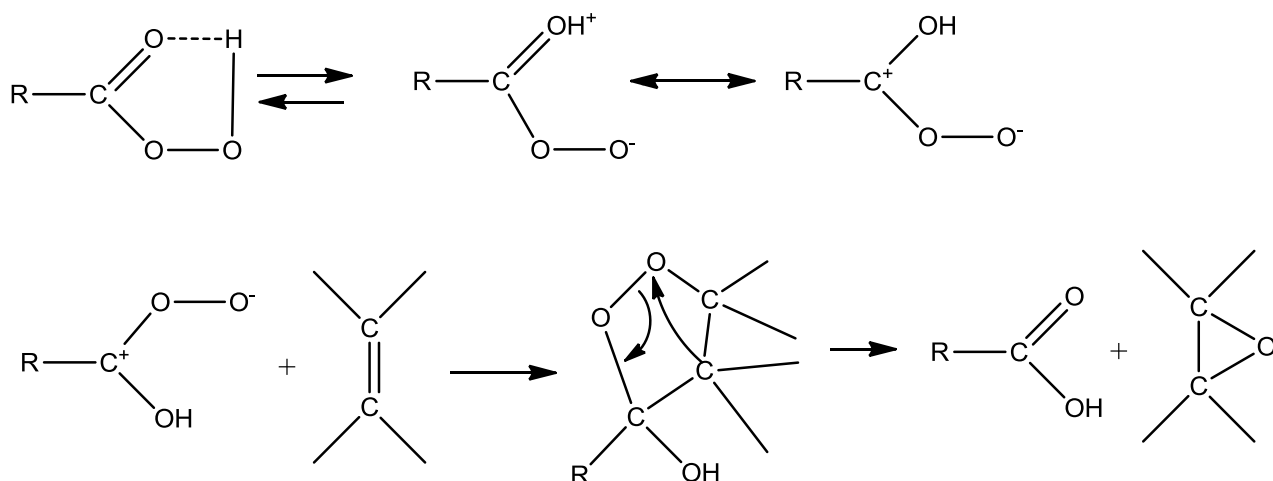


Рисунок 3 - Схема реакции эпоксидирования по механизму биполярного 1,3-присоединения

Однако, отсутствуют убедительные доказательства механизма биполярного 1,3-присоединения при взаимодействии олефинов и НК, в то время как взаимодействие олефина с НК с образованием π -комплекса убедительно доказано [6, 81, 95].

Согласно результатам исследования реакции эпоксидирования украинскими исследователями школы В.Г. Малиновского в многокомпонентных растворах с интенсивным Н-комплексобразованием, взаимодействие олефина с НК протекает как сложный процесс, кинетика и направление которого главным образом зависит от протондонорно-акцепторных свойств среды. Большинство среди установленных в этих условиях экспериментальных фактов нельзя объяснить исходя из общепринятого механизма, предполагающего участие в реакции только несольватированной молекулы НК с внутримолекулярной водородной связью [36]. Кинетическими методами показано, что промежуточный комплекс олефин-НК в ряде случаев диспропорционирует к продуктам изомеризации или раскрытия эпоксидного цикла, минуя стадию образования оксирана [15].

Согласно В.Г. Дрюку олефин атакует НК, включенную в систему межмолекулярных связей. Донорно-акцепторное взаимодействие реагентов конкурирует с «жестким» Н-комплексобразованием НК, а следовательно в

результате замещения лигандов растворителя или основы (Solv) в ее сольватной оболочке олефин образует новый ассоциативный комплекс (π -комплекс, электронодонорно-акцепторный комплекс):

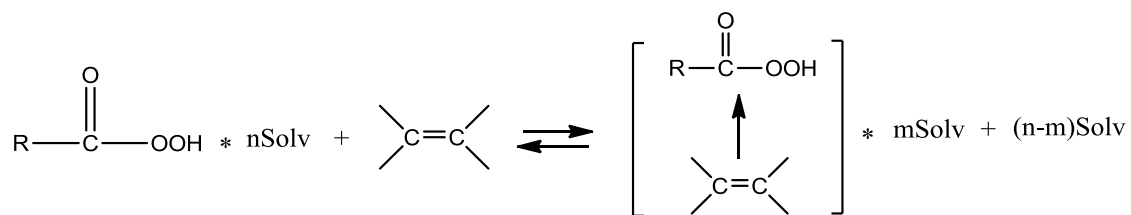


Рисунок 4 - Реакция образования электронодонорно-акцепторного комплекса

Основные закономерности течения реакции были рассмотрены в обзорах и монографиях [36, 45].

В литературе описан способ проведения анализа смесей ненасыщенных соединений путем измерения скорости реакции электрофильного присоединения к олефиновой связи. В качестве реагента использовали НБК [78]. Через определенные промежутки времени измеряли степень взаимодействия и определяли содержание ненасыщенных соединений с помощью градуировочной кривой, построенной по данным анализа смесей известного состава при тех же условиях.

Известный метод определения двойных связей в полимерах, основанный также на реакции с НБК. Состав исходной смеси Saffer A. определял экстраполяцией до нулевого времени прямолинейного отрезка кривой зависимости количества прореагировавшего вещества в зависимости от времени. Смеси этиловых эфиров элаидиновой и олеиновой кислот анализировали, исходя из различных скоростей присоединения ацетата ртути [96].

Кинетический метод определения ненасыщенных соединений в смесях, основывается на неодинаковой скорости взаимодействия их с пероксикарбоновой кислотой (реакция эпоксидирования). На исследуемую смесь действуют НК и определяют количество непрореагированного соединения через последовательные промежутки времени по данным метода йодометрического титрования избытка НК. По полученным данным строят

графики кинетических кривых скорости второго порядка, поскольку концентрации компонентов взаимодействия соизмеримы. Рассчитывают концентрации непрореагировавших ненасыщенных соединений и НК в течение времени t . Общее содержание ненасыщенных соединений в смеси рассчитывают по данным метода йодометрического титрования. Концентрацию более реакционно способного компонента находят методом логарифмической экстраполяции Сиггиа-Ханна. По разнице этих двух значений находят содержание менее реакционно способного компонента смеси [96].

Заключение по главе 1

1. На современном фармацевтическом рынке Российской Федерации довольно широко представлены лекарственные препараты на основе жирных и эфирных масел. При хранении данных препаратов происходит естественное окисление масел, что снижает их терапевтическую активность, поэтому контроль ненасыщенности является важным показателем доброкачественности лекарственного препарата на основе жирных масел.
2. Государственная фармакопея РФ XV издания предлагает контролировать качество лекарственных препаратов на основе жирных и эфирных масел различными способами. Помимо ГЖХ метода, который подразумевает сравнение хроматографического профиля определяемого вещества со стандартом немаловажную роль играет определение степени ненасыщенности по такому показателю как йодное число.
3. На сегодняшний день степень ненасыщенности жирных масел определяют методом Вийса и Гануса. В основу этих методов положена реакция окисления ненасыщенных соединений с довольно сильными и агрессивными окислителями йода монохлоридом и йода монобромидом, которые вступают, помимо основной реакции, в побочные, тем самым дают несколько завышенные результаты.

Глава 2. Материалы и методы исследований.

2.1 Оборудование и реактивы

Объектами испытаний были жирные ненасыщенные кислоты и жирные масла:

Олеиновая кислота ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$), квалификации х.ч., температура плавления. 8°C. $M_r=282,46$ г/моль, содержание основного действующего вещества более 99% (ГХ), Sigma-Aldrich, Lot 0064242.

Рицинолевая кислота ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$), 12-гидрокси-цис-9-октадеценова кислота, х.ч., температура плавления. 5,5°C (цис), 53°C (транс); $M=298,5$ г/моль, содержание основного действующего вещества более 98% (ГХ), Santa Cruz Biotechnology, sc-205489.

Оливковое масло. Экстра Вирджин нерафинированная «Эллада» (о. Крит, Греция), Lot 1020024

Масло подсолнечное производства ООО «Мак-Дей» ДТСТУ 4492:2005 (г. Новомосковск, Украина). Йодное число 119-145. Состав: 24-40% триглицериды олеиновой кислоты, 46-62% – линолевой кислоты. Масло подсолнечное (сырец).

Масло персиковых косточек во флаконах на 100 мл производства ОАО «Золотоношская ПКФ «Злата»; ООО Ароматика (Украина), сер. 2160908. Йодное число 96-103. $\rho = 0,914-0,920$. $n=1,470-1,473$.

Масло касторовое. Йодное число: от 82 до 88. капсулы по 500 мг производства BIOGAL Pharm. Works Ltd., сер. 0070400.

Масло касторовое медицинское (производитель ОАО «Лубныфарм» Украина) ГОСТ 18102-72. Получают прессованием с очисткой семян клещевины – *Ricinus communis* L., семь. молочайных-Euphorbiaceae. Состав: до 85 % триглицериды рициновой кислоты (монооксиолеиновая с оксигруппой у C-12), до 9% – олеиновой, до 3% – линолевой и до 3% – насыщенных кислот. Йодное число от 82 до 88, $\rho = 0,948-0,968$, $n=1,475-1480$.

Масло семян тыквы по 100 мл производства ООО «ОЗ «ГНЦЛС», Харьков, Украина. Сер. 50209.

Масло кукурузное нерафинированное из зародышей спелых семян ТУ У 15.6-34369736-001: 2008, серия 03.08.2009. Производитель: СПД Шишкина С. А. (с. Розквит Одесская обл., Украина). Содержит до 45% триглицерида олеиновой кислоты, до 48% – линолевой и гипогеевой кислоты; до 11% насыщенных кислот. Йодное число 111-133.

Рыбий жир, 50 мл, произведенный из печени тресковых производства ОАО «Лубныфарм» (Украина), серия 391010.

Лимонное масло. Внешний вид: прозрачная, подвижная, бледно-желтая или зеленовато-желтая жидкость. При низких температурах он может помутнеть. Характерный запах. Относительная плотность: от 0,850 до 0,858. Показатель преломления: 1,473-1,476. Оптический вращение: от + 57° до + 65,6°.[304]. Sigma-Aldrich, Lot W262528

Состав масла: β -пинен: от 7,0% до 17,0%,
 – сабинен: от 1,0% до 3,0%,
 – лимонен: от 56,0% до 78,0%,
 – γ -терпинен: от 6,0% до 12,0%,
 – β -кариофиллен: максимум 0,5%,
 – нерал: от 0,3% до 1,5%,
 – α -терпинеол: максимум 0,6%,
 – нерилацетат: от 0,2% до 0,9%,
 – гераниал: от 0,5% до 2,3%,
 – геранилацетат: от 0,1% до 0,8%.

Эвгенол с содержанием основного действующего вещества 99%, Sigma-Aldrich. Желтоватая жидкость или без цвета. $T_{кип}=253,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\rho = 1,064\text{ г/мл}$, $n_d=1,541$. Малорастворим в воде, растворим в основаниях.

Масло терпеновое очищенное (Скипидар очищенный). Эфирное масло, полученное перегонкой смолы из сосны обыкновенной. $\rho = 0,855\text{--}0,863\text{ г/мл}$. $n=1,467\text{--}1,472$. $T_{кип.}\text{ }153\text{--}160^{\circ}\text{C}$. Скипидар, желтоватая жидкость, $T_{кип.}\text{ }150\text{ -}$

170°C; смесь углеводов, преимущественно моно-и бициклических терпенов. Он представляет собой смесь терпеновых углеводов (α -пинен 60-65 %, Δ^3 - карен 10-12%, лимонен 9-10%, α -тенпинен 5-6%, β -пинен 2-3%, камфен 2-3%, γ -терпинен 1-2%). Масло иммерсионное терпеновое, марка КП производства «Лубныфарм», Украина, серии. 50791.

(-)- α -Пинен с содержанием основного действующего вещества 99,2 % (по данным ВЭЖХ), оптически чистый, $d = 0,874$ г/мл, Sigma-Aldrich, Lot 3184FH;

(S)-(-)-Лимонен с содержанием основного действующего вещества 97,8% (по данным ВЭЖХ), $d = 0,844$ г/мл, $n=1,4731$, оптическое вращение - 82,55, пероксиды 3,2, Sigma-Aldrich; Lot 05224HD

Транс-Анетол, (транс-1-метокси-4-(1-пропенил)бензен), с содержанием основного действующего вещества $\geq 99,5\%$, для ГХ $d=0.988$ г/мл, Sigma-Aldrich, Lot S78437V.

β -Мирцен с содержанием основного действующего вещества 98,9% (по данным ВЭЖХ), 7-метимл-3-метилен-1,6-октадиен угол преломления 1.4719, Sigma-Aldrich, SIAL, Lot 2319.

Линалоол с содержанием основного действующего вещества 97,2%, $\rho = 0,862$ г/мл, оптическое вращение $-18,3^\circ$, $n=1,462$, Sigma-Aldrich, Lot S78437V.

«Нашатырно-анисовые капли раствор для приема внутрь спиртовой», раствор во флаконах по 25 мл производства «Тернофарм» (Украина, Тернополь, серия №220717). В 100 мл капель содержится - анисовое масло 2,81 г, 10% раствор аммиака 15 мл, 90% этанол - 100 мл в качестве вспомогательного вещества.

«Вода укропная 0,005%- 100 мл» экспемпорального изготовления (ООО «Аптека 122» г. Донецк). *Технология изготовления.* 0,05 г масла фенхелевого смешивают с водой очищенной до 1 литра. Энергично встряхивают. Срок хранения 30 суток [21].

Каприновая кислота, квалификация ч, с содержанием основного действующего вещества 98%, мол. масса 172,27, плотность 0,8843-0,8863,

температура кристаллизации 28,5-31,5°C, Новочеркасский завод синтетических продуктов, партия 31.

Пероксидекановая кислота (пероксикаприновая), $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$, $M_r=188$ г/моль, pK_a 8,5, белые, пластинчатые аморфные кристаллы, жирные на ощупь, температура плавления 41°C.

Приготовление 0,05 г/мл раствора пероксидекановой кислоты в метиленхлориде. Около 1,0 г (точная навеска) пероксидекановой кислоты помещали в колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 20,0 мл метиленхлорида и тщательно взбалтывали.

Кислоту уксусную разведённую 30% готовили согласно Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV изд. [24].

Калий йодид 10% готовили согласно ГФ XV издания [24].

Натрия тиосульфата раствор 0,1M готовили согласно Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV изд. [23].

Дихлорметан (метилен хлористый) квалификации ч. д. а. 99,8%, плотность 1,1066, серия 5616/10 LAB-SCAN, Ирландия.

Хлороформ 99,9%, Бельгия, партия TAP081201S.

Для проведения реакции использовали конические колбы на 75 мл с притертыми пробками. Мерная посуда класса А (1 класс), которая отвечает требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV изд. [30].

Для нагрева и поддержания необходимой температуры реакционной смеси использовали воздушный термостат ТС – 80М (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ»).

Статистическую обработку данных проводили согласно ОФС «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» при помощи программы Chemmetr 1.0.

Строение полученных продуктов эпексидирования доказывали функциональным и элементным анализом, а также с помощью ИК-

спектроскопии [52]. ИК-спектры получали на спектрофотометре «Specord M80» (Carl Zeiss) в тонкой пленке.

Строение полученных продуктов эпоксидирования доказывали функциональным и элементным анализом, а также с помощью ИК-спектроскопии (наличие в молекулах трехчленного эпокси-цикла).

Методики извлечения эпоксидов ненасыщенных соединений.

цис-9,10-Эпокси-октадекановая кислота (2). К 25 мл 1% раствора (0,0009 моль) пероксидекановой кислоты в дихлорметане медленно добавляли 0,185 г (0,00006 моль) олеиновой кислоты (*цис-9-октадеценовой кислоты* (1)) при 25 °С, выдерживали 1 ч. Реакционную смесь промывали в делительной воронке 15% раствором натрия карбоната и водой до нейтральной реакции, сушили в эксикаторе над натрия сульфатом.

цис-9,10-Эпокси-метил-октадеканоат (4). К 25 мл 1%-го раствора (0,0013 моль) пероксидекановой кислоты в дихлорметане медленно добавляли 0,185 г (0,00063 моль) метилолеата *цис-9-метил-октадеценоат* (3) при 25 °С, выдерживали 1 ч. Реакционную смесь промывали в делительной воронке 15% раствором натрия карбоната и водой до нейтральной реакции, сушили в эксикаторе над натрия сульфатом. Очищали перегонкой с водяным паром, собирали отгон в колбу-приемник фракцию с $T_{\text{кип}}$ 160-170°С (0,1–0,2 мм рт. ст.).

Таблица 3 - Основные характеристики исходных соединений и полученных продуктов реакции эпоксидирования олеиновой кислоты (1), метилолеата (3) и их эпоксидов (2,4)

Испытуемое соединение	M, г/моль	T _{затв} , °С	n _d ²⁰	Элем.содерж , теор./опр.,%		Показатели, теор./опр.		
				С	Н	КЧ	ЭЧ	ЙЧ
<i>цис-9-октадеценовая кислота</i> (1)	282,4	+12	1,4585	76,5/ 76,2	12,1/ 11,9	198,3/ 198,2	0	89,8/ 89,3

<i>цис</i> -9,10-Эпокси-9-октадеценовая кислота (2)	298,4	+58,5-59	-	-	-	187,7/ 187,0	0	0
<i>цис</i> -9-Метил-октадеценоат (3)	296,4	-9	1,4520	76,9/ 77,1	12,2/ 12,3	0	189,2/ 189,0	85,6/ 85,3
<i>цис</i> -9,10-Эпокси-метил-октадеценоат (4)	312,4	-15	1,4510	73,0/ 73,2	11,6/ 11,3	0	359,1/ 360,2	0

где КЧ – кислотное число, ЙЧ – йодное число, ЭЧ – эфирное число

Эпоксирированное подсолнечное масло. Прозрачная вязкая светло-желтая жидкость с легкой опалесценцией; $T_{затв}$ 5°C. Кислотное число, мг КОН/г 2,8; эпоксидное число 3,9;

ИК-спектры получали на спектрофотометре «Specord M80» в тонкой пленке [29]. Йодное число определяли согласно Государственной фармакопее РФ XV издания [28].

Глава 3. Квантово-химическое исследование механизма реакции эпоксидирования некоторых терпеноидов пероксиуксусной и пербензойной кислотами

3.1. Квантово-химическое исследование механизма реакции эпоксидирования эвгенола и изоэвгенола пероксиуксусной и пербензойной кислотами

3.1.1 Обоснование выбора объектов и методов исследования

Современные компьютерные технологии неэмпирической и полуэмпирической квантовой химии позволяют предсказать геометрическое строение, энергию и другие свойства молекул. Методы квантовой химии позволяют, не проводя экспериментальных исследований прогнозировать свойства материалов. Однако между исследованиями молекул методами квантовой и экспериментальной химии существует разница: расчеты можно одинаково легко выполнить как для несуществующих или неустойчивых соединений, так и для существующих соединений, с которыми приходится проводить экспериментальные исследования в лаборатории [77]. Информативность квантово-химических методов структурной химии значительно выше, чем экспериментальных тем, что они позволяют одновременно получить данные о геометрии молекул, дипольные моменты, энтальпии образования, потенциалы ионизации, распределение зарядов, порядки связей, спиновые плотности и т.д. И все это в одном «эксперименте» [44,86].

В химической практике широко используются комплексы программ неэмпирической (GAUSSIAN и GAMESS) и полуэмпирической (MOPAC и HyperChem) компьютерной квантовой химии. Наиболее доступным является комплекс программ структурной химии - HyperChem. Это пакет высоко сервисных программ, обеспечивающих возможность квантово-химического расчета химических частиц вещества методами неэмпирической и полуэмпирической квантовой химии [17, 39, 104].

Изучение механизма реакции эпоксидирования приобретает все большее значение как среди теоретиков, так и среди химиков-экспериментаторов. Путем квантово-химических расчетов можно предсказать природу, характер взаимодействия, энергетические и геометрические параметры переходного состояния и конечных продуктов реакции [59,60].

Для расчета использовали метод функционала плотности (приближение UBH&NLYP/6-31G(d)) с использованием программы Gaussian 09. Указанный функционал позволяет корректно описывать бирадикальные структуры и является достаточно экономичным с точки зрения затрат компьютерного времени, что позволяет использовать его для исследования достаточно сложных органических соединений и реакций [85, 109].

3.1.2 Реакционная способность изомеров эвгенола

Эвгенол довольно легко вступает в реакцию эпоксидирования с пероксикарбоновыми кислотами. Как видно из таблицы 4, величины активационных барьеров эпоксидирования цис - и транс - форм изоэвгенола (рисунок 5) примерно на 20 кДж/моль ниже, чем в случае эвгенола, что будет проверено экспериментально в дальнейшем.

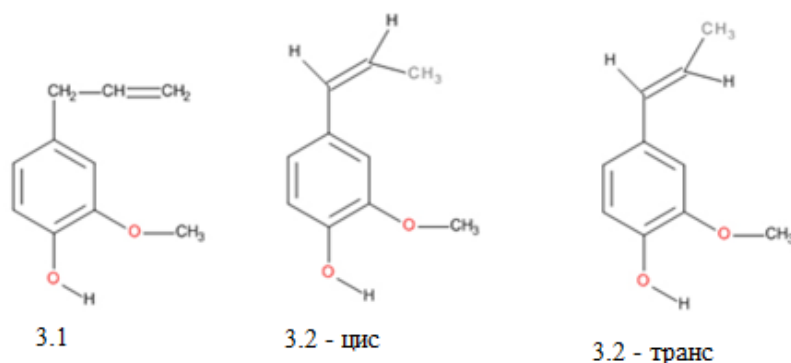


Рисунок 5 Структурные формулы эвгенола (3.1) и изоэвгенола (3.2)

Переходное состояние эпоксидирования эвгенола соответствует практически синхронному процессу, в котором С-О связи эпоксидного цикла имеют достаточно близкие значения. Важно отметить, что структура

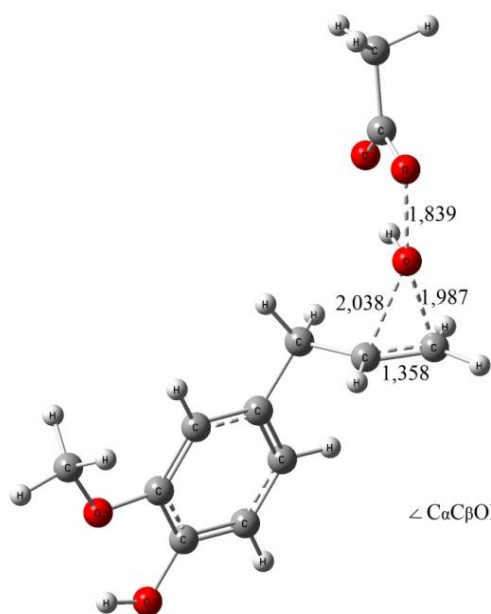
изоэвгенола имеет закрытую электронную оболочку, то есть в отличие от реакций эпоксидирования других олефинов не наблюдается бирадикальность переходного состояния. Согласно расчета, активационные параметры эпоксидирования цис - и транс - форм изоэвгенола имеют близкие значения, что свидетельствуют о незначительном влиянии структуры указанной молекулы на реакционную способность.

Таблица 4-Величины активационных параметров эпоксидирования эвгенола и изоэвгенола пероксиуксусной кислотой, рассчитанные в приближении UBH&HLYP/6-31G(d))

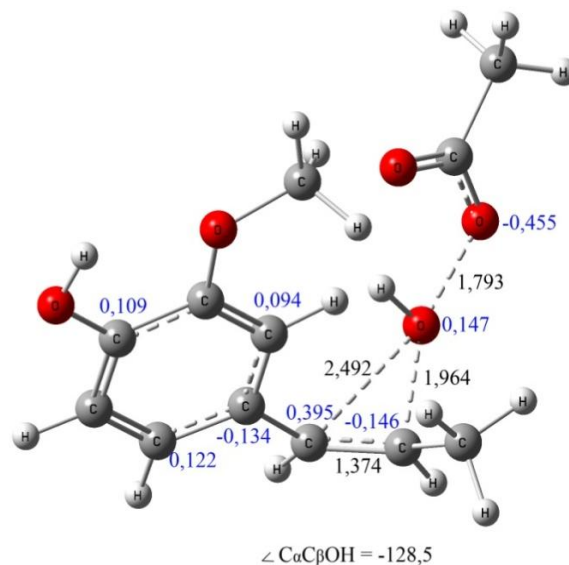
Соединение	$\Delta H_{\text{акт.}}, \text{кДж/моль}$	$\Delta G_{\text{акт.}}, \text{кДж/моль}$
эвгенол	122,39	137,37
<i>цис</i> -эвгенол	101,43	117,18
<i>транс</i> -эвгенол	101,29	112,40

Близкими также являются геометрические параметры и значения спиновой плотности на соответствующих атомах. Как видно из рис. 6 переходные состояния (1 и 2) имеют близкий к планарному характер (см. величины углов $C_{\alpha}C_{\beta}OH$), при этом они являются несимметричными со значительным преимуществом в образовании связи $C_{\alpha}-O$ над $C_{\beta}-O$.

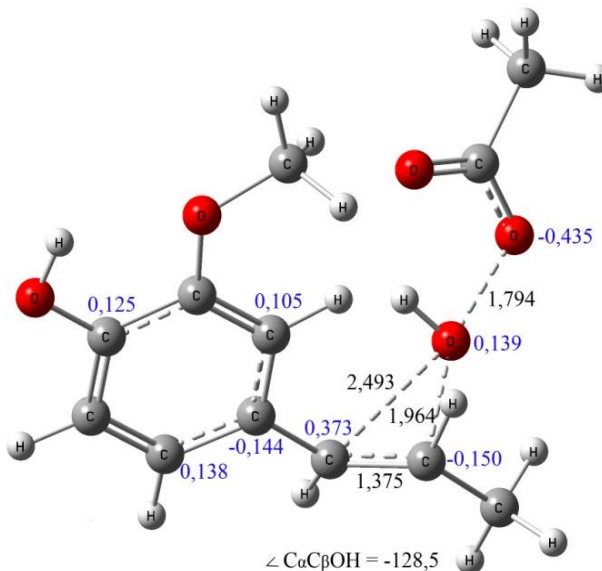
Анализ волновой функции переходных состояний (2 и 3 рисунок 6) свидетельствует об их бирадикальности. Наибольшая спиновая плотность локализована на атомах C_2 и O_{27} . За счет сопряжения олефинового фрагмента с ароматическим, наблюдается частичная делокализация спиновой плотности в орто - и пара - атомах углерода.



переходное состояние 1



переходное состояние 2



переходное состояние 3

Рисунок 6 - Структура, геометрические параметры (Å, град.) и величины спиновой плотности на некоторых атомах переходных состояний эпексидирования эвгенола и изоэвгенола пероксиэтановой кислотой

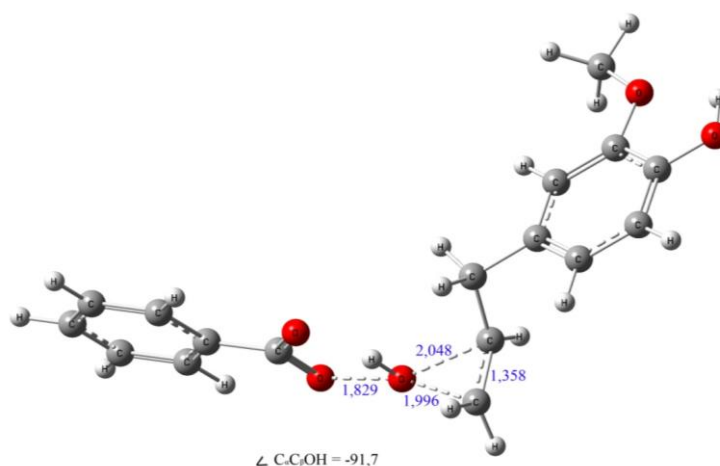
Интерес вызвали результаты сравнительного изучения реакции эпексидирования обоих изомеров эвгенола с помощью другой пероксикислоты - пербензойной, а затем их сравнение с таковыми, полученными для пероксиэтановой кислоты.

Нами была исследована кинетика эпексидирования эвгенола и изоевгенола с участием пероксибензойной кислоты (ПБК). При этом экспериментально установлено, что эффективная константа скорости реакции эпексидирования изоевгенола в 5,5 раз больше, чем в случае его изомера.

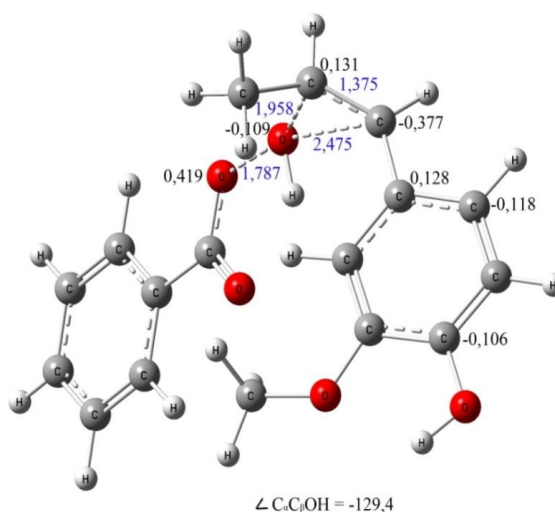
Результаты квантово-химического исследования механизма реакции эпексидирования обоих изомеров эвгенола (рисунок 7) показала следующее.

Переходное состояние 4 эпексидирования эвгенола НБК отвечало практически синхронному процессу, в котором С-О связи эпексидного цикла имеют достаточно близкие значения, имеет закрытую электронную оболочку.

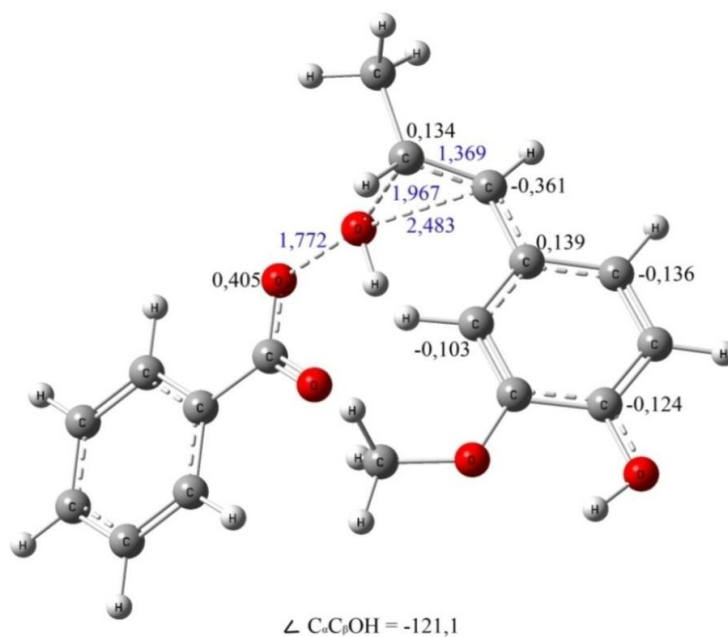
Анализ волновой функции переходных состояний (5 и 6) свидетельствует об их бирадикальности.



переходное состояние 4



переходное состояние 5



переходное состояние 6

Рисунок 7 - Структура, геометрические параметры (Å, град.) и величины спиновой плотности на некоторых атомах переходных состояний эпексидирования эвгенола та *изоэвгенола* пербензойной кислотой

Таблица 5 - Величины активационных параметров эпексидирования эвгенола и *изоэвгенола* пербензойной кислотой, рассчитанные в приближении UBH&HLYP/6-31G(d)

Переходное состояние	$\Delta H_{\text{акт.}}$, кДж/моль	$\Delta G_{\text{акт.}}$, кДж/моль
Без учета спиновой коррекции		
4	118,69	129,29
5	105,23	116,73
6	100,06	112,87
С учетом спиновой коррекции		
5	81,24	92,74
6	77,23	90,04

Согласно расчета, наименьшей величиной энергии активации характеризуется реакция, которая протекает через переходное состояние 6. Эта тенденция сохраняется и после учета спиновой коррекции.

3.2. Квантово-химическое исследование механизма реакции эпексидирования гераниола и лимонена пероксиуксусной и пербензойной кислотами

3.2.1 Обоснование выбора объектов исследования

Современные методы квантово-химического моделирования открывают новые возможности для теоретического исследования механизмов химических реакций. С помощью компьютерных расчетов можно не только предсказать энергетические и пространственные характеристики переходных состояний и конечных продуктов, но и детально проанализировать природу межмолекулярных взаимодействий на различных стадиях химического превращения. Особый интерес представляют реакции эпексидирования монотерпеноидов, содержащих аллильные спиртовые группы, которые протекают под действием органических пероксикислот [76].

Данные процессы отличаются сложной стереоэлектронной организацией переходных состояний, где существенную роль играют как конформационные эффекты молекулы субстрата, так и специфика взаимодействия с пероксидным реагентом. Современные вычислительные подходы, включающие методы функционала плотности позволяют с высокой точностью моделировать трехмерную структуру реакционных интермедиатов, анализировать энергетические профили потенциальных реакционных путей и прогнозировать регио- и стереохимические особенности процесса.

Так, гераниол (рисунок 8), который содержит две тризамещенных $C=C$ связи, при взаимодействии с мета-хлорнадбензойной кислотой (МХНК) в среде органических растворителей (метиленхлорид, хлороформ) преимущественно эпексидируется по 6,7-двойной связи (1) (57% против 30% для 2,3-моноэпексида гераниола (2) (рисунок 9). Аналогично происходит взаимодействие между МХНК и гераниолом в водном растворе натрия гидрокарбоната ($pH = 8,3$) (44% против 27% для 2,3-моноэпексида), в то

время, как в присутствии эмульгатора эпоксидирование гераниола происходит исключительно выборочно по алильной системе, что, очевидно, вызвано различными механизмами взаимодействия (рисунок 9) [68,69,71,92]. Не исключено, что в случае апротонных растворителей проявляется ориентационный эффект гидроксильной группы аллильной системы.

Как известно, гераниол (1.1) является транс-изомером (транс-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ол.

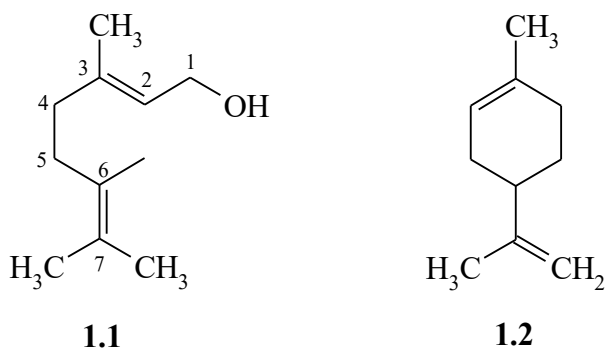


Рисунок 8 - Структурные формулы гераниола (1.1) и лимонена (1.2)

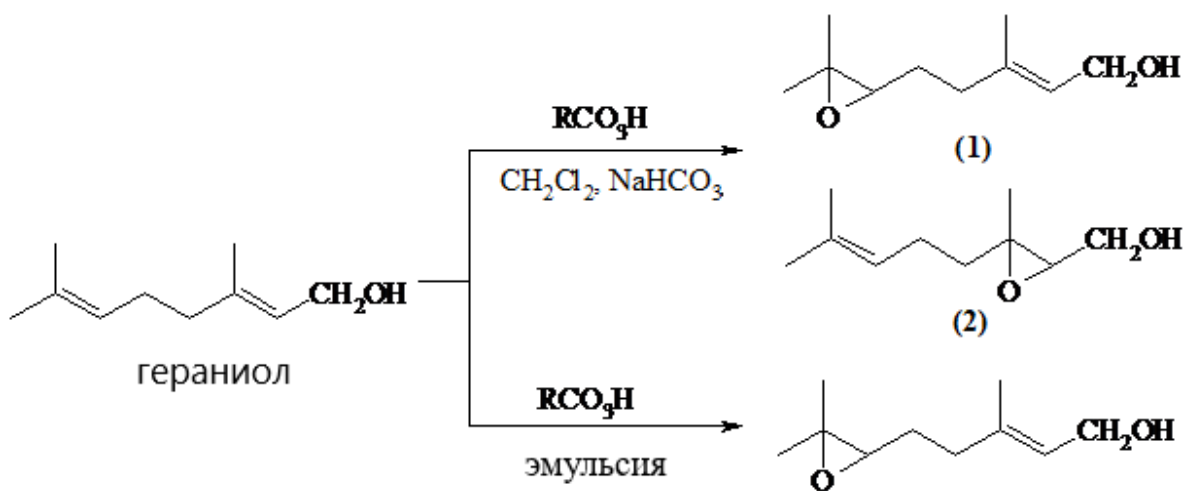
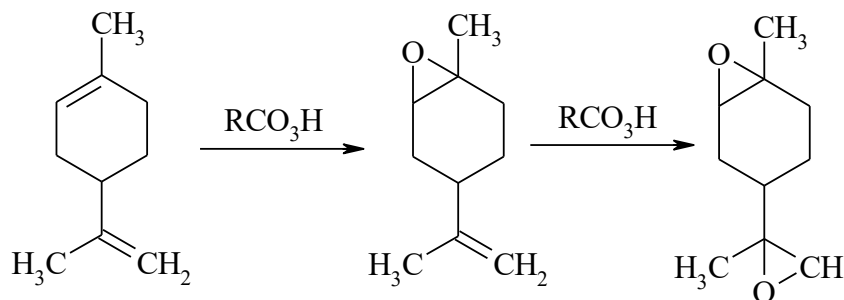


Рисунок 9 - Реакции региоизбирательного эпоксидирования гераниола

Особое внимание привлекает вопрос относительной реакционной способности лимонена, а именно двух его олефиновых фрагментов, *экзо*-циклического и *эндо*-циклического. В большинстве случаев реакции электрофильного присоединения реализуются легко по обоим π -связям,

поэтому чаще всего изолируются *бис*-продукты. В тех случаях, когда удается остановить процесс на стадии образования продукта 1:1, обычно находят продукт присоединения по *эндо*-циклической двойной связи, при этом, легко образуются продукты дальнейшего эпоксидирования при избытке окислителя (рисунок 10) [34].



1,2-эпоксид лимонена 1,2;7,8-диэпоксид лимонена

Рисунок 10 - Реакция эпоксидирования лимонена надкислотами

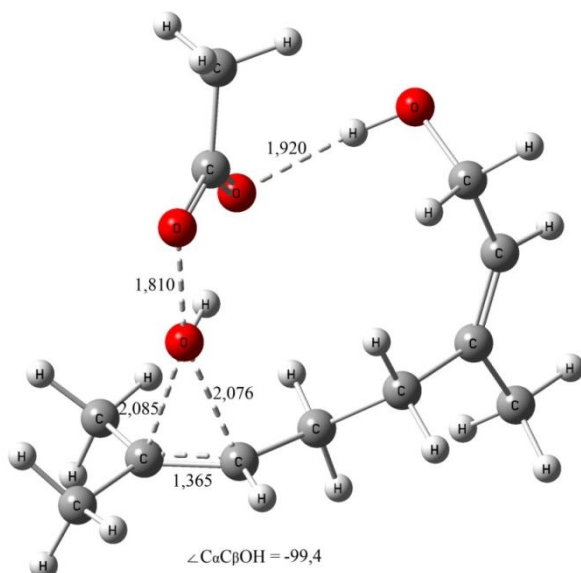
3.2.2. Реакционная способность

Сравнение величин активационных барьеров эпоксидирования гераниола по связям $C_6=C_7$ и $C_2=C_3$ свидетельствует о преимущественной реализации первого направления (таблица 6).

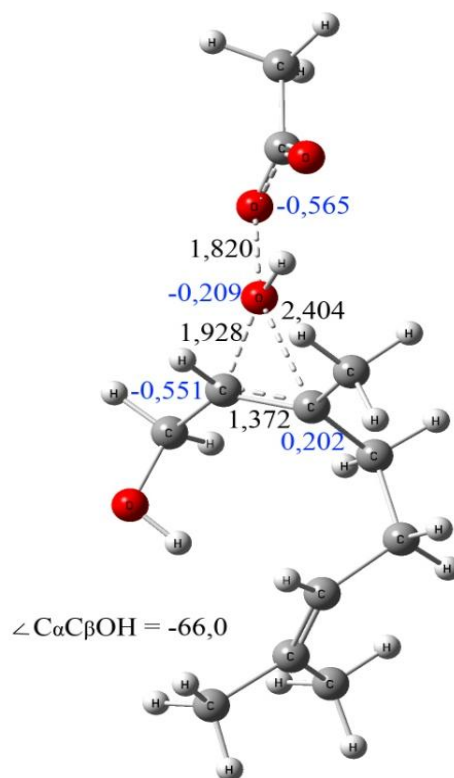
Таблица 6 - Величины активационных параметров эпоксидирования гераниола надуксусной кислотой, рассчитанные в приближении UBN & HLYP / 6-31g(d)

Переходное состояние	$\Delta H_{\text{акт.}}$, кДж/моль	$\Delta G_{\text{акт.}}$, кДж/моль
7	102,36	115,11
8	121,61	139,66

На наш взгляд одной из основных причин такой региохимии процесса является образование в переходном состоянии 7 водородной связи между атомом водорода спиртовой группы и атомом кислорода надуксусной кислоты, что приводит к стабилизации соответствующего переходного состояния (Рисунок 11).



переходное состояние 7



переходное состояние 8

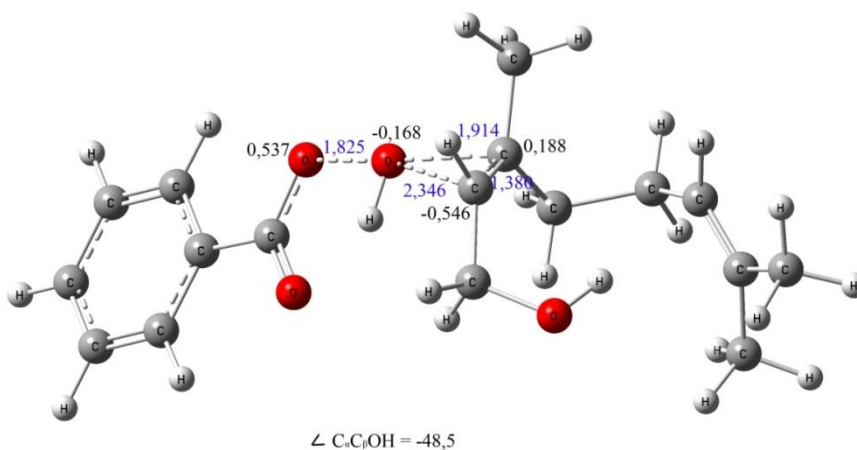
Рисунок 11 - Структура, геометрические параметры (Å, град.) и величины спиновой плотности на некоторых атомах переходных состояний эпексидирования гераниола надуксусной кислотой

Следует заметить, что переходные состояния 7 и 8 отличаются по характеру волновой функции. В первом случае структура имеет закрытую электронную оболочку, тогда как переходное состояние 8 имеет бирадикальный характер с наибольшей локализацией спиновой плотности на атоме углерода гераниола во 2 положении (C_2) и перекисного кислорода надкислоты.

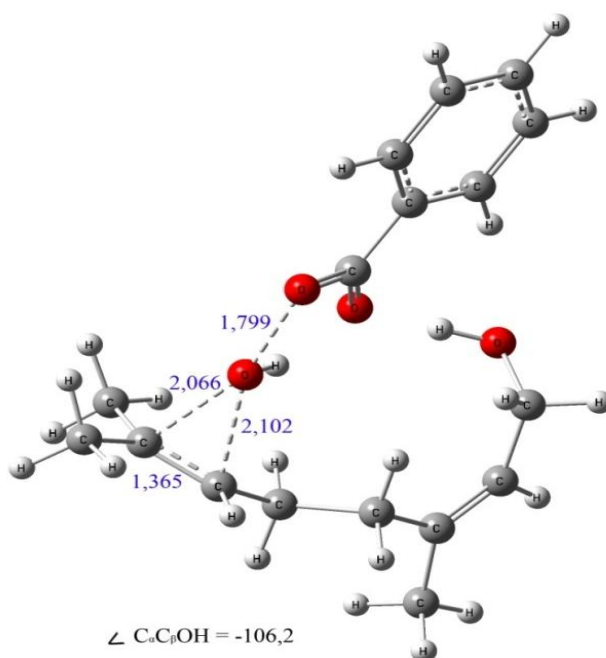
Как видно из рисунка 11 переходные состояния 7 и 8 имеют близкие по значению длины связей между атомами кислорода пероксидной связи, но отличаются степенью образования C-O связей – переходное состояние 7 имеет симметричную структуру, тогда как в структуре 8 наблюдается преимущественное образование одной из связей. Данные величин активационных параметров эпексидирования гераниола надуксусной

кислотой представлены в таблице 6; они также подтверждают преимущество переходного состояния 7.

В переходном состоянии 10 на рисунке 12 наблюдается образование водородной связи между атомом водорода спиртовой группы и атомом кислорода надбензойной кислоты, что приводит к стабилизации соответствующего переходного состояния.



переходное состояние 9



переходное состояние 10

Рисунок 12 - Структура, геометрические параметры (Å, град.) и величины спиновой плотности на некоторых атомах переходных состояний эпексидирования гераниола надбензойной кислотой

Следует отметить, что переходные состояния 9 и 10 отличаются по характеру волновой функции. В первом случае структура имеет бирадикальный характер с наибольшей локализацией спиновой плотности на атомах C_2 и O_{32} , а во втором случае структура имеет закрытую электронную оболочку.

Переходное состояние 10 имеет симметричную структуру (рисунок 12), поскольку длины связей имеют близкие значения, а в структуре 9 наблюдается преимущественное образование одной из связей.

Сравнение величин активационных барьеров эпексидирования гераниола (таблица 7) свидетельствует о том, что переходное состояние 10 имеет меньшее значение, чем переходное состояние 9, поэтому реакция происходит быстрее, как и в случае с надуксусной кислотой.

Таблица 7 - Величины активационных параметров эпексидирования гераниола (1.1) надбензойной кислотой, рассчитанные в приближении UBH & HLYP / 6-31g(d)

Переходное состояние	$\Delta H_{\text{акт.}}$, кДж/моль	$\Delta G_{\text{акт.}}$, кДж/моль
9	106,46	119,29
10	98,07	111,91

Региоспецифичность процесса эпексидирования лимонена была исследована еще в 1965 году [95]. Согласно теоретическим представлениям, эпексидирование происходит по циклической двойной связи.

Анализ волновой функции переходных состояний эпексидирования лимонена надуксусной кислотой (рисунок 13) свидетельствует об их бирадикальном характере (переходные состояния 11-12), кроме переходного состояния 14, которое имеет закрытую электронную оболочку.

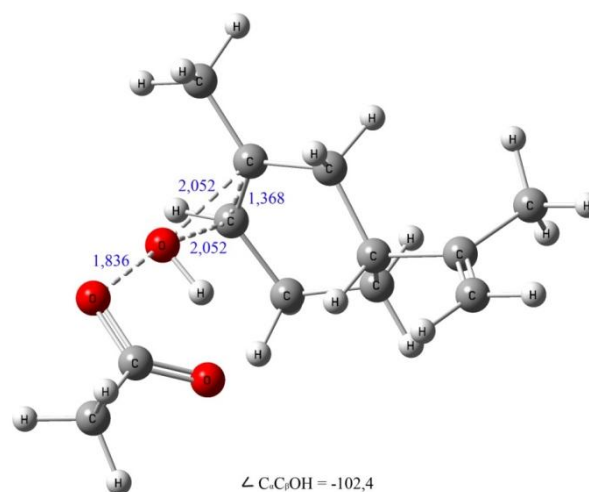
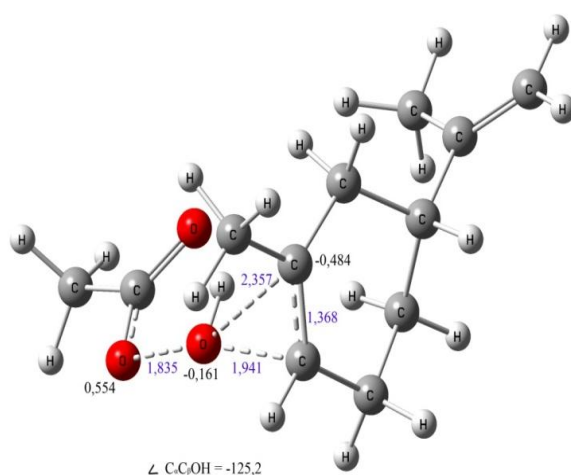
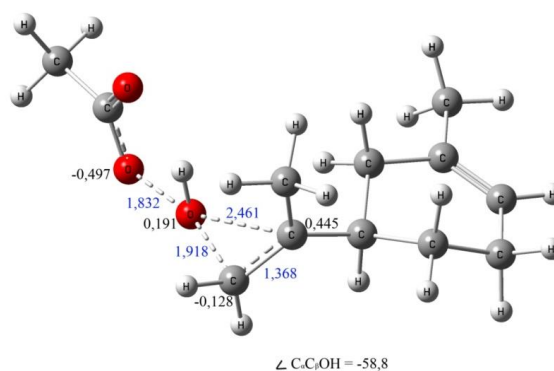
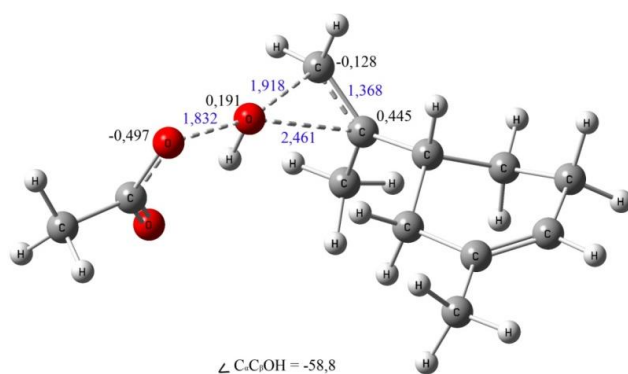


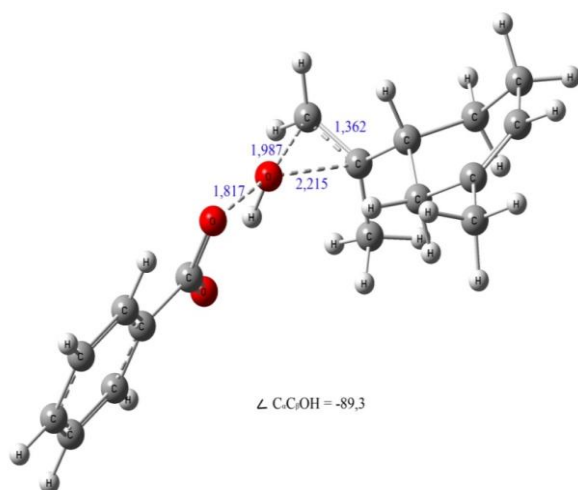
Рисунок 13 - Структура, геометрические параметры (Å, град.) и величины спиновой плотности на некоторых атомах переходных состояний эпексидирования лимонена надуксусной кислотой

Таблица 8 - Величины активационных параметров эпексидирования лимонена надуксусной кислотой, рассчитанные в приближении UBH&HLYP/6-31G(d)

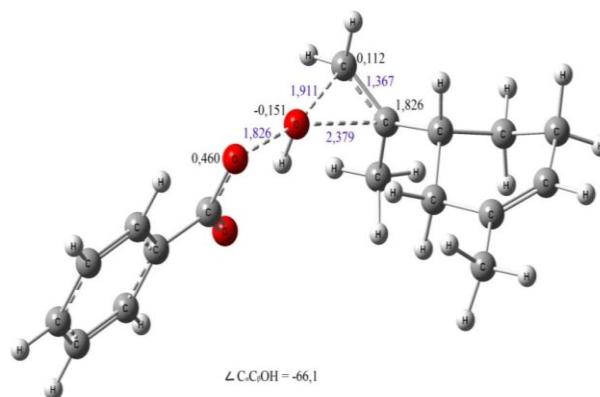
Переходное состояние	$\Delta H_{\text{акт.}}$, кДж/моль	$\Delta G_{\text{акт.}}$, кДж/моль
Без учета спиновой коррекции		
11	112,12	115,42
12	115,41	115,41
13	106,15	118,02
14	110,33	124,35

С учетом спиновой коррекции		
11	74,78	78,08
12	74,84	78,13
13	77,39	89,25

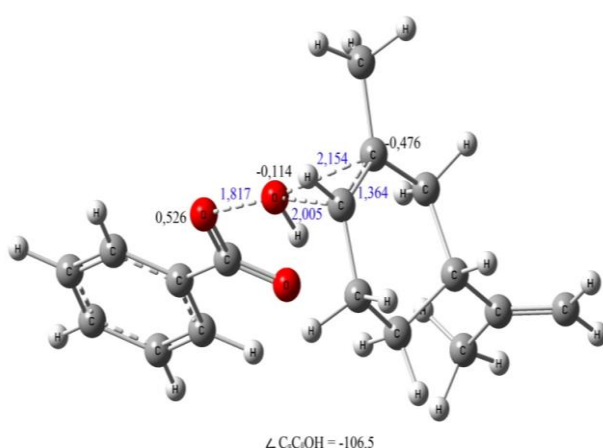
В случае эпоксидирования лимонена надбензойной кислотой наблюдается, что переходные состояния 16 и 17 имеют также бирадикальный характер, в отличие от структур 15 и 18, которые имеют закрытую электронную оболочку (рисунок 14).



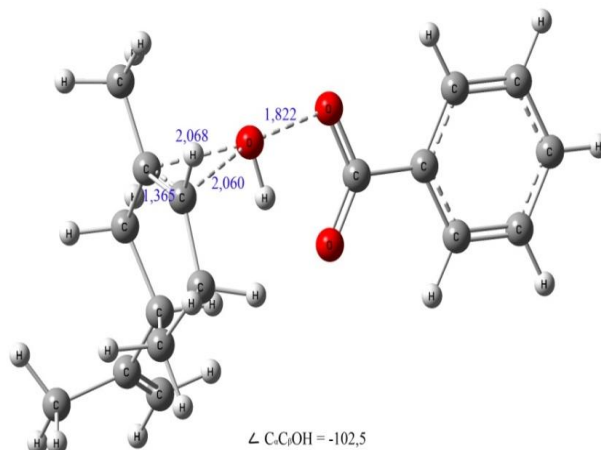
переходное состояние 15



переходное состояние 16



переходное состояние 17



переходное состояние 18

Рисунок 14 - Структура, геометрические параметры (Å, град.) и величины спиновой плотности на некоторых атомах переходных состояний эпоксидирования лимонена надбензойной кислотой

Таблица 9- Величины активационных параметров эпексидирования лимонена (1.2) надбензойной кислотой, рассчитанные в приближении UBH&HLYP/6-31G(d))

Переходное состояние	$\Delta H_{\text{акт.}}, \text{кДж/моль}$	$\Delta G_{\text{акт.}}, \text{кДж/моль}$
15	109,93	121,27
16	111,18	116,29
17	104,03	117,30
18	106,51	122,29

Сравнивая переходные состояния 14 и 18 видно, что эти структуры являются симметричными, то есть имеют близкие по значению длины связей между атомами кислорода пероксидной связи.

Результаты проведенных расчетов показали справедливость экспериментальных данных, что при взаимодействии лимонена с надуксусной и надбензойной кислотами образование эпексида преимущественно происходит по циклической двойной связи (переходные состояния 13 и 17). Подтверждением этому служат наименьшие значения активационных барьеров для данного пути реакции, что находится в полном соответствии с известными экспериментальными данными о региоселективности эпексидирования лимонена [74,87].

Заключение по главе 3

1. В результате исследования реакции эпексидирования монотерпеноидов эвгенола и изоэвгенола с помощью органических пероксикислот с использованием приближения UBH&HLYP/6-31G(d) установлены следующие закономерности:

- соотношение энергий активации при взаимодействии монотерпеноидов эвгенола и изоэвгенола с пероксиэтановой и пербензойной кислотами свидетельствует о более высокой реакционной способности именно изоэвгенола;

- полученные результаты согласуются с экспериментальными данными, что подтверждает корректность использования приближения UBH&HLYP/6-31G(d) для изучения региохимических условий протекания эпоксицирования алкенов.

2. В результате квантово-химического исследования механизма реакции эпоксицирования терпеноидов гераниола и лимонена надуксусной и надбензойной кислотами методом функционала плотности с использованием приближения UBH&HLYP/6-31G(d) программы Gaussian 09 установлены следующие закономерности:

- эпоксицирование гераниола обеими надкислотами происходит быстрее по двойной связи $C_6=C_7$ благодаря стабилизации соответствующего переходного состояния за счет водородной связи между водородом гидроксильной группы аллильной системы и атомом кислорода пероксикислоты;

- эпоксицирование лимонена надуксусной и надбензойной кислотами происходит по циклической двойной связи $C_1=C_2$ и характеризуется меньшей энергией активации.

Глава 4. Получение монопероксикарбоновых кислот

В литературе описаны два основных способа получения пероксикарбоновых кислот, а именно ацилированием пероксида водорода галоидангидридами в условиях реакции Шотена-Баумана и синтеза из соответствующих карбоновых кислот в присутствии концентрированной серной кислоты как растворителя и катализатора процесса [87,89].

Недостаток первого способа заключается в его двустадийности а также в заметном гидролитическом разложении ангидрида в щелочной среде, что приводит к недостаточно высоким выходам и загрязнению получаемых пероксикислот продуктами побочных реакций. Он более пригоден для получения пероксид ацилов, чем пероксикарбоновых кислот.

Сернокислотный метод имеет меньше недостатков: в концентрированной серной кислоте растворяются практически все карбоновые кислоты, значительно проще в исполнении, изолирование продукта происходит в результате разбавления реакционной смеси водой с последующим фильтрованием или экстракцией органическим растворителем; позволяет получать пероксикарбоновые кислоты с выходом от 30 до 90 %. Сведения о способах получения пероксикарбоновых кислот сернокислотным методом приведены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика сернокислотного метода синтеза пероксикарбоновых кислот

№ <i>n/</i> <i>n</i>	Синтезированная пероксикислота	Молярное соотношение		<i>T</i> , ° C	Вре мя, час	<i>ω</i> , %		Выход % (или степень конверсии)
						H ₂ O ₂	H ₂ SO	
		H ₂ SO ₄ / КК	H ₂ O ₂ / КК				4	
	Метод Кримма [16]							
1.	Пероксиоктановая кислота (C ₈)	3,75	1	20	20	30	98	66 (71%)
2.	Пероксибензойная кислота	5	2	20	48	30	98	(32)

Метод Сверна [88,98]								
1.	Пероксиоктановая кислота (C ₈)	2	1,5	30	1	50	95	(95)
2	Пероксилауриновая кислота (C ₁₂)	4	1,5	30	1	50	95	(92)
Метод Иванцева [16]								
1.	Пероксиоктановая кислота (C ₈)	10	2	5-10	1	30	96	83*
2.	Пероксидекановая кислота (C ₁₀)	10	2	5-10	1	30	96	85*

Примечание. *Выход указан на перекристаллизированный продукт, КК – карбоновая кислота

Как видно из табличных данных при осуществлении синтеза сернокислотным способом использован весьма широкий диапазон параметров, а именно концентрация пероксида водорода колеблется от 30 до 65%, молярное соотношение серной кислоты и пероксида водорода к карбоновой кислоте находится в интервале от 2,5 до 20,2 и от 1 до 5,3 соответственно, время взаимодействия – от 1 до 48 час. Хотя выходы целевых продуктов достаточно высоки, но качество их часто сомнительно (чистота продуктов указана лишь в нескольких случаях и не всегда является удовлетворительной). Метод Кримма – долговременный, не позволяет получать с удовлетворительным выходом пероксикарбоновые кислоты ароматического ряда, а также пероксилауриновую кислоту, как и метод Иванцева, что было проверено нами экспериментально, а использование концентрированного раствора пероксида водорода ($\geq 50\%$) в методе Сверна создает опасные условия труда.

Нами экспериментально установлено, что использование в процессе в качестве окислителя 50% пероксида водорода в присутствии 3,75-кратного молярного излишка серной кислоты при +20°C позволяет получать монопероксикарбоновые кислоты алифатического ряда, а также пербензойную кислоту с высокими выходами за время, которое не превышает 1 час.

Синтез пероксидекановой кислоты проводили следующим образом: 17,2 г декановой кислоты растворяли в 75 мл концентрированной серной кислоты и по каплям добавляли 21 мл 50%-ного раствора пероксида водорода при +20°C. Через 1 час разбавляли реакционную среду водой очищенной, фильтровали осадок пероксидекановой кислоты и промывали водой очищенной.

Наиболее устойчивый препарат ПДК можно получить, как это было установлено нами, при изолировании путем экстракции органическим растворителем (гексаном или петролейным эфиром) с последующей отгонкой после просушки безводным натрием сульфатом растворителя под вакуумом на водяной бане при температуре 35-40 °C. Аналогично проводили синтез и других пероксикислот.

Данные, характеризующие условия осуществления синтеза получаемых продуктов реакции, приведены в таблицах 11, 12.

Таблица 11 - Характеристика метода синтеза монопероксикарбоновых кислот сернокислотным методом с 50 % пероксидом водорода (n=3).

№	Синтезированная перокси-кислота	Молярное соотношение		Т, °C	Время, час	w, %		Выход, %
		H ₂ SO ₄ /КК	H ₂ O ₂ /КК			H ₂ O ₂	H ₂ SO ₄	
1.	Пероксиоктановая кислота (C ₈)	7,5	2	20	1	50	98	91,9±0,8
2.	Пероксинонановая кислота (C ₉)	7,5	2	20	1	50	98	97,2±0,6
3.	Пероксидекановая кислота (C ₁₀)	7,5	2	20	1	50	98	95,7±0,6
4	Пероксиундекановая кислота (C ₁₁)	7,5	2	20	1	50	98	95,3±0,5
5.	Пероксилауриновая кислота (C ₁₂)	7,5	2	20	1,5	50	98	93,4±0,9

Полученные данные свидетельствуют о том, что с помощью разработанной методики удастся получить монопероксикарбоновые кислоты с выходом 95-97%.

Таблица 12 - Характеристика полученных монопероксикарбоновых кислот

№ <i>n/n</i>	Пероксикислота, химическая формула	Температура плавления, °С	Активный кислород, %	Молекулярная масса
1.	Пероксиоктановая (пероксикаприловая), $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$	31-31,5	9,90 (9,98)*	161 ± 2 (160)*
2.	Пероксинонановая (пероксипеларгоновая), $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$	35-35,5	9,17 (9,18)*	167 ± 2 (167)
3.	Пероксидекановая (пероксикаприновая), $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$	41-41,5	8,3 (8,5)*	188 ± 2 (188)

Примечание. * теоретические величины

Используемая нами методика с условиями получения пероксикислот, описанными выше, позволяет нам получить алифатические пероксикарбоновые кислоты с длиной углеродной цепи $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ с высоким процентным содержанием основного вещества, который составляет 95-97%.

Так, содержание основного вещества в образцах монопероксикарбоновых кислот по данным йодометрического титрования в отличие от таких показателей для соответствующих пероксикарбоновых кислот, получаемых известными способами, составляло 95-97%. Качество пероксикарбоновых кислот подтверждалось результатами йодометрического титрования (определение активного кислорода). Возможность получения образцов пероксикарбоновых кислот с высоким процентным содержанием позволила успешно использовать некоторые из них в химическом анализе, что будет подробно нами рассмотрено в следующих разделах данной работы. Критерием отбора пероксикарбоновых кислот в качестве эпоксидирующего агента было высокое процентное содержание основного вещества.

Строение пероксикарбоновых кислот подтверждалось результатами ИК-спектроскопии. На рисунке 15 изображен ИК-спектр пероксикаприновой (пероксидекановой, ПКК) кислоты. В таблице 13 представлены характерные волновые числа для пероксикислот. Характер спектров других монопероксикислот аналогичен.

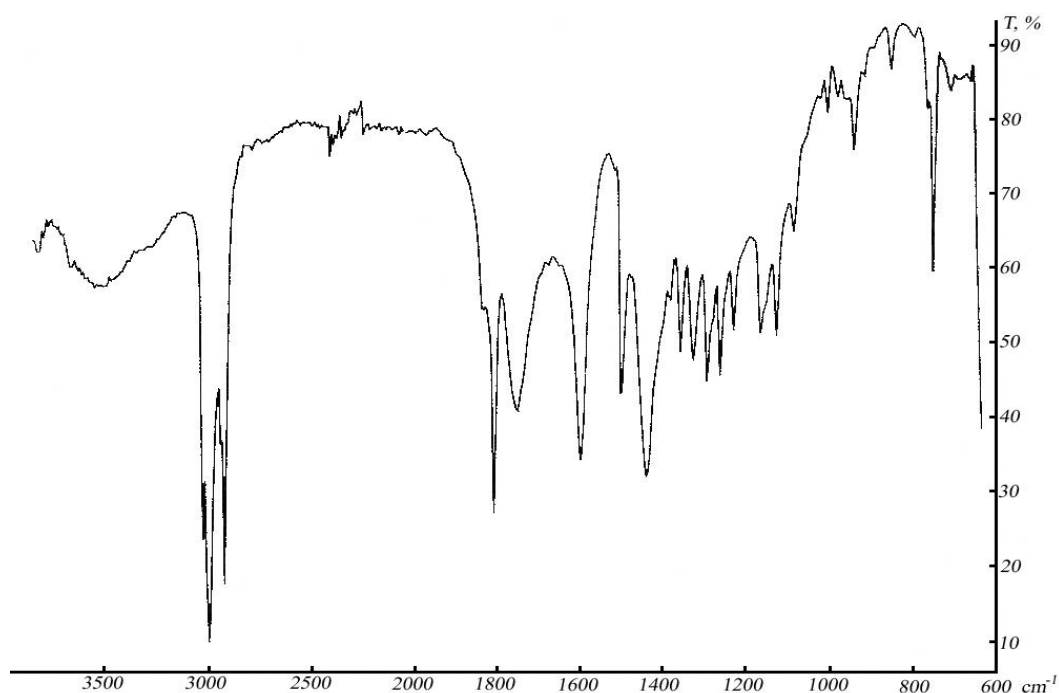


Рисунок 15 - ИК-спектр пероксикаприновой кислоты

Таблица 13 - Характерные частоты колебаний пероксикаприновой кислоты в ИК –области.

Тип колебаний и структурный элемент	Волновое число, см ⁻¹
ОН- валент, широкая полоса	3300-3500
CH ₃ - валент.	2992
C=O валент.	1800
CH ₃ - деформ.	1439
HOO-деформ, ср.	1447

Заключение по главе 4

1. Экспериментально установлено, что использование в синтезе пероксикислот в качестве окислителя 50% пероксида водорода в присутствии 3,75-кратного молярного излишка серной кислоты при +20°C позволяет получать монопероксикарбоновые кислоты алифатического ряда, а также пербензойную кислоту с высокими выходами (95-98%) за время, которое не превышает 1 час.

2. Качество пероксикарбоновых кислот подтверждено по результатам определения активного кислорода. Строение пероксикарбоновых кислот подтверждено результатами ИК-спектроскопии.

Глава 5. Определение ненасыщенности масел по реакции эпоксицирования пероксикарбоновыми кислотами

Определение ненасыщенности масел проводили по реакции эпоксицирования пероксикарбоновыми кислотами по разработанной нами методике.

5.1 Методика определения ненасыщенности масел при помощи пероксидекановой кислоты

Около 0,1 г (точная навеска) масла растворяли в конической колбе вместимостью 75 мл с притертой пробкой в 20,0 мл хлороформа или дихлорметана (или другом органическом растворителе во время изучения влияния природы растворителя на кинетику реакции эпоксицирования), добавляли 5 мл раствора 0,05 г/мл пероксидекановой кислоты, закрывали колбу притертой пробкой, тщательно взбалтывали 3-5 секунды и включали хронометр для отсчета времени.

В коническую колбу отбирали 1,00 мл полученного раствора, добавляли при интенсивном взбалтывании 4 мл разбавленной уксусной кислоты и 1 мл 10% раствора калия йодида, а затем высвобожденный йод сразу же титровали 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводили контрольный опыт.

Расчет содержания определяемого вещества (w , %) проводили по следующей формуле:

$$w = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times M \times V \times 100}{2 \times m \times 1000}, \quad (1)$$

где V_0 – объем раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

V_1 – объем раствора натрия тиосульфата, затраченный на титрование остатка пероксикислоты в опыте с пробой ненасыщенного определяемого соединения, мл;

V – объем мерной колбы, мл;

0,1 – концентрация раствора натрия тиосульфата, моль/л;

m – навеска, г; 1000 – коэффициент пересчета в г;

K – поправочный коэффициент;

M – молекулярная масса определяемого вещества;

100 – перерасчет на 100 г масла.

Расчет содержания йодного числа (I) проводили по следующей формуле:

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times 126,9 \times V \times 100}{m \times 1000}, \quad (2)$$

где V_0 – объем раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

V_1 – объем раствора натрия тиосульфата, затраченный на титрование остатка пероксикислоты в опыте с пробой ненасыщенного определяемого соединения, мл;

V – объем мерной колбы, мл;

0,1 – концентрация раствора натрия тиосульфата, моль/л;

126,9 – масса эквивалента йода, г/моль;

m – навеска, г; 1000 – коэффициент пересчета в г;

K – поправочный коэффициент;

100 – перерасчет на 100 г масла.

5.2 Определение ненасыщенности соединений по реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой

В качестве модельных объектов при изучении кинетических характеристик реакции эпексидирования были использованы вещества, которые составляют значительную часть исследуемых масел. Олеиновая кислота преобладает по химическому составу в оливковом, персиковом

маслах. В подсолнечном масле основным компонентом является линолевая кислота, которая имеет две ненасыщенные связи.

Олеиновая кислота

Для изучения кинетики эпексидирования ненасыщенных соединений посредством пероксикарбоновой кислоты нами была использована олеиновая кислота, которая имеет одну ненасыщенную связь.

Изучение кинетики реакции методом йодометрического титрования показало, что на 1 моль олеиновой кислоты расходуется 1 моль пероксидекановой кислоты, а время, необходимое для завершения реакции, не превышает 35 мин при 27°C (рисунок 16).

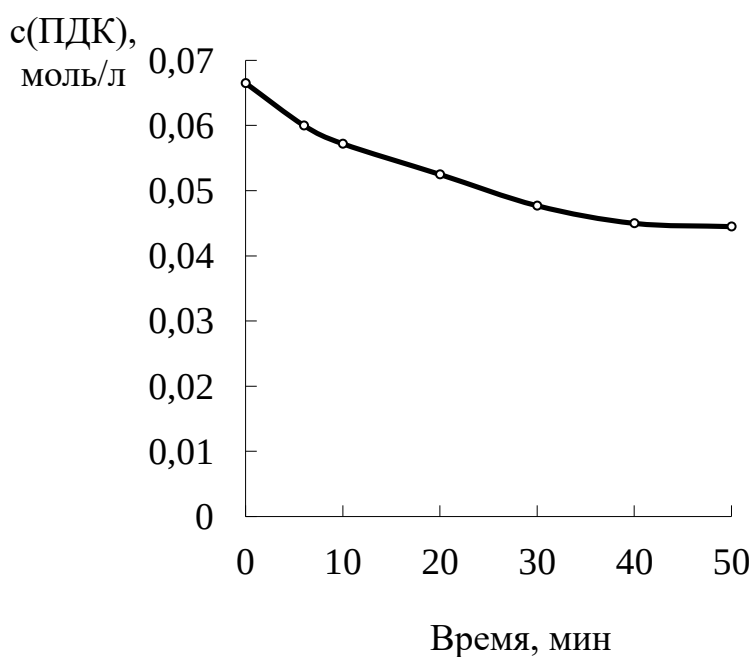


Рисунок 16 - Кинетическая кривая реакции эпексидирования олеиновой кислоты пероксидекановой кислотой в среде хлороформа. $c(\text{ПДК})=6,65 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $c(\text{олеиновая к-та})=2 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $T=27^{\circ}\text{C}$

На рисунке 17 приведена обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования олеиновой кислоты пероксидекановой кислотой в среде хлороформа. Как видно, кинетика реакции эпексидирования подчиняется кинетическому уравнению второго порядка: обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой является линейной функцией.

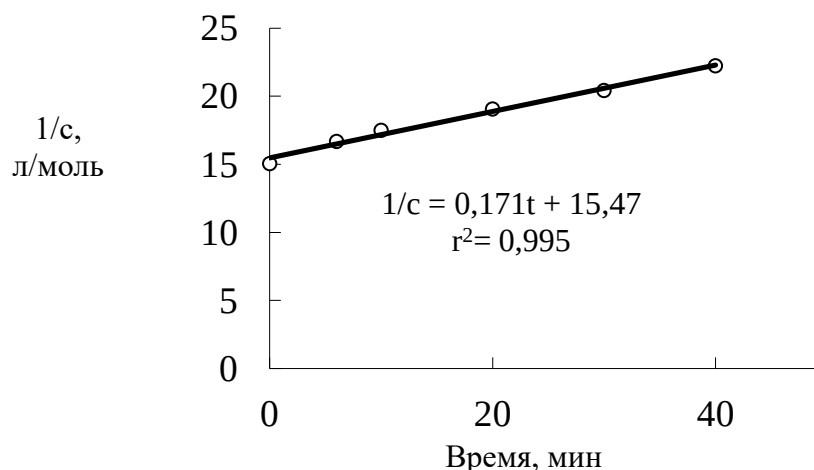


Рисунок - 17. Обращенно–концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования олеиновой кислоты пероксидекановой кислотой в среде хлороформа. $c(\text{ПДК})=6,65 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $c(\text{олеинова к-та})=2 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $T=27^{\circ}\text{C}$.

Взаимодействие в системе олеиновая кислота — пероксидекановая кислота можно представить схемой на рисунке 18.

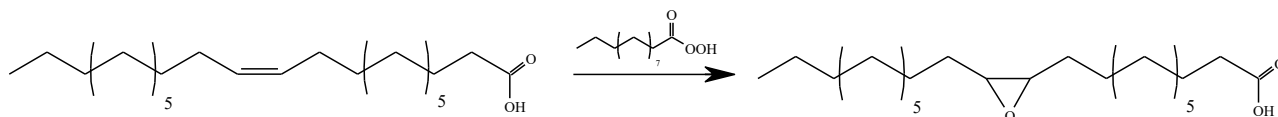


Рисунок 18 - Схема эпексидирования олеиновой кислоты

Так как олеиновая кислота не является фармакопейной субстанцией и показатель йодного числа для нее не регламентирован, то для сравнения с полученными в ходе исследований результатами нами было принято решение рассчитать теоретическое йодное число, которое позволяет сравнивать данные показатели. Так как в эксперименте по определению ненасыщенности мы использовали субстанцию олеиновой кислоты с точно известной массовой долей, мы рассчитали теоретическое йодное число исходя из фактического содержания. Сравнивали значения йодного числа, полученные в ходе эксперимента, с теоретически рассчитанными, принимая их в качестве эталонного значения.

Расчет теоретического йодного числа проводился по формуле:

$$I = \frac{2 \times 126.9 \times N_{\text{дв.св.}} \times 100}{M}$$

где $N_{\text{дв.св.}}$ - количество двойных связей определяемого вещества

M - молекулярная масса определяемого вещества

Теоретически рассчитанное йодное число олеиновой кислоты составляет 89,85 г йода на 100 г вещества. Практически определенное йодное число() составляет 89,29.

Таблица 14 - Результаты экспериментального определения йодного числа олеиновой кислоты (при $P=95\%$, $n=5$).

№ п/п	Йодные число	Процентное содержание	Статистические данные
1	89,39	99,46	$\bar{X}=89,29$; $S^2=0,2572$; $S=0,5071$; $S_{\bar{x}}=0.2143$; $\Delta x=\pm 1,08$; $\varepsilon =\pm 1,21\%$
2	89,39	99,45	
3	89,83	99,95	
4	88,45	98,40	
5	89,40	99,47	

Полученные результаты свидетельствуют о том, что йодное число олеиновой кислоты, определенное по разработанной методике составляет $89,29 \pm 1,08$. Относительная ошибка не превышает $\pm 1,21\%$.

Рицинолевая кислота

Рицинолевая кислота (12-гидрокси-9-цис-октадеценовая кислота) относится к ненасыщенным соединениям и имеет в структуре одну ненасыщенную связь. Является основным компонентом касторового масла. В качестве объекта для проверки нашей методики была использована рицинолевая кислота так как есть возможность рассчитать теоретическое йодное число и сравнить с практически полученным в результате проведения реакции эпексидирования с пероксидекановой кислотой.

На рисунке 19 представлена кинетическая кривая реакции эпексидирования рицинолевой кислоты пероксидекановой кислотой в среде дихлорметана при 25°C . На 1 моль рицинолевой кислоты расходуется 1 моль пероксидекановой кислоты, а время, необходимое для завершения реакции, не превышает 100 мин при температуре 25°C . При соизмеримых концентрациях компонентов кинетика реакции эпексидирования подчиняется кинетическому уравнению второго порядка: обращено—

концентрационная анаморфоза кинетической кривой является линейной функцией.

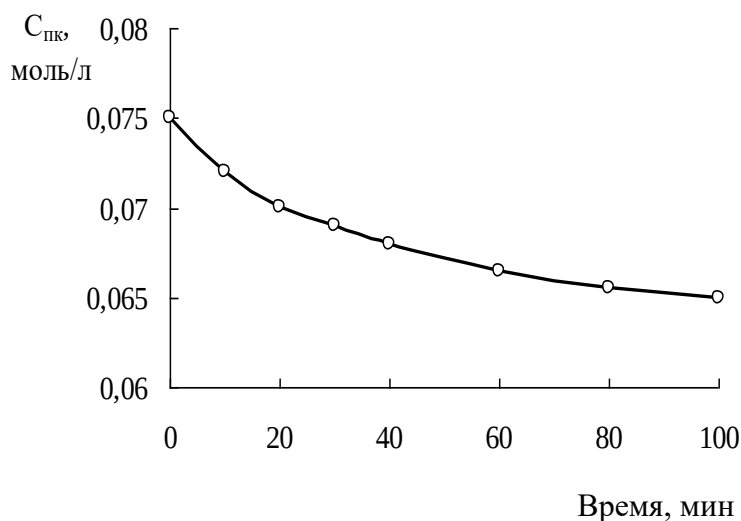


Рисунок 19 - Кинетическая кривая реакции эпексидирования рицинолевой кислоты пероксидекановой кислотой в среде дихлорметана. $c(\text{ПДК})=7,5 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $c(\text{рицинолевая к-та})=1,2 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $T=25^{\circ}\text{C}$

Взаимодействие в системе рицинолевая кислота-пероксидекановая кислота можно представить (рисунок 20):

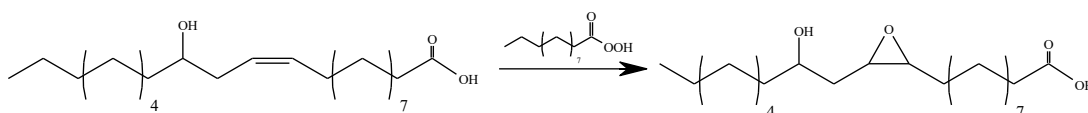


Рисунок 20 – Схема эпексидирования рицинолевой кислоты

Рицинолевая кислота не является фармакопейной субстанцией, и соответственно регламентированного значения йодного числа не приводится. Нами было рассчитано значение теоретического йодного числа исходя из того, что в структуре рицинолевой кислоты присутствует одна ненасыщенная связь. Значение данного показателя составляет 85,04 г I_2 на 100 г субстанции (таблица 15).

Таблица 15 - Результаты экспериментального определения йодного числа рицинолевой кислоты (при $P=95\%$, $n=5$).

№ п/п	Йодное число	Процентное содержание	Статистические данные
1	84,13	98,9	$\bar{X}=84,12$; $S^2=0,114$; $S=0,3386$; $S_{\bar{x}}=0.1514$;
2	83,85	98,6	
3	83,78	98,5	

4	84,22	99,0	$\Delta x = \pm 0,721;$ $\varepsilon = 0,857\%$
5	84,63	99,5	

Полученные нами экспериментальные данные позволяет провести сравнение полученного в результате эпоксидирования йодного числа с теоретически рассчитанным.

5.2.1 Изучение условий проведения количественного определения ненасыщенности жирных масел по реакции эпоксидирования пероксидекановой кислотой

Нами была изучена кинетика реакций эпоксидирования некоторых жирных масел, содержащих в преимущественном количестве остатки олеиновой, рицинолевой и других ненасыщенных жирных кислот в виде глицеридов.

Учитывая тот факт, что по устойчивости ПДК преобладает над многими другими пероксикислотами (например, НБК, НУК, пероксифталевая кислота), нами предусматривалась возможность найти такие условия для количественного протекания реакции, которые должны упростить методику определения и существенно сократить необходимое для анализа время.

Пероксидекановая кислота, как известно, легка в получении при действии пероксида водорода на раствор декановой кислоты в серной кислоте (ацилирование пероксида водорода по Сверну) при охлаждении [88].

Были проведены испытания, целью которых было определение оптимальных условий проведения реакции эпоксидирования жирных масел пероксидекановой кислотой. В таблице 16 и 17 приведены результаты изучения влияния природы растворителя (этилацетата и хлороформа) и температуры в растворе хлороформа на примере анализа рыбьего жира.

Таблица 16 - Влияние природы растворителя на кинетику разложения пероксидекановой кислоты в присутствии рыбьего жира при 13°C и 38°C

Время от начала реакции, мин	Растворитель		Температура, °C
	Этиловый эфир уксусной кислоты	Хлороформ	
	c, моль/л	c, моль/л	
0	0,053	0,059	13
55	0,050	0,050	
180	0,048	0,0415	
245	0,0475	0,0395	
320	0,047	0,039	
388	0,041	0,0365	
1445	0,035	0,0335	
2885	0,033	0,032	
0	0,058	0,059	38
55	0,0365	0,039	
110	0,0342	0,0345	
1125	0,020	0,022	
1365	0,019	0,021	

Таблица 17 - Изменение концентрации пероксидекановой кислоты в растворе хлороформа при отсутствии и в присутствии очищенного рыбьего жира из печени трески при 13, 25, 38°C

Время от начала реакции, мин	C _{пк} , моль/л		Температура протекания реакции, °C
	без рыбьего жира	В присутствии рыбьего жира (0,10385 г)	
0	0,058	0,059	13
55	0,057	0,050	
180	0,056	0,0415	
245	0,055	0,0395	
320	0,0545	0,0390	
388	0,053	0,0365	
1445	0,055	0,0335	
2885	0,055	0,032	
0	0,0605	0,06	25
80	0,0605	0,043	
140	0,0605	0,039	
200	0,0605	0,038	
275	0,0600	0,037	
0	0,074	0,059	38
55	0,071	0,039	
110	0,070	0,0345	
1125	0,063	0,022	
1365	0,0635	0,021	

Примечание: общий объем реакционной смеси 25,0 мл.

Как видно, самое быстрое эпоксидирование происходит при условиях нагрева до 38°C и завершается полностью примерно через 1 ч, однако при таких условиях наблюдается заметное термическое разложение самой пероксикислоты. При 13°C реакция эпоксидирования протекает значительно медленнее и завершается в среде хлороформа через 320 мин, и лишь через 2885 мин в этилацетате. При таких условиях термическое разложение пероксидекановой кислоты практически не происходит.

Как нами установлено, 0,3-0,5% растворы пероксидекановой кислоты в хлороформе или дихлорметане являются достаточно устойчивыми при температуре 25°C. Поэтому их можно использовать для анализа, продолжительность которого может превышать даже несколько часов. Нами установлено, что именно в этих растворителях достигается наивысшая скорость окисления при одновременном обеспечении количественной стехиометрии реакции эпоксидирования ненасыщенных связей. Эти растворы пероксидекановой кислоты способны количественно окислять олеиновую, рицинолевою и другие ненасыщенные кислоты, а также их эфиры, в том числе глицериды натуральных жирных (высыхающих и полувывсыхающих масел) при нормальных условиях. Чтобы продолжительность взаимодействия не превышала 120-150 мин, необходим, по меньшей мере, двукратный молярный избыток окислителя.

Исходя из полученных результатов, для анализа наиболее благоприятными условиями является осуществление реакции эпоксидирования в среде хлороформа при температуре 25°C. При выбранных условиях реакция практически завершается через 120 минут, в то время как побочная реакция термического разложения пероксикислоты кинетически заторможена. Эти условия и были положены в основу разработанного нами нового метода определения ненасыщенности жирных масел по реакции эпоксидирования.

Разложение пероксикарбоновой кислоты при 13°C практически не наблюдалось. При 38°C в среде хлороформа в течение 1,5 ч разлагается

0,003моль/л пероксикислоты (4,05%); в этилацетате через 24 часа – 32,9% от начального ее содержания.

Найденные экспериментально по данным изучения кинетики реакции рекомендуемые условия для определения йодных чисел по реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой приведены в таблице 18

Таблица 18 - Рекомендуемые условия для осуществления определения йодных чисел некоторых жирных масел по реакции с кислотой пероксидекановой

№ п/п	Анализируемое масло	Рекомендованные условия		
		Растворитель	Температура, °C	Время, мин
1. 2. 3. 4. 5. 6.	Невысыхающие			
	Оливковое	Хлороформ	25	150
	Персиковое	Хлороформ	25	150
	Рициновое	Хлороформ	25	150
	Полувсыхающие			
	Подсолнечное	Хлороформ	25	150
	Кукурузное	Хлороформ	25	150
	Рыбий жир	Хлороформ	25	138

Таким образом, нами рекомендованы оптимальные условия для определения йодных чисел некоторых жирных масел по реакции эпексидирования кислотой пероксидекановой.

Изучена кинетика спонтанного разложения пероксикислоты. При изучении кинетики реакции эпексидирования параллельно отбирали пробу с такими же временными промежутками из контрольного опыта и оттитровывали. Рассчитывали концентрацию пероксидекановой кислоты. При этом наблюдали, что при 25°C концентрация пероксидекановой кислоты в контрольном опыте не изменялась, что дает нам основание судить о стойкости пероксикислоты в ходе анализа (рисунок 21). Установлено, что скорости эпексидирования ненасыщенных жирных масел пероксидекановой и пероксиоктановой кислотами практически одинаковы, что дает нам дополнительное преимущество в выборе эпексидирующего агента при проведении анализа.

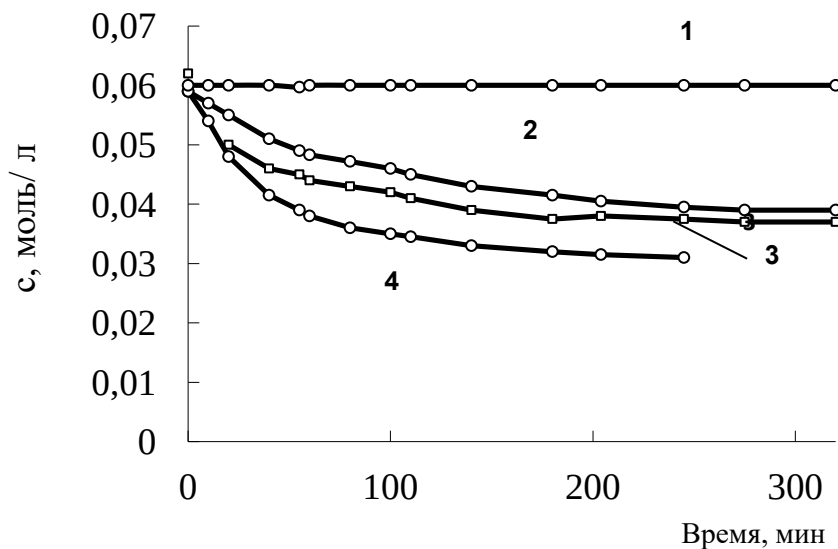


Рисунок 21 - Кинетика реакции спонтанного разложения пероксидекановой кислоты (1) и эпоксирирования рыбьего жира пероксидекановой кислотой в среде хлороформа (2 – 4). $c(\text{ПДК}) = 0,06$ моль/л; при температуре 1, 3 – 25°C ; 2 – 13°C ; 4 – 38°C .

Как видно из рисунка 21 скорость эпоксирирования увеличивается с повышением температуры реакционной среды. При 25°C разложение пероксикислоты практически не наблюдается.

Кинетика реакций эпоксирирования масел в среде хлороформа подчиняется кинетическому уравнению второго порядка (рисунок 22).

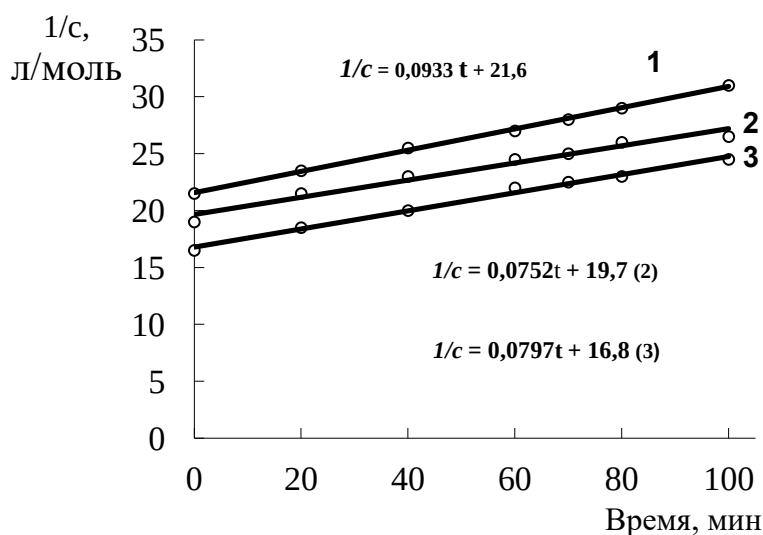


Рисунок 22 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетических кривых реакций эпоксирирования рициновой кислоты (1), подсолнечного(2) масла и рыбьего жира (3) пероксидекановой кислотой в среде хлороформа при 25°C .

Эффективные константы скорости можно расположить в ряд: $k_{\text{эф}} = 9,33 \cdot 10^{-2} \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ (касторовое масло) $> k_{\text{эф}} = 7,97 \cdot 10^{-2} \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ (рыбий жир) $> k_{\text{эф}} = 7,52 \cdot 10^{-2} \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ (подсолнечное масло).

Ниже приведены полученные кинетические кривые и их обращено-концентрационные анаморфозы процесса эпоксицирования подсолнечного и оливкового масел и семян тыквы.

Подсолнечное масло

Как видно из рисунка 23 время эпоксицирования подсолнечного масла пероксидекановой кислотой не превышает 150 минут при температуре 25°C.

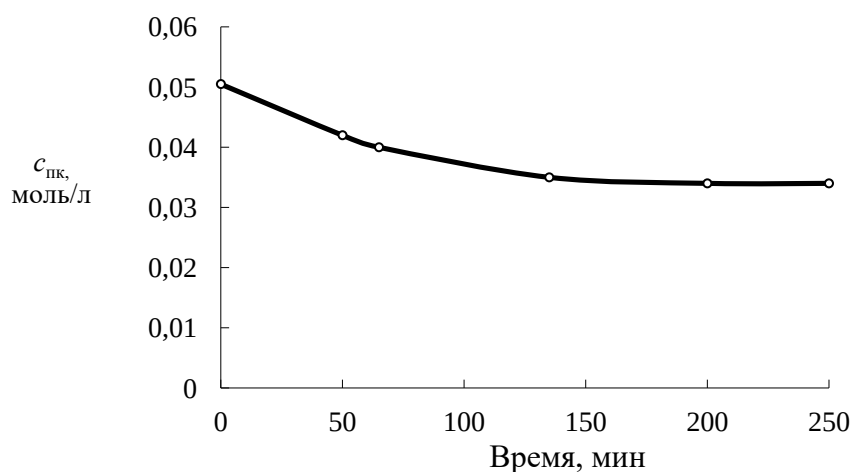


Рисунок 23 - Кинетическая кривая реакции эпоксицирования масла подсолнечного пероксидекановой кислотой в среде хлороформа с (ПДК)= $5,05 \cdot 10^{-2}$ моль/л; w (масла)=0,4194%; $T=25^\circ\text{C}$.

Масло семян тыквы

Изучена кинетика реакция эпоксицирования масло семян тыквы при 27°C в среде хлороформа, которая завершается в течении 60 минут (рисунок 24).

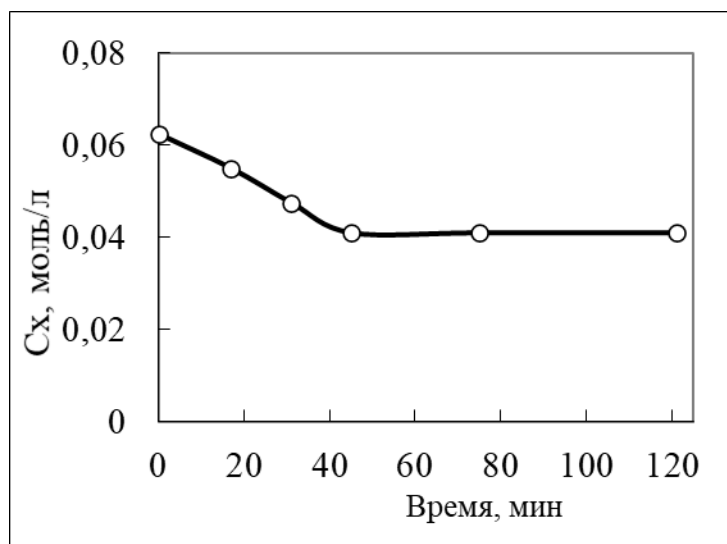


Рисунок 24 - Кинетическая кривая реакции эпокси́дирования *масла семян тыквы* пероксидекановой кислотой в среде хлороформа. $c(\text{ПДК})=5,25 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $w(\text{масла})=0,3120\%$; $T=27^\circ\text{C}$.

Из рисунка 25 видно, что реакция эпокси́дирования *масла семян тыквы* так же является реакцией второго порядка.

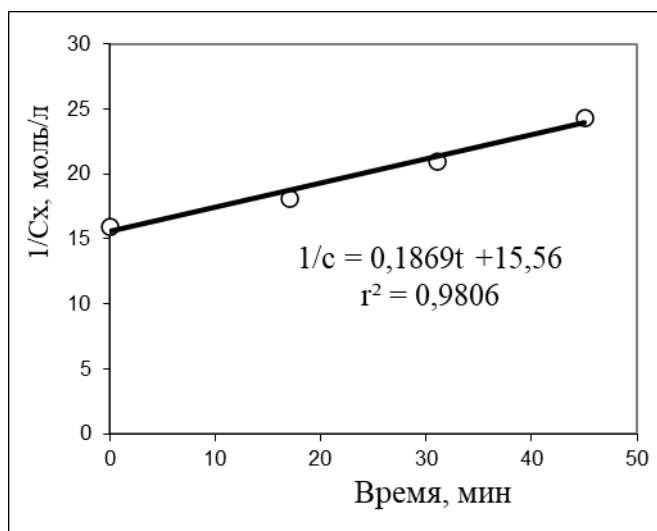


Рисунок 25 - Обращено–концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпокси́дирования *масла семян тыквы* пероксидекановой кислотой в среде хлороформа. $c(\text{ПДК})=5,25 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $w(\text{масла})=0,3120\%$; $T=27^\circ\text{C}$.

Значения йодного числа для *масла семян тыквы*, которое было определено по реакции эпокси́дирования с пероксидекановой кислотой, приводится в таблице 19.

Таблица 19 - Результаты определения йодного числа масла семян тыквы (при $P=95\%$, $n=10$).

№ п/п	Йодное число	Статистические данные
1	132	$\bar{X}=132,58$; $S^2 = 1,8529$; $S=1,3612$; $S_{\bar{x}} = 0,4305$; $\Delta x = \pm 2,49$; $\varepsilon = 0,88\%$
2	133	
3	130	
4	134	
5	132	
6	131,8	
7	132	
8	133	
9	133,5	
10	135	

Йодное число в жирных маслах согласно Государственной фармакопее РФ XV издания определяется методом Вийса (йодомонохлорид) и Гануса (йодобромид). Для сравнения результатов, полученных при определении йодного числа методом эпоксидирования пероксидекановой кислотой, было проведено определение данного показателя согласно методике, описанной в фармакопейной статье.

В таблице 20 приведены сравнительные результаты косвенного титрования некоторых масел пероксикарбоновой кислотой и однохлористым йодом по Вийсу (референтный метод). Результаты, полученные по первому методу, в среднем на 2-10% ниже, чем полученные по референтному методу. Результаты полученные в ходе исследований были статистически обработаны согласно ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний Государственной фармакопее РФ XV издания.

Таблица 20 - Результаты определения йодного числа некоторых растительных жирных масел путем титрования пероксидекановой кислотой и йода монохлоридом

Испытуемое жирное масло	Йодное число	X_{cp}	S^2	S	$\pm \Delta x$	$\varepsilon, \%$	$F_{выч}$	$\delta, \%$
Кукурузное	По реакции с ICl	131,1	0,568	0,754	2,10	1,60	3,34	

	Титрова ние ПДК	129,5	0,170	0,412	1,15	0,89		-1,19
Оливковое	По реакции с JCl	98,5	0,373	0,617	1,72	1,75	4,01	
	Титрова ние ПДК	96,8	0,093	0,305	0,85	0,88		-1,77
Подсолнечное	По реакции с JCl	108,2	0,562	0,750	2,09	1,92	3,43	
	Титрова ние ПДК	93,8	0,164	0,405	1,26	1,35		-13,3
Касторовое	По реакции с JCl	87,4	0,432	0,657	0,93	1,06	4,04	
	Титрова ние ПДК	87,0	0,107	0,327	1,12	1,29		-0,46

Примечание.* Торговые образцы масел без дополнительной очистки (сырец); ** Все значения – усредненные по девяти результатам определения. (n=9; P=0,95%).

В таблице 20 рассчитаны значения погрешности δ меньше величины относительного стандартного отклонения, что свидетельствует о правильности полученных результатов анализа.

Хотя все результаты, полученные пероксикислотным методом, несколько ниже полученных значений йодных чисел с монохлоридом йода, эта погрешность анализа является незначимой: кажущиеся заниженными результаты среднего значения йодных чисел свидетельствуют о том, что степень чистоты анализируемых проб ниже 100%. То, что реакция присоединения протекает количественно, а побочные процессы сведены к минимуму, а также то обстоятельство, что глицериды ненасыщенных кислот при хранении обычно образуют пероксиды, содержание которых учитывается в холостом опыте, доказывает, что предложенный пероксикислотометрический метод позволяет находить действительное

содержание глицеридов высокомолекулярных ненасыщенных кислот в пробе масел.

Высокая устойчивость кукурузного масла во времени (постоянство состава на протяжении длительного времени) и относительно высокое значение величины йодного числа позволяет рекомендовать данное масло как эталонную смесь глицеридов высокомолекулярных жирных кислот при разработке оптимальных условий анализа масел неизвестного состава с помощью высших алифатических пероксикислот, а также проверки правильности определения степени ненасыщенности испытуемых масел.

Приведенные в таблице 21 результаты анализа испытуемых невысыхающих и полувывсыхающих жирных масел апробированным методом пероксикислотометрии убедительно свидетельствуют о возможности осуществления количественного определения с помощью нового аналитического реагента – пероксидекановой кислотой – количественного показателя степени ненасыщенности жирных масел по йодному числу.

Таблица 21 - Результаты определения ненасыщенности некоторых жирных масел по реакции эпоксидирования пероксикаприновой кислотой в среде хлороформа

№ п/п	Испытуемое жирное масло	Йодное число (ЙЧ)	Регламентирован ное ЙЧ
1	Олеиновая кислота	89,29	—
2	Рыбий жир трески	143,4	150-175 [46]
3	Рициновое масло	87	82-88 [47]
			82-90 [67]
			83-88 [105]
4	Подсолнечное масло	86,9	118-144
5	Кукурузное масло	129,5	111-133[8]
6	Оливковое масло	93,8	75-94 [73]
	(сырец)	96,8	79-88 [103]
7	Персиковое масло	100,8	96-103 [48]
8	Льняное масло	159,2	160-200 [67]
9	Масло семян тыквы	132	—

5.3 Количественное определение ненасыщенности эфирных масел по реакции эпексидирования пероксидекановой и пероксиоктановой кислотой

Определение йодного числа в эфирных маслах описано в ГОСТ 14618.4-78 «Масла эфирные, вещества душистые и полупродукты их синтеза. Методы определения ненасыщенных соединений» методом бромирования и роданированием». Однако эти методы применимы к ограниченному списку соединений и так же не лишены недостатков, так как в качестве реактива для определения ненасыщенности применяется бром, который очень реакционно активный [10]. Широкого применения данная методика определения ненасыщенности эфирных масел не получила. Фармакопея не предполагает определение йодного числа в эфирных маслах. В нашей работе представлена возможность определять степень ненасыщенности как дополнительный показатель качества эфирных масел, которые со временем способны эпексидироваться под воздействием кислорода воздуха и света при хранении. Мы предлагаем контролировать йодное число в эфирных маслах, как показатель степени ненасыщенности, который бы свидетельствовал о качестве масла.

Методику определения ненасыщенности эфирных масел использовали аналогично как и для жирных масел, описанную в разделе 5.1.

Для начала мы изучили кинетику эпексидирования некоторых терпенов: пинен, лимонен, мирцен. В качестве эпексидирующего агента использовали пероксидекановую кислоту.

Результаты изучения кинетики эпексидирования пероксидекановой кислотой индивидуальных терпеноидов, медицинского скипидара в среде метиленхлорида при 22-25°C приведены на рисунках 26,27.

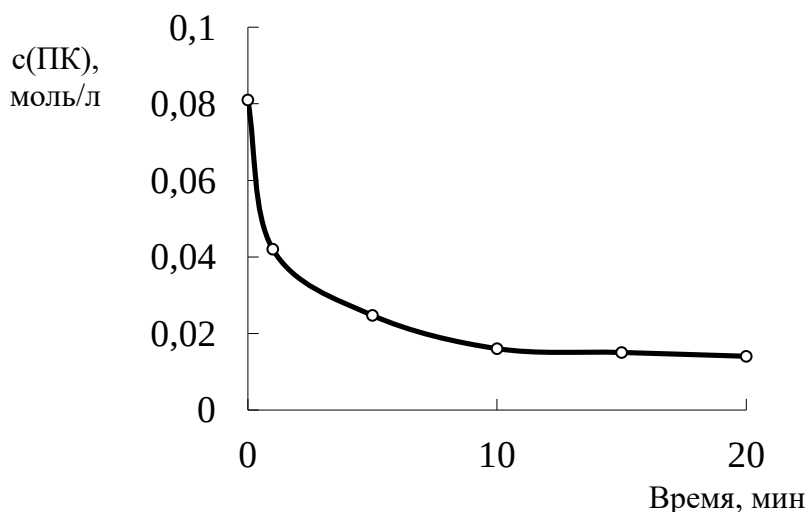
α -Пинен

Рисунок 26 - Кинетическая кривая реакции эпексидирования *α -пинена* пероксидекановой кислотой в среде метилехлорида при 24°C

Установлено, что на 1 моль *α -пинена* расходуется 1 моль пероксикислоты. Исходя из стехиометрии 1: 1 и времени количественного взаимодействия – 20 мин содержание основного вещества, w , рассчитанного по формуле 1 в %, составляло:

$$w = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot M \cdot V \cdot 100}{2 \cdot m \cdot 1000} = \frac{(1,62 - 0,05) \cdot 0,1000 \cdot 136,23 \cdot 20 \cdot 100}{2 \cdot 0,2143 \cdot 1000} = 99,8\%.$$

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot 126,93 \cdot V \cdot 100}{m \cdot 1000} = \frac{(1,62 - 0,05) \cdot 0,1000 \cdot 126,93 \cdot 20 \cdot 100}{0,2143 \cdot 1000} = 186,0$$

Так как пинен, который был использован в анализе, является чистой субстанцией, то мы можем рассчитать теоретическое йодное число, которое даст нам возможность сравнить с практически полученным результатом.

Рассчитанное теоретическое йодное число составляет 186,35. Полученное нами йодное число *α -пинена* довольно близко к теоретическому. Так же позволяет количественно определять чистую субстанцию.

Таблица 22 - Результаты определения йодного числа α -пинена (при $P=95\%$, $n=5$).

№ п/п	Йодные число	Процентное содержание	Статистические данные
1	185,5	99,5	$\bar{X}=186,0$; $S^2=0,545$; $S=0,738$; $S_{\bar{x}}=0,33$; $\Delta x=\pm 1,57$; $\bar{\varepsilon}=0,84\%$
2	186,5	100,1	
3	186,8	100,2	
4	187,0	100,3	
5	185,2	99,4	

Реакция эпоксидирования терпеноидов так же подчиняется уравнению второго порядка. (рисунок 27).

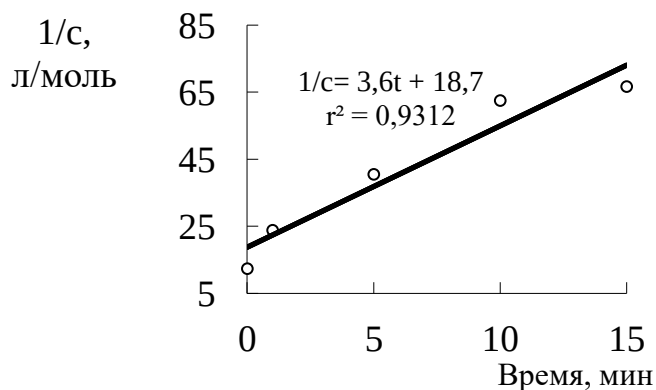


Рисунок 27 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпоксидирования α -пинена пероксидекановой кислотой. $k_{\text{эф}}=3,6$ л/моль·мин (24°C)

Как мы видим, применённый метод определения йодного числа позволяет количественно определить пинен, при этом побочные реакции окисления не наблюдаются.

Лимонен

Еще один широко распространенный терпеноид - лимонен, был подвергнут эпоксидированию пероксидекановой кислотой в среде метилхлорида при температуре реакционной среды в 22°C . Кинетическая кривая представлена на рисунке 28.

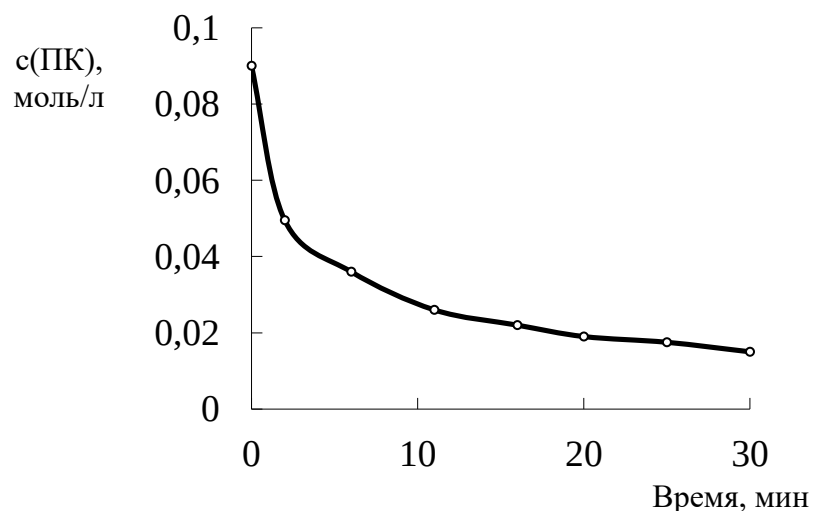


Рисунок 28 - Кинетическая кривая реакции эпоксидирования *лимонена* пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 22°C

Но в отличие от пинена лимонен имеет две ненасыщенные связи. На 1 моль *лимонена* в целом расходуется 2 моль ПК.

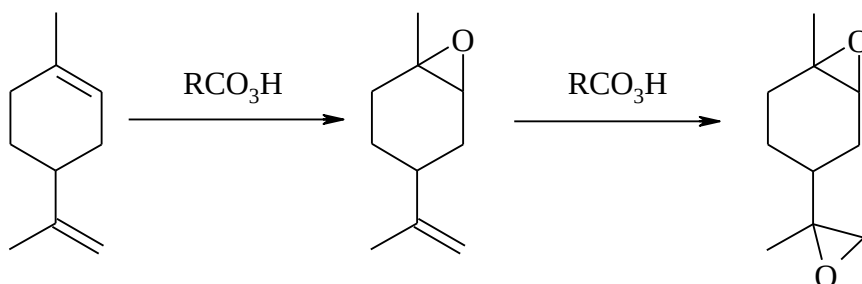


Рисунок 299 - Реакция эпоксидирования лимонена пероксикарбоновой кислотой

Исходя из стехиометрии 1:1 образование *лимонена* эпоксида (объем найден путем пересечения экстраполяционных участков кинетических кривых) за время 5 мин, содержание основного вещества, w , в %, составило:

$$w = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot M \cdot V \cdot 100}{2 \cdot m \cdot 1000} = \frac{(1,80 - 0,64) \cdot 0,1000 \cdot 136,24 \cdot 20 \cdot 100}{2 \cdot 0,1604 \cdot 1000} = 98\%.$$

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot 126,93 \cdot V \cdot 100}{m \cdot 1000} = \frac{(1,80 - 0,64) \cdot 0,1000 \cdot 126,93 \cdot 20 \cdot 100}{0,1604 \cdot 1000} = 182,6$$

или 373,5 (исходя из стехиометрии 1:2).

Теоретическое йодное число так же было рассчитано и составляет 372,6 г I₂ на 100 г лимонена. Это так же позволило нам сравнить полученные данные при определении йодного числа (таблица 23)

Таблица 23 - Результаты определения йодного числа лимонена (при P=95%, n=5).

№ п/п	Йодные число	Процентное содержание	Статистические данные
1	180,7	97	$\bar{X}=181,5$; $S^2=0,71$; $S=0,85$; $S_{\bar{x}}=0,38$; $\Delta x=\pm 1,8$; $\varepsilon=0,99\%$
2	182,6	98	
3	182,2	97,8	
4	181,1	97,2	
5	180,9	97,1	

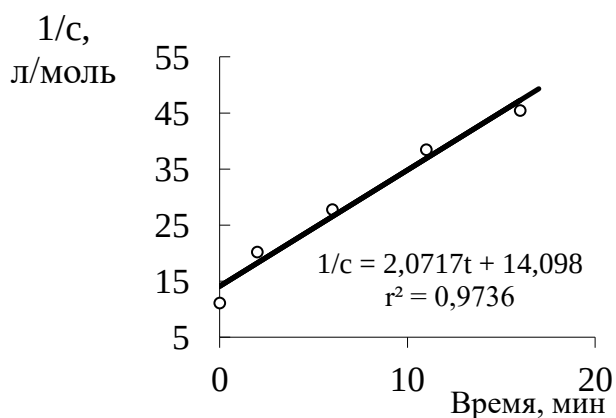


Рисунок 30 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпоксицирования лимонена. $k_1=2,1$ л/моль×мин (22°C)

По результатам изучения кинетики реакции эпоксицирования методом йодометрического титрования установлено, что на 1 моль лимонена эпоксида расходуется 1 моль пероксидекановой кислоты (время количественного взаимодействия 30 мин при 22°C. Йодное число (теоретическое) составляет 166,7. Результаты йодометрического титрования, содержание основного вещества представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Результаты определения йодного числа лимонена эпоксида (при P=95%, n=5).

№ п/п	Йодные число	Процентное содержание	Статистические данные
1	163,6	98,1	$\bar{X}=163,18$; $S^2=0,49$; $S=0,70$; $S_{\bar{x}}=0,31$;
2	163,1	97,8	
3	164,1	98,4	

4	162,3	97,4	$\Delta x = \pm 1,48;$ $\bar{\varepsilon} = 0,907\%$
5	162,8	97,7	

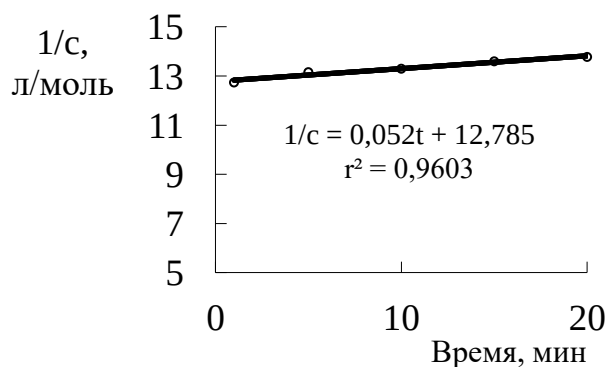


Рисунок 31 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования *лимонена* эпексида до диэпексида *лимонена*. $K_{\text{эф}} = 0,052 \text{ л / моль} \cdot \text{мин}$ (22°C)

Как мы видим из рисунка 31, скорость эпексидирования лимонен эпексида до диэпексида несколько ниже, чем скорость эпексидирования лимонена до эпексида лимонена. Но при этом эпексидирование лимонена до диэпексида лимонена все равно проходит довольно быстро и весь процесс полного эпексидирования не превышает 30 минут. Это нужно учитывать в дальнейшем при анализе масел, которые содержат в своем составе значительное количество соединений терпеновой природы с двумя и более ненасыщенными связями.

Линалоол

Так же изучили кинетику эпексидирования линалоола, который является довольно распространенным терпеноидом и содержится во многих эфирных маслах. Как мы видим из рисунка 32, реакция эпексидирования полностью заканчивается уже через 10 минут при температуре 25°C .

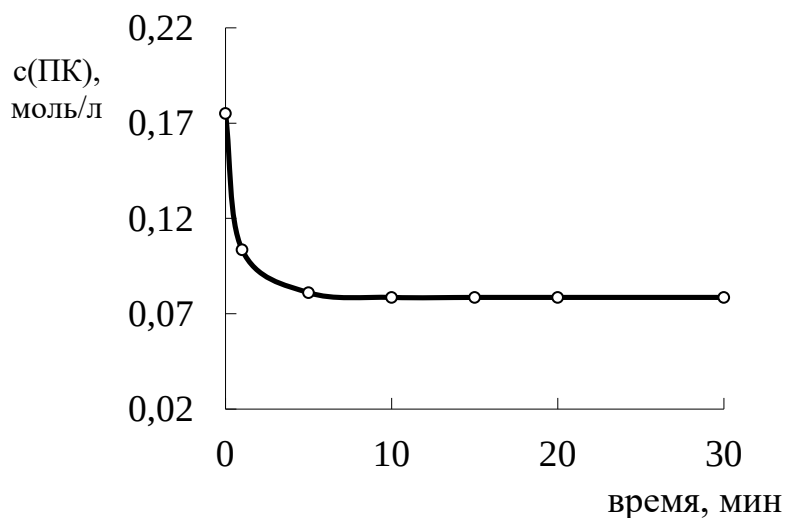


Рисунок 32 - Кинетическая кривая реакции эпексидирования *линалоола* пероксиоктановой кислотой в среде метиленхлорида при 25°C

Стехиометрия реакции: на 1 моль линалоола расходуется 1 моль пероксикислоты. Теоретическое йодное число составляет 164,6. Содержание основного вещества, w. % представлено в таблице 25.

Таблица 25 - Результаты определения йодного числа линалоола (при P=95%, n=5).

№ п/п	Йодные число	Процентное содержание	Статистические данные
1	160,3	97,4	$\bar{X}=160,76$; $S^2=0,173$; $S=0,42$; $S_{\bar{x}}=0,19$; $\Delta x=\pm 0,40$; $\varepsilon =0,55\%$
2	161,3	98,0	
3	161,0	97,8	
4	160,8	97,7	
5	160,4	97,4	

Из рисунка 33 можно сделать вывод, что реакция эпексидирования линалоола пероксиоктановой кислотой так же является реакцией второго порядка.

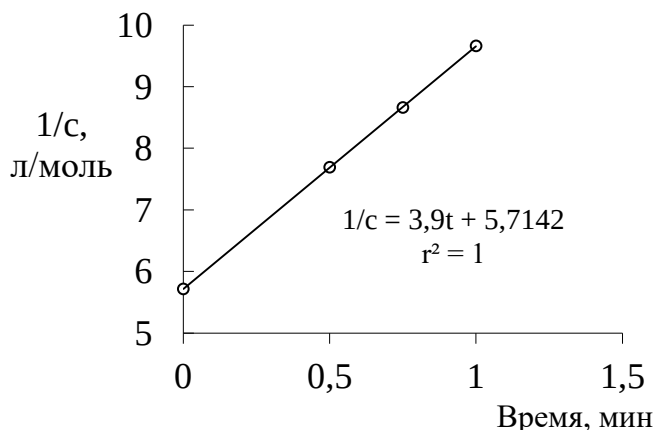


Рисунок 33 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпоксицирования линалоола пероксиоктановой кислотой $k_{\text{эф}}=3,9$ л/моль·мин (25°C)

Мирцен

Анализ β -мирцена. При изучении реакции эпоксицирования β -мирцена пероксиоктановой кислотой в среде метиленхлорида при 25°C были получены следующие результаты (рисунок 34):

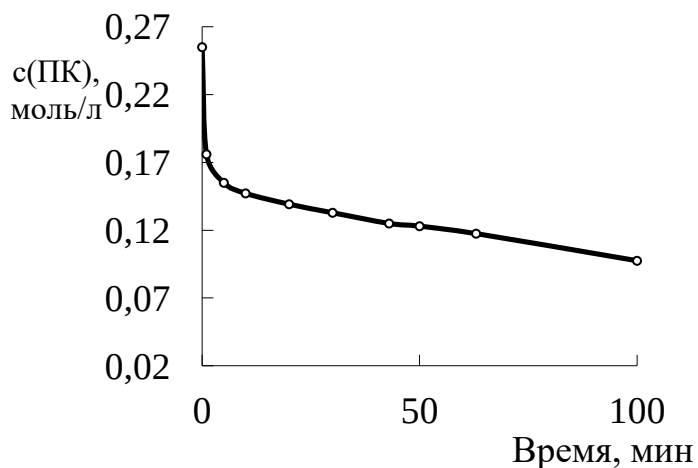


Рисунок 34 - Кинетическая кривая реакции эпоксицирования *мирцена* пероксиоктановой кислотой в среде метиленхлорида при 25°C

График кинетической кривой эпоксицирования β -мирцена свидетельствует о том, что время, которое необходимо для прохождения реакции составляет около 60 минут. Расчет субстанции β -мирцена в %:

$$w = \frac{(V_0 - V_1) * 0,1 * K * M * V * 100}{2 * m * 1000}$$

$$= \frac{(5,10 - 1,95) * 0,1000 * 136,23 * 10 * 100}{2 * 0,10825 * 1000} = 99,1\%$$

Расчет йодного числа:

$$I = \frac{(V_0 - V_1) * 0,1 * K * 126,93 * V * 100}{m * 1000}$$

$$= \frac{(5,10 - 1,95) * 0,1000 * 126,93 * 10 * 100}{0,10825 * 1000} = 369$$

Таблица 26 - Результаты определения йодного числа мирцена (при P=95%, n=5).

№ п/п	Йодные число	Процентное содержание	Статистические данные
1	369,1	99,12	$\bar{X}=369$; $S^2=0,40$; $S=0,63$; $S_{\bar{x}}=0,28$; $\Delta x=\pm 1,34$; $\varepsilon =0,36\%$
2	370,1	99,4	
3	368,5	98,9	
4	368,8	99,05	
5	368,7	99,02	

Теоретически рассчитанное йодное число β -мирцена составляет 372,7г на 100 г .

В результате изучения кинетики (рисунок 35) эпоксицирования йодометрическим титрованием было доказано, что на 1 моль β -мирцена расходуется 2 моль пероксикислоты: объём титранта найден путем пересечения экстраполярных участков кинетических кривых.

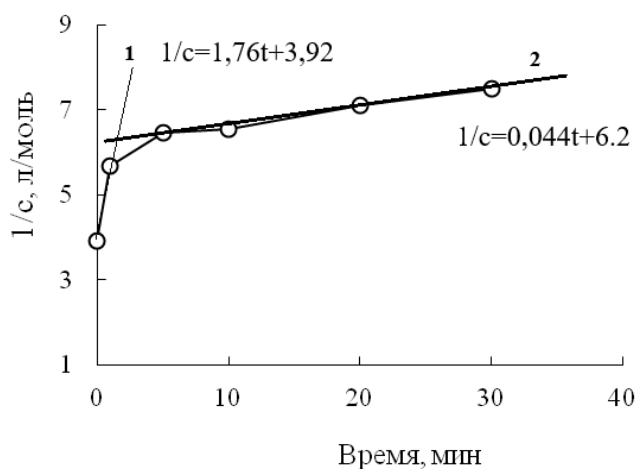


Рисунок 35 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпоксицирования мирцена пероксиоктановой кислотой в среде метиленхлорида при 25°C. $k_{эф}=1,76$ л / моль · мин

Содержание первого продукта реакции эпоксидирования мирцена можно найти экстраполяцией по кинетической кривой (участок 1). Отрезок прямой, соответствующий менее реакционно способному продукту взаимодействия - участок 2. Определяют время по графику, которое соответствует точке пересечения прямой 1 и 2. Концентрация более реакционно способного компонента смеси определяется как концентрация соединения, которая прореагировала за этот промежуток времени. Представленные данные на рисунке 36 свидетельствуют о том, что первая стадия эпоксидирования характеризуется более высокой скоростью реакции ($1,76 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$), а скорость реакции второй стадии эпоксидирования несколько ниже и составляет $0,044 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Общую ненасыщенность (суммарное содержание обоих компонентов) определяют, проводя реакцию до прекращения расхода пероксикислоты.

Анетол

На рис. 36 представлена кинетическая кривая реакции эпоксидирования *транс*-анетола. В результате проведенного анализа было установлено, что небольшой избыток пероксикислоты способствует максимально стехиометрическому прохождению реакции

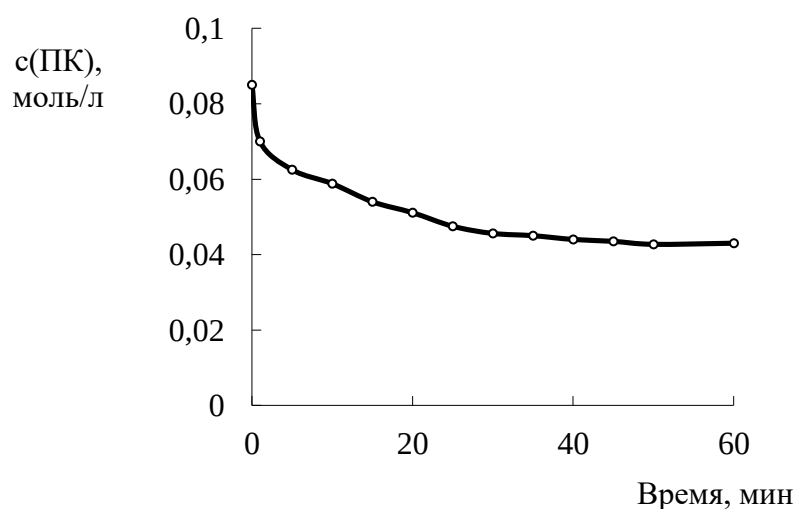


Рисунок 36 - Кинетическая кривая реакции эпоксидирования *транс*-анетола пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 20°C

Было установлена, стехиометрия реакции: на 1 моль *транс*-анетола расходуется 1 моль пероксикислоты (ПК). Установлено оптимальное время количественного взаимодействия, и оно составило 40 минут при комнатной температуре. Рассчитано количественное содержание *транс*-анетола в %.

$$w = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot M \cdot V \cdot 100}{2 \cdot m \cdot 1000} = \frac{(1,70 - 0,88) \cdot 0,1000 \cdot 148,18 \cdot 25 \cdot 100}{2 \cdot 0,1522 \cdot 1000} = 99,8\%.$$

Так же рассчитали йодное число, которое составило 170,78

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot 126,93 \cdot V \cdot 100}{m \cdot 1000} = \frac{(1,70 - 0,88) \cdot 0,1000 \cdot 126,93 \cdot 25 \cdot 100}{0,1522 \cdot 1000} = 170,9$$

Таблица 27 - Результаты определения йодного числа анетола (при P=95%, n=5).

№ п/п	Йодное число	Процентное содержание	Статистические данные
1	170,5	99,6	$\bar{X}=170,78; S^2=0,18;$ $S=0,42; S_{\bar{x}}=0,19;$ $\Delta x=\pm 0,90;$ $\varepsilon =0,53\%$
2	171,1	99,9	
3	171,2	100,0	
4	170,2	99,4	
5	170,9	99,8	

Теоретическое йодное число составляет 171,3, что подтверждает правильность нашей методики йодометрического титрования определения действующего вещества.

Исходя из рисунка 37 видно, что кинетика реакции подчиняется уравнению второго порядка.

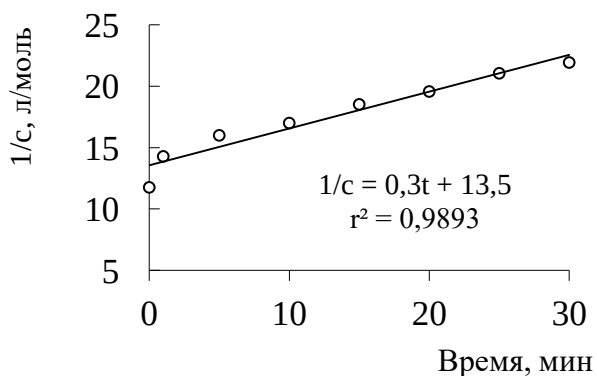


Рисунок 37 - Обращенно-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования *транс*-анетола $k_{\text{эф}}=0,3$ л/моль·мин (20°C)

Эффективная константа скорости реакции составляет 0,3 л/моль·мин при температуре 20°C.

Лимонное масло

При изучении реакции эпоксидирования лимонного масла пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 24°C был получен следующий график кинетической кривой (рисунок 38):

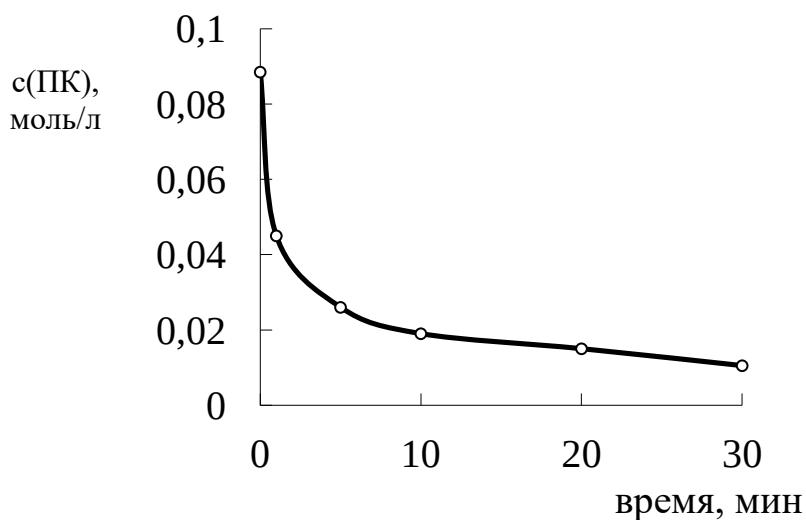


Рисунок 38 - Кинетическая кривая реакция эпоксидирования лимонного масла пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 24°C

Представленные на рисунке 38 данные свидетельствуют о том, что время проведения анализа составляет 30 мин при температуре 24°C.

Растительные масла являются смесью различных соединений и их состав может количественно варьироваться в довольно большом диапазоне. Оптимальным показателем качества будет именно йодное число, показывающий степень ненасыщенности. Процентное содержание не будет коррелировать с йодным числом в таких сложных системах, которыми являются масла. Поэтому в маслах рассчитывалось только йодное число как показатель качества масла.

Практически рассчитанное йодное число по формуле (2):

$$I = \frac{(V_0 - V_1) * 0,1 * K * 126,93 * V * 100}{m * 1000}$$

$$= \frac{(1,77 - 0,01) * 0,1000 * 126,93 * 20 * 100}{0,1840 * 1000} = 243$$

Таблица 28 - Результаты экспериментального определения йодного числа лимонного масла (при P=95%, n=6).

№ п/п	Практически рассчитанные йодное число	Статистические данные
1	243	$\bar{X}=243; S^2=1,58;$ $S=1,26; S_{\bar{x}}=0,51;$ $\Delta x=\pm 2,54;$ $\varepsilon =1,05\%$
2	242,8	
3	244,5	
4	241	
5	242,6	
6	244,2	

Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой эпексидирования лимонного масла является линейной функцией (рисунок 39). Эффективная константа скорости реакции составляет $3,9 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$.

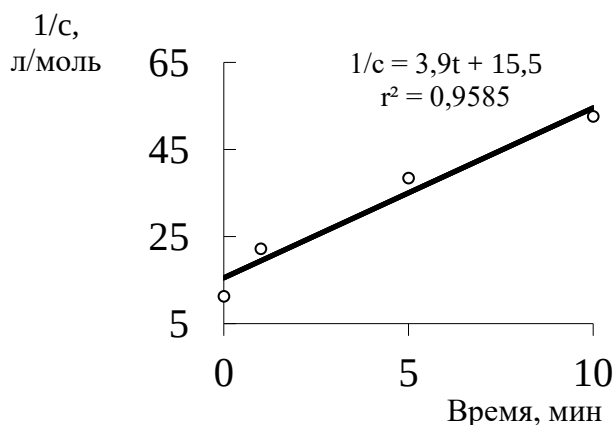


Рисунок 39 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования лимонного масла при 24°C ($k_{\text{эф}}=3,9 \text{ л/моль} \cdot \text{мин}$)

Кинетика реакции эпексидирования эфирного масла в среде метиленхлорида так же подчиняется кинетическому уравнению второго порядка.

Методика изучения кинетики реакции эпексидирования скипидара с помощью пероксидекановой кислоты.

Около 0,1 г испытуемого вещества (точная навеска) растворяли в конической колбе на 75 мл с притертой пробкой в 25,0 (или 20,00) мл метиленхлориде, вносили около 0,2 г (точная навеска) пероксидекановой

кислоты, закупоривали колбу, тщательно взбалтывали и начинали отсчет времени.

В коническую колбу с помощью пипетки отбирали через определенный промежуток времени 1,00 мл полученного раствора, добавляли при интенсивном взбалтывании 4 мл раствора разбавленной уксусной кислоты и 1 мл 5% раствора калий йодида, а затем выделившийся йод сразу же оттитровывали стандартным 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата.

Согласно данным изучения кинетики при 24°C с участием пероксидекановой кислоты в среде метиленхлорида для терпенового масла, время количественного взаимодействия составил 25 мин.

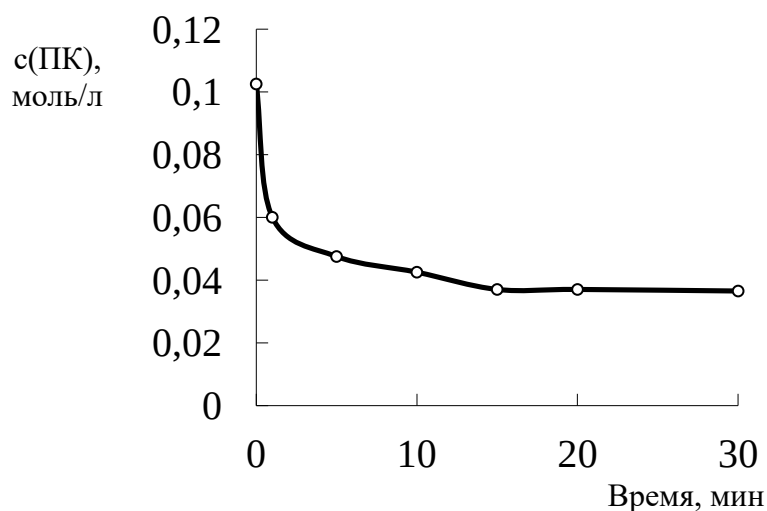


Рисунок 39 - Кинетическая кривая реакции эпексидирования *скипидара* пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 24°C

Время количественного взаимодействия - 30 минут.

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot 126,93 \cdot V \cdot 100}{m \cdot 1000} = \frac{(2,05 - 0,74) \cdot 0,1000 \cdot 126,93 \cdot 20 \cdot 100}{0,17020 \cdot 1000} = 197$$

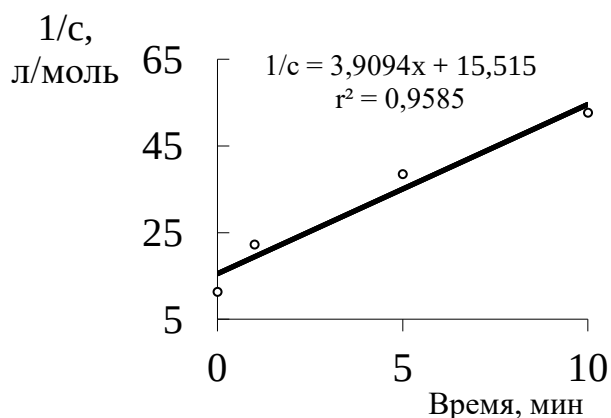


Рисунок 40 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпоксицирования *скипидара*. $k_{\text{эф}} = 3,9$ л / моль·мин (24°C)

Проведено определение йодного числа посредством реакции эпоксицирования пероксидекановой кислоты эфирного масла эвкалипта. По результатам изучения кинетики при 25°C в среде хлороформа время количественного взаимодействия составило 1 час для объекта «*Масло эвкалиптовое*»:

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot 126,93 \cdot V \cdot 100}{m \cdot 1000} = \frac{(0,86 - 0,73) \cdot 0,1000 \cdot 126,93 \cdot 25 \cdot 100}{0,0985 \cdot 1000} = 41,9.$$

Исследовано *розмариновое масло*. Применили реакцию с пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида с последующим оттитровыванием избытка окислителя. По полученным данным при 27°C для розмаринового масла время количественного взаимодействия составило 70 мин (рисунки 42,43).

Рассчитанное йодное число составило 98,2 г йода на 100 г масла.

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot 126,93 \cdot V \cdot 100}{m \cdot 1000} = \frac{(0,95 - 0,62) \cdot 0,1000 \cdot 126,93 \cdot 25 \cdot 100}{0,10665 \cdot 1000} = 98,2$$

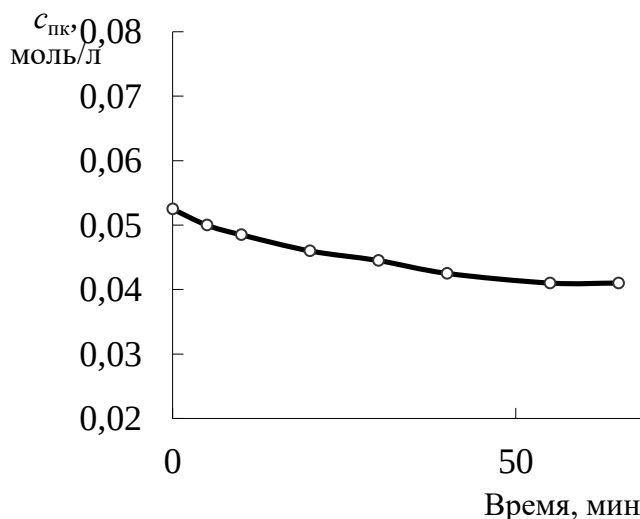


Рисунок 41 - Кинетическая кривая реакции эпоксидирования *розмаринового масла* пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 27°C

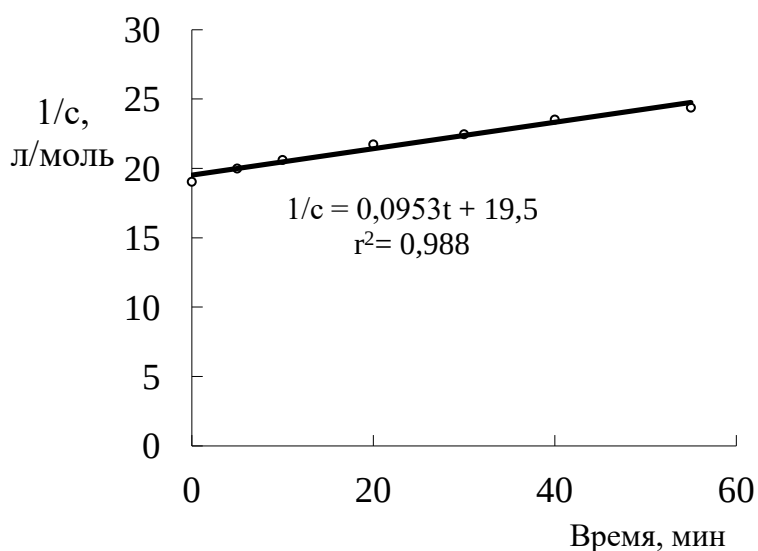


Рисунок 42 - Обращено-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпоксидирования *розмаринового масла* пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 27°C

Таким образом, независимо от природы терпеноида и окислителя, кинетика реакций в среде метиленхлорида подчиняется кинетическому уравнению второго порядка. По данным кинетики были определены время количественного взаимодействия и стехиометрия реакции. В результате проведенного анализа было установлено, что небольшой избыток пероксикислоты способствует максимально стехиометрическому прохождению реакции.

Заключение по главе 5

1. Хлороформные и хлористометиленовые 0,8-1% растворы пероксидекановой кислоты достаточно устойчивы при 25 °С и могут быть использованы для осуществления количественного определения степени ненасыщенности масел.

2. Йодные числа, найденные методом пероксикислотометрии с использованием в качестве титранта пероксидекановой кислоты, в целом находятся в соответствии с регламентированными значениями йодных чисел испытуемых масел.

3. Методом йодометрического титрования изучена кинетика реакций эпексидирования некоторых индивидуальных терпеноидов (α -пинена, лимонена, лимонена оксида), а также скипидара медицинского пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида при 25-26°С. Показано, что кинетика реакции подчиняется кинетическому уравнению второго порядка. Определены эффективные константы скорости реакции второго порядка : для α -пинена 3,6 л/моль×мин (24°С), лимонена (до эпексида) 2,1 л/моль×мин (22°С), лимонена оксида (до диоксида) 0,052 л/моль×мин (22°С), для скипидара 3,9 л/моль×мин (24°С).

4. Предложены методики количественного определения содержания основного вещества и определение йодного числа некоторых терпеноидов (α -пинена, лимонена, лимонена оксида), а также скипидара живичного (медицинского) по данным реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида.

Полученные результаты согласуются с теоретическими данными, что подтверждает корректность использования приближения UBH&HLYP/6-31G(d) для изучения региохимических особенностей эпексидирования алкенов с несколькими изолированными двойными связями.

Глава 6. Применение реакции эпексидирования при анализе лекарственных средств на основе эфирных масел.

Анализ нашатырно-анисовых капель проводили следующим образом.

К 5,0 мл лекарственной формы добавляли 10 мл серной кислоты, разведенной и 10 мл насыщенного раствора натрия хлорида и хорошо перемешивали 5 мин. Оставляли до разделения слоев. К полученной смеси добавляли 20 мл дихлорметана (2×10 мл) перемешивали в течение 5 минут и оставляли для разделения слоев. Органический слой отделяли и промывали 10%-ным водным раствором натрия карбоната (1×25 мл) и высушивали (10 мг натрия сульфата безводного). Далее в полученный раствор по каплям добавляли 5,0 мл раствора пероксиаприновой кислоты (1,0 г/25) в дихлорметане и объем доводили до 25,0 мл тем же растворителем. Смесь оставляли на 40-45 минут до завершения реакции при комнатной температуре. Отбирали 1,00 мл полученного раствора, добавляли 1 мл 5% калия йодида и 2 мл уксусной кислоты (1:1), титровали стандартным 0,0200М раствором натрия сульфата безводного с использованием микробюретки (V). Контрольный опыт проводили аналогично: к 20,0 мл дихлорметана добавляли 5,0 мл раствора пероксиаприновой кислоты, тщательно перемешивали и 1,00 мл аликвоты полученного раствора титровали, как описано выше (V_0). Содержание анисового масла определяли по разнице в объеме титранта, потребляемого в контрольном и рабочем экспериментах, соответственно ($V_0 - V$), с использованием титра, найденного в отдельном специальном эксперименте с точной навеской анисового масла. Результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Результаты количественного определения анисового масла в
нашатырно-анисовых каплях ($n=3$, $P=0,95$)

Масса анисового масла в лек. форме, г	Взятый объем лек. формы	Обнаружено анисового масла, г	R, %	S	Sx	RSD, %	ε, %
---------------------------------------	-------------------------	-------------------------------	------	---	----	--------	------

2,8135	5 мл	0,139±0,005	98,81	0,005	0,002	3,86	±0,17
	10 мл	0,28±0,01	99,52	0,012	0,004	4,12	±3,4
	15 мл	0,419±0,01	99,2	0,011	0,004	2,73	±3,7

Проверку прецизионности проводили путем сравнения полученных результатов с результатами независимого (эталонного) метода GLC с использованием стандартных образцов отдельных основных компонентов анисового масла согласно ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний»

Укропная вода

Неоднородность и разнообразие терпенов фенхелевого масла (анетол (50-60%), альфа-пинен, дигептен, камфен, альфа-феландрен и др.) [12] не позволяют осуществлять расчет содержания его по титру. Поэтому мы выбрали вариант титриметрического определения «Укропной воды» по стандартному раствору масла фенхелевого. Целесообразность этого варианта обусловлена также сравнительно низкой концентрацией масла фенхелевого в укропной воде, низкими концентрациями титрантов.

Анализ препарата проводили следующим образом: к 10,00 мл «Укропной воды» приливали 1,0 мл уксусной кислоты разбавленной, 5,00 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л пероксиаприновой кислоты, а затем, после выдержки, добавляли 1,0 мл 1% раствора калий йодида и титровали 0,02М раствором натрий тиосульфата до исчезновения желтой окраски (V_1).

К 10,00 мл раствора СО приливали 1,0 мл уксусной кислоты разбавленной, 5,00 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л пероксиаприновой кислоты, а затем, после выдержки, добавляли 1 мл 1% раствора калия йодида и титровали 0,02 М раствором натрия тиосульфата до исчезновения желтой окраски (V_2).

К 10,00 мл дистиллированной воды приливали 1,0 мл уксусной кислоты разбавленной, 5,00 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л пероксиаприновой кислоты, а затем, после выдержки, добавляли 1 мл 1% раствора калия йодида и с помощью микробюретки титровали 0,02 М раствором натрия тиосульфата до исчезновения желтой окраски (V_3).

Содержание (массовую долю) эфирного масла в «Укропной воде» в процентах (X) рассчитывали по формуле:

$$X\% = \frac{(V_3 - V_1)w_{st}}{V_3 - V_2}$$

где w_{st} - содержание эфирного масла в процентах в растворе СО.

V_1 - объем титранта в рабочем опыте,

V_2 - объем титранта в рабочем опыте с использованием стандартного образца,

V_3 - объем титранта в контрольном опыте.

Как показали результаты содержание эфирного масла в «Укропной воде» составляет 0,005%, относительная ошибка не превышает 2%, ($n=5$, $P=0,95$, $RSD=3,16\%$, $\varepsilon = \pm 1,9\%$)

Биен

Биен (антисклерол) – комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, в состав которого входят: этиловый эфир (ω -3), этиловый эфир линолевой кислоты (ω -6), этиловый эфир γ -линоленовой кислоты (ω -6), этиловый эфир арахидоновой кислоты (ω -6), этиловый эфир эйкозодиеновой кислоты (ω -6), этиловый эфир эйкозатриеновой кислоты (ω -6), этиловый эфир пальмитолеиновой кислоты (ω -9), этиловый эфир олеиновой кислоты (ω -9) и этиловые эфиры стеариновой и миристиновой кислот. Биен по совокупности фармакологических эффектов относится к репаративным и цитопротекторным средствам. Препарат выпускается ОАО «Белмедпрепараты» (Беларусь) в виде желатиновых капсул, жидкости для наружного применения и мази «Дермареф» и «Репареф» [7].

Нами предложено для стандартизации препаратов на основе Биена использовать данные определения йодного числа по реакции эпексидирования содержащихся полиненасыщенных кислот при 25°C в среде хлороформа пероксикаприновой кислотой (ПКК), избыток которой определяют йодометрически. Содержание пероксидов учитывается в холостом опыте. Преимуществом разработанного метода является

возможность оценки отношения числа внутренних к числу концевых двойных связей – важной количественной характеристики качества препарата наряду с йодным числом.

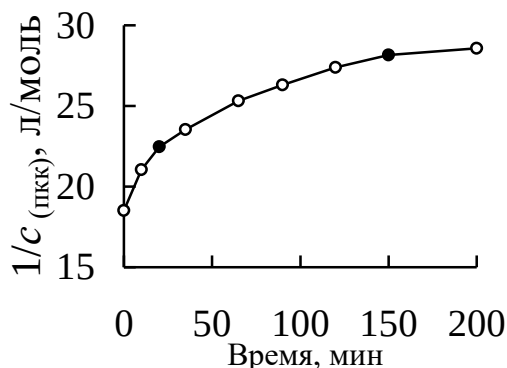


Рисунок 43- Кинетическая кривая реакции эпоксидирования «биена» пероксидекановой кислотой в среде хлороформа при 25°C.

Биен, ФСП РБ 0029-10 «Биен, субстанция, 100 мл во флаконах) при 25°C за 2,5 часа. Расчет йодного числа проводили по формуле :

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 0,1 \cdot K \cdot 126,93 \cdot V \cdot 100}{m \cdot 1000} = \frac{(1,08 - 0,71) \cdot 0,1000 \cdot 126,93 \cdot 25 \cdot 100}{0,10070 \cdot 1000} = 116,6.$$

где V_0 – объем раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

V_1 – объем раствора натрия тиосульфата, затраченный на титрование остатка пероксикислоты в опыте с пробой ненасыщенного определяемого соединения, мл;

V – объем мерной колбы, мл;

0,1 – концентрация раствора натрия тиосульфата, моль/л;

126,9 – масса эквивалента йода, г/моль;

m – навеска, г; 1000 – коэффициент пересчета в г;

K – поправочный коэффициент;

100 – перерасчет на 100 г субстанции.

Методика количественного определения содержания скипидара медицинского в мази скипидарной, 10%.

Мы разработали относительно простую методику количественного определения содержания скипидара в 10% скипидарной мази (*Unguentum Terebinthinae*) состоит из:

Rp.: Olei Terebinthinae 10,0

Emulgentis №1 4,0

Natrii carboxymethylcellulosi 0,5

Aquae purificatae ad 100,0

Misce. Da. Signa.

Методика анализа. Около 3 г (точная навеска) мази растворяли в 10,0 мл дистиллированной воды в мерном стакане, добавляли 1 г натрия сульфата и взбалтывали, приливали 10,0 мл метиленхлорида и смесь переносили в делительную воронку. Содержимое взбалтывали в течение 5 мин. После этого нижний слой отделяли в коническую колбу с притертой пробкой. К водному остатку добавляли 10 мл метиленхлорида и экстрагировали терпеновое масло. Полученные экстракты объединяли, добавляли 1-2 г натрия сульфата безводного, тщательно перемешивали и переносили количественно с помощью метиленхлорида экстракт в мерную колбу на 20 мл с притертой пробкой. Объем доводили до 20,00 мл метиленхлоридом. К 10,00 мл полученного раствора добавляли 10,00 мл 0,05 г/мл раствора пероксидекановой кислоты в метиленхлориде, тщательно перемешивали и выдерживали 25 мин. С помощью пипетки отбирали 1,00 мл раствора и переносили в коническую колбу, которая содержала 2 мл 5% раствора калия йодида и 5 мл 30% раствора уксусной кислоты. С помощью микробюретки на 10 мл оттитровывали высвобожденный йод 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата.

Параллельно проводили контрольный опыт. К 10,00 мл раствора пероксидекановой кислоты добавляли 10,00 метиленхлорида и тщательно перемешивали. С помощью пипетки отбирали 1,00 мл раствора и переносили

в коническую колбу на 50 мл, содержащую заранее добавленную смесь 2 мл 5% калий йодида и 5 мл 30% раствора уксусной кислоты. Высвобожденный йод сразу оттитровывали 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата.

Установление титра 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата по определяемому веществу (скипидаром живичным). Около 0,3 г (точная навеска) скипидара живичного, из которой изготовлена мазь, растворяли в 20,00 мл метиленхлорида. К 10,00 мл раствора приливали 10,0 мл 0,05 г/мл раствора пероксидекановой кислоты в метиленхлориде, тщательно перемешивали и выдерживали 25 мин. С помощью пипетки отбирали 1,00 мл раствора и переносили в коническую колбу, которая содержит 2 мл 5% раствора калия йодида и 5 мл 30% раствора уксусной кислоты. С помощью микробюретки на 10 мл оттитровывали высвобожденный йод 0,1 моль/л раствором натрий тиосульфата.

Титр 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата, в г к 1,00 мл, по скипидару живичному (медицинскому) рассчитывали по формуле:

$$T = \frac{m}{(V_0 - V) \cdot 2 \cdot 20}$$

где m - навеска скипидара живичного (медицинского), г;

V_0 - объем натрия тиосульфата, затраченный на титрование в контрольном опыте (при отсутствии скипидара), мл;

V - объем натрия тиосульфата, затраченный на титрование в рабочем опыте, мл;

Оптимальное время – 20-25 мин при 24-25°C.

Содержание скипидара медицинского в мази, в %, находили по формуле:

$$w = \frac{(V_0 - V) \cdot T \cdot 20 \cdot 20 \cdot V_3}{V_a \cdot m} \cdot 100\%$$

Метрологические характеристики результатов количественного определения содержания скипидара живичного (медицинского) в 10% мази скипидарной приведены в таблице.

Таблица 30 - Результаты количественного определения содержания скипидара живичного (медицинского) в 10% мази скипидарной ($n=7$, $P=0.95$)

Взято мази для анализа, г	Содержание скипидара в мази, г	Найденное содержание скипидара, %	Метрологические характеристики ($n=7$; $P=0,95$)
2,9980	9,712	9,71	$\bar{w} = 9,60$
		9,10	$S = 0,30$
		9,83	$S_{\bar{x}} = 0,115$
		9,22	$\Delta \bar{x} = \pm 0,28$
		9,70	$RSD = 3,2\%$
		9,70	$\varepsilon = \pm 2,9\%$
		9,82	$\delta, \% = -1,15$

Итак, разработанная методика определения терпеноидов по реакции эпексидирования с помощью пероксидекановой кислоты в среде метилехлорида при 22-24°C может быть применена для количественного определения содержания действующего вещества, определения йодного числа (степени ненасыщенности) скипидара живичного (медицинского), а также осуществления анализа скипидарной мази 10%, изготовленной *ex tempore* в условиях аптеки.

Заклучение по главе 6

1. Основным показателем качества препарата «Укропная вода» является содержание эфирного масла. Однако доступные методики количественного определения эфирного масла фенхелевого отсутствуют. Нами предложена простая йодометрическая методика количественного определения эфирного масла в «Укропной воде», скипидара в мази с использованием в качестве аналитического реагента пероксикаприновой кислоты.

2. Разработана простая методика анализа лекарственных форм содержащие фенхелевое масло - нашатырно-анисовых капель.

3. Разработана простая методика анализа анисового масла. Предлагаемый способ может быть расширен для анализа лекарственных форм с анисовым маслом.

4. Определено йодное число для препарата «Биен», которое может быть использовано как показатель качества лекарственного средства.

Заключение

В рамках данной диссертационной работы нами получены следующие результаты:

1. На основании квантово-химических расчетов подтвержден механизм реакции эпексидирования гараниола и лимонена пероксиуксусной и пербензойной кислотами.

В результате исследования реакции эпексидирования монотерпеноидов эвгенола и изоэвгенола с помощью органических пероксикислот с использованием приближения UBH&HLYP/6-31G(d) установлены следующие закономерности: соотношение энергий активации при взаимодействии монотерпеноидов эвгенола и изоэвгенола с пероксиэтановой и пербензойной кислотами свидетельствует о более высокой реакционной способности именно изоэвгенола. Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными, что подтверждает корректность использования приближения UBH&HLYP/6-31G(d) для изучения регио-химических условий протекания эпексидирования алкенов.

2. Методом йодометрического титрования изучена кинетика реакций эпексидирования некоторых индивидуальных терпеноидов (α -пинена, лимонена, лимонена оксида), а также скипидара медицинского пероксидекановой кислотой в среде метилехлорида при 25-26°C. Показано, что кинетика реакции подчиняется кинетическому уравнению второго порядка. Определены эффективные константы скорости реакции второго порядка : для α -пинена 3,6 л/моль×мин (24°C), лимонена (до эпексида) 2,1 л/моль×мин (22°C), лимонена оксида (до диоксида) 0,052 л/моль•мин (22°C), для скипидара 3,9 л/моль×мин (24°C).
3. Проведено определение ненасыщенности жирных масел по реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой. Йодные числа, найденные методом пероксикислотометрии с использованием в

качестве титранта пероксидекановой кислоты, в целом находятся в соответствии с регламентированными значениями йодных чисел испытуемых жирных масел.

4. Проведено количественное определение ненасыщенности эфирных масел по реакции эпоксидирования пероксидекановой и пероксиоктановой кислотой. Рассчитаны йодные числа для эфирных масел.

Предложены и испытаны методики количественного определения содержания действующего вещества и определение йодного числа некоторых терпеноидов (α -пинена, лимонена, лимонена оксида), а также скипидара живичного (медицинского) по данным реакции эпоксидирования пероксидекановой кислотой в среде метиленхлорида.

5. На основании полученных данных применена простая и эффективная методика определения действующих веществ лекарственных препаратов на основе эфирных масел при помощи пероксикислот, позволяющая проводить контроль качества лекарственных препаратов в любой лаборатории без использования дорогостоящего оборудования.

Список сокращений

НК–надкислота, пероксикислота

НБК – надбензойная (пербензойная) кислота

МНФК – мононадфталевая (монопероксифталевая) кислота

ПДК – пероксидекановая кислота

НУК – надуксусная кислота (пероксиуксусная) кислота

НМК –пероксимуравьиная (пероксиметановая, надмуравьиная) кислота

МХПБК - *м*-хлорпероксибензойная (*м*-хлорнадбензойная, *м*-хлорпербензойная) кислота

ЕСР– электронного спинового резонанса (метод)

ПС (TS) – переходное состояние (переходные структуры)

АК– активированный комплекс

ПБ – пероксид бензоила

ДМДО – диметилдиоксиран

DFT (ТФП) - density functional theory (теория функционала плотности)

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь

НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь

МО – молекулярных орбиталей (метод)

УМО (ВМО)– вакантная молекулярная орбиталь

B3LYP/6-31G (*d, p*)– теория функционала плотности

MP2/6-31G (*d, p*) – теория возмущений Меллера-Плессета

Список литературы:

1. Анализ рынка эфирных масел в России в 2016-2020 гг, прогноз на 2021-2025 гг.: демоверсия. – Москва, [2016]. – 18 с. – URL: https://businessstat.ru/images/demo/essential_oils_russia_demo_businessstat.pdf?ysclid=lvdp6p29gs174812308 (дата обращения: 24.04.2024). – Режим доступа: свободный
2. АналитФармация : сайт. – Воронеж, [2021]. – URL: <https://analit.net/?ysclid=lq3fdwckcc585591494> (дата обращения 23.02.2024). – Режим доступа : свободный.
3. А. с. 620484 СССР, МКИ²С07С179/10. Способ получения перкислот : № 2464259/23-04 ; заявл. 17.02.77; опубл. 25.08.78 / Перчугов Г. Я., Соколов Н. А., Александров Ю. А. ; заявитель Научно-исследовательский институт химии при Горьковском государственном университете им. Н. И. Лобачевского. – Москва, 1978. – Бюл. № 31. – 3 с.
4. А.с. 329175. СССР, МПКС07D 303/08, С07D 301/16. Способ получения окисей галогензамещенных олефинов : № 1415779 ; заявл. 05.03.70 : опубл. 09.02.72 / Авраменко В. И., Дрюк В. Г., Курочкин А. Ф., Малиновский М. С. ; заявитель Днепропетровский государственный университет. – Москва, 1972. – Бюл. № 7. – 2 с.
5. А.с. 825518 СССР, МПК С07С179/10. Способ получения мононадфталевой кислоты : № 2843140/23-04 ; заявл. 16.08.79 : опубл. 30.04.81 / Дрюк В. Г., Лозинский М. О., Шамровская С. П., Штейсельбейн Б. И., Беседина С. А. ; заявитель Днепропетровский государственный университет. – Москва, 1981. – Бюл. № 16. – 4 с.
6. Валов, П. И. Механизм взаимодействия надуксусной кислоты с пропиленом / П. И. Валов, Е. А. Блюмберг, Т. В. Филиппова // Кинетика и катализ. – 1967. – Т. 8, № 4. – С. 760–765.

7. Государственный реестр лекарственных средств РФ : сайт / Фарм-портал. – Москва, 2018 – . – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения : 18.12.2023). – Режим доступа: свободный.
8. ГОСТ 8808-2000. Масло кукурузное. Технические условия : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета Российской Федерации по стандартизации и метрологии от 26 июля 2001 г. № 291-ст : введен взамен ГОСТ 8808-91 : дата введения 2002-01-01 / подготовлен Всероссийским научно-исследовательским институтом жиров. – Москва : Стандартинформ, 2011. – 16 с.
9. ГОСТ 5475-69. Масла растительные. Методы определения йодного числа : Vegetable oils. Methods for determination of iodine value : межгосударственный стандарт : издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Комитета стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР от 10.06.69 N 671 : введен взамен ГОСТ 5475-59 : дата введения 1970-01-01 / подготовлен Министерством пищевой промышленности СССР. – Москва : Стандартинформ, 1969. – 6 с.
10. ГОСТ 14618.4—78. Масла эфирные, вещества душистые и полупродукты их синтеза. Методы определения ненасыщенных соединений= Essential oils, aromatics and their intermediates. Methods for determination of unsaturated compounds : Государственный стандарт Союза ССР : издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 29.11.78 № 3171 : взамен ГОСТ 14618.4—69 : дата введения 1980-01-01 / подготовлен Министерством пищевой промышленности СССР. – Москва : Издательство стандартов, 1980. – 7 с.
11. ГОСТ ISO 3961-2020. Жиры и масла животные и растительные. Определение йодного числа : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие

Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 августа 2020 г. № 499-ст : введен впервые : дата введения 2020-12-01 / подготовлен Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Всероссийский научно-исследовательский институт жиров» (ВНИИЖиров) на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта «Animal and vegetable fats and oils — Determination of iodine value», IDT. – Москва : Стандартинформ, 2020. – 18 с.

12. ГОСТ 3902-82. Масло эфирное фенхелевое. Технические условия : Государственный стандарт Союза ССР : издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 30 декабря 1982 г . № 5291 : дата введения 1982-12-30 / подготовлен Министерством пищевой промышленности СССР. – Москва : Издательство стандартов, 1982. – 8 с.
13. Губен, Г. Методы органической химии. Том II. Методы анализа / Г. Губен, Т. Вейль ; пер. с нем. подгот. Е. Мюллером. – 4-е изд. – Москва : ГНТИХЛ, 1963. – 1032 с.
14. Гуринович, Л. К. Эфирные масла: химия, технология, анализ и применение / Л. К. Гуринович, Т. В. Пучкова. – Москва : Школа Косметических Химиков, 2005. – 192 с.
15. Дрюк, В. Г. Оксираны – синтез и биологическая активность / В. Г. Дрюк, В. Г. Карцев, М. А. Войцеховская. – Москва : Богородский печатник, 1999. – 528 с.
16. Жеребин, Ю. Л. К вопросу синтеза алифатических моно- и диперкислот / Ю. Л. Жеребин, С. С. Иванчев, Ю. Н. Анисимов // Журнал органической химии. – 1972. – Т. 8, вып. 1. – С. 41–44.
17. Кларк, Т. К. Компьютерная химия / Т. К. Кларк. – Москва : Мир, 1990. – 383 с.

18. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация / И. В. Сакаева, Н. Д. Бунятян, Е. И. Саканян [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2013. – № 4. – С. 51–58.
19. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов: в 4-х томах / Дж. Марч ; пер. с англ. под редакцией И. П. Белецкой. – Мир : Мир, 1988. – Т. 3. – 229 с.
20. Мелентьева, Т. А. Разработка общих фармакопейных статей по определению показателей качества жирных и эфирных масел / Т. А. Мелентьева, И. Л. Рудакова, И. А. Самылина // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 3–4.
21. Методические указания по приготовлению и контролю качества воды мяты перечной и укропной от 10.07.89 / ВО Союзфармация. – Москва, 1989. – 12 с.
22. Методы контроля качества эфирных масел / Н. В. Сегуру, И. Л. Рудакова, В. В. Вандышев, И. А. Самылина // Фармация. – 2005. – № 3. – С. 3–5.
23. ОФС 1.3.0002. Титрованные растворы // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmascopeia.regmed.ru> (дата обращения : 18.12.2023). – Режим доступа: свободный.
24. ОФС 1.3.0001. Реактивы. Индикаторы // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmascopeia.regmed.ru> (дата обращения : 18.12.2023). – Режим доступа: свободный.

25. ОФС.1.5.2.0001 Эфирные масла // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru> (дата обращения : 18.12.2023). – Режим доступа: свободный.
26. ОФС.1.5.2.0002. Масла жирные растительные // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru> (дата обращения: 24.04.2024). – Режим доступа : свободный.
27. ОФС.1.5.3.0017 Определение состава жирных кислот в маслах жирных растительных и жирах // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru> (дата обращения: 24.04.2024). – Режим доступа : свободный.
28. ОФС.1.2.3.0005 Йодное число // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru> (дата обращения: 24.04.2024). – Режим доступа : свободный.
29. ОФС.1.2.1.1.0002 Спектрометрия в средней инфракрасной области // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru> (дата обращения: 24.04.2024). – Режим доступа : свободный.
30. ОФС.1.1.0022 Мерная посуда // Государственная фармакопея Российской Федерации / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – XV изд. – Москва, 2023. –

URL: <https://pharmacopoeia.> (дата обращения: 24.04.2024). – Режим доступа : свободный.

31. Патент № 2157697 Российская Федерация, МПК А 61 К 35/78, А 23 К 1/16. Фармацевтические композиции на основе эфирных масел, полученных из растений, для использования в области медицины и ветеринарии : № 2157697 С2 : заявл. 24.05.1996 : опубл. 20.10.2000 / Нинков Д. ; заявитель – РОПАФАРМ Б. В. (NL). – Москва, 2000. – 23 с.
32. Паштецкий, В. С. Анализ рынков эфиромасличной продукции и состояния эфиромасличного производства в Российской Федерации / В. С. Паштецкий, М. В. Вердыш, А. А. Попова // Экономика строительства и природопользования. – 2017. – № 4 (65). – С. 49-54.
33. Паштецкий, В. С. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор) / В. С. Паштецкий, Н. В. Невкрытая // Таврический вестник аграрной науки. – 2018. – № 1 (13). – С. 16-38. DOI 10.25637/TVAN2018.01.02
34. Племенников, В. В. Химия изопреноидов. Глава 5. Монотерпены (продолжение) / В. В. Племенников // Химия растительного сырья. – 2006. – № 3. – С. 55–72.
35. Пономарева, Е. И. Применение эфирных масел в фармации / Е. И. Пономарева, Е. И. Молохова, А. К. Холов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21156> (дата обращения: 23.02.2024). – Режим доступа : свободный.
36. Прилежаева, Е. Н. Реакция Прилежаева. Электрофильное окисление / Е. Н. Прилежаева. – Москва : Наука, 1974. – 332 с.
37. Рязанова, Т. К. Актуальные вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья и фармацевтических субстанций растительного происхождения, содержащих эфирные масла / Т. К. Рязанова, В. А. Куркин // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза

- лекарственных средств. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 146-153. – URL : <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-495>
38. Сверн, Д. Органические реакции / Д. Сверн ; пер с англ. – Москва : Иностранная литература, 1956. – Сб. 7. – 493 с.
 39. Соловьев, М. Е. Компьютерная химия / М. Е. Соловьев, М. М. Соловьев. – Москва : Солон. Пресс, 2005. – 536 с.
 40. Тринеева, О. В. Определение антиоксидантной активности извлечений из листьев крапивы двудомной различными методами / О. В. Тринеева, А. И. Сливкин, Е. Ф. Сафонова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 59–65. doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-59-66.
 41. Тринеева, О. В. Особенности оценки качества и перспективы стандартизации жирных растительных масел и масляных экстрактов фармацевтического назначения (обзор) / О. В. Тринеева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 2 (15). – С. 114–134.
 42. Терешина, Н. С. Масла, используемые для получения гомеопатических лекарственных форм / Н. С. Терешина, З. П. Костенникова, И. А. Самылина // Фармация. – 2011. – № 8. – С. 48–51.
 43. Туровська, О. М. Практикум з квантової хімії : навчально-методичний посібник / О. М. Туровська, М. А. Туровський. – Донецьк : ДонНУ, 2007. – 81 с.
 44. Уотерс, У. Механизм окисления органических соединений / У. Уотерс ; пер. с англ. под ред. А. Н. Несмеянова. – Москва : Мир, 1966. – 176 с.
 45. Федотов, С. В. О мифотворчестве и нескольких фактах появления терминов «Ароматерапия» и «Фитонциды» / С. В. Федотов // Ароматкоррекция психофизического состояния человека : материалы V Международной научно-практической конференции, г. Ялта, 27–29 октября 2015 г. – Ялта, 2015. – С. 84–93.
 46. ФС 3.7.0001.18 Печени рыб масло жирное // Государственная фармакопея Российской Федерации. В 4-х т. Т. 2. – XIV изд. – Москва,

2018. – URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-3-0002-15-titrovannye-rastvory/?ysclid=lqdomcosds322939836> (дата обращения : 18.12.2023). – Режим доступа: свободный.
47. ФС 3.4.0011.18 Клещевины обыкновенной семян масло жирное // Государственная фармакопея Российской Федерации. В 4-х т. Т. 2. – XIV изд. – Москва, 2018. – URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-3-0002-15-titrovannye-rastvory/?ysclid=lqdomcosds322939836> (дата обращения : 18.12.2023). – Режим доступа: свободный.
48. ФС 2.5.0013.18 Персика семян масло жирное // Государственная фармакопея Российской Федерации. В 4-х т. Т. 2. – XIV изд. – Москва, 2018. – URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-3-0002-15-titrovannye-rastvory/?ysclid=lqdomcosds322939836> (дата обращения : 18.12.2023). – Режим доступа: свободный.
49. Фролова, А. В. Эфирные масла – перспективные источники при разработке антимикробных лекарственных средств для местного лечения гнойных ран / А. В. Фролова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 1–10.
50. Хвостов, Г. В. Анализ некоторых непредельных соединений посредством гидроперекиси фталевой кислоты / Г. В. Хвостов // Журнал аналитической химии. – 1947. – Т. 2, № 5. – С. 281-284.
51. Черкашина, Е. В. Основы формирования эфиромасличной и лекарственной отрасли страны / Е. В. Черкашина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – URL: <http://www.scienceeducation.ru/115-11929> (дата обращения 23.04.2024). – Режим доступа : свободный.
52. Чулановский, В. М. Инфракрасные спектры поглощения полимеров и вспомогательных веществ / В. М. Чулановский. – Ленинград : Химия, 1969. – 356 с.

53. Швабе В. Руководство по изготовлению гомеопатических лекарств. Пер. с нем. / Под ред. В.И. Рыбака. – М.:Московское научно-медицинское общество врачей-гомеопатов, 1967. – 373 с.
54. Способ определения компонентов эфирных масел в плодах аниса и фенхеля методом тонкослойной хроматографии / Е. П. Шефер, Н. П. Антонова, И. М. Моргунов [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 419–425. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-545>
55. Электронное строение и химическое превращение пероксидов. II MINDO/3 расчеты механизма реакции каталитического эпексидирования олефинов гидропероксидами / В. Н. Кокорев, Н. Н. Вишинский, В. П. Масленников [и др.] // Журнал структурной химии в СО РАН. – 1982. – Т. 23, № 6. – С. 13–21.
56. Эфирные масла на фармацевтическом рынке / Е. И. Пономарева, А. Р. Маврина, Е. О. Вотинцева, Е. И. Молохова // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2014. – № 6-2. – С. 116–120.
57. A Biradical Mechanism in the Diels-Alder Reactions of 5-Methylene-2(5H)-furanones: Experimental Evidence and Theoretical Rationalization / V. Branchadell, J. Font, A. G. Moglioni [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – Vol. 119, № 42. – P. 9992-10003.
58. Ahmad, A. Lipid-based formulations in cosmeceuticals and biopharmaceuticals / A. Ahmad, H. Ahsan // Biomedical Dermatology. – 2020. – Vol. 4, N 12. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-00062-9>
59. Ahsan H. The biomolecules of beauty: biochemical pharmacology and immunotoxicology of cosmeceuticals / H. Ahsan // J. Immunoassay Immunochem. — 2019. – Vol. 40. – P. 91–108.
60. Bach, R. D. A theoretical investigation of rotational barriers of peroxyformic acid / R. D. Bach, C. L. Willis, T. J. Lang // Tetrahedron. – 1979. – Vol. 35, N 10. – P. 1239–1245.

61. Bally, T. Calculations on Open-Shell Molecules: A Beginner's Guide / T. Bally, W. T. Borden // Reviews in Computational Chemistry / Eds.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd. – New York : Wiley-VCH, 1999. – Vol. 13. – P. 1–97.
62. Bartlett, P. D. Recent work on the mechanisms of peroxide reactions / P. D. Bartlett // Rec. Chem. Progr. – 1950. – N 11. – P. 47–51.
63. Bartlett, P. D. The course of ozonization of unsaturated compounds / P. D. Bartlett // Record Chem. Prog. – 1957. – Vol. 18, N. 1. – P. 111–135.
64. Böhme, H. Über Phthalmonopersäure und ihre Verwendung als oxidation-smittel an Stelle von Benzopersäure / H. Böhme // Ber. dtsch. them. Ges. – 1937. – Bd. 70. – S. 379–383.
65. Brandley L. M. Epoxidation of Geraniol: An Advanced Organic Experiment that Illustrates Asymmetric Synthesis / L. M. Brandley, J. W. Springer, G. M. Delate, A. Goodman // J. Chem. Educ. – 1997. – Vol. 74, N 11. – P. 1336-1338.
66. Ciabattoni, J. Peracid oxidation of cyclopropenes. Evidence for 2-oxabicyclo[1.1.0] butane intermediates / J. Ciabattoni, P. J. Kocienski // J. Am. Chem. Soc. – 1969. – Vol. 91, N 23. – P. 6534–6535.
67. European pharmacopoeia 10.0 Online: site. – Strasbourg, 2005. – URL: <https://pheur.edqm.eu/home> (accessed: 24.04.2024)
68. Experimental Geometry of the Epoxidation Transition State / D. A. Singleton, S. R. Merrigan, J. Liu, K. N. Houk // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – Vol. 119, N14. – P. 3385–3386.
69. Facial Selectivity in Epoxidation of 2-Cyclohexen-1-ol with Peroxy Acids. A Computational DFT Study / M. Freccero, R. Gandolfi, M. Sarzi-Amade, A. Rastelli // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, N 26. – P. 8948–8959.
70. Firestone D. Determination of the Iodine Value of Oils and Fats: Summary of Collaborative Study / D. Firestone // Journal of AOAC International. — 1994. — Vol. 77, № 3. — P. 674-676.

71. Fringuelli, F. pH-controlled Regioselectivity of the Epoxidation of Geraniol in Water / F. Fringuelli, F. Pizzo, R. Germani // *Synlett.* – 1991. – N 6. – P. 475–476.
72. Gunstone F.D. An introduction to the chemistry and biochemistry of fatty acids and their glycerides / F.D. Gunstone. — 2nd ed. — London : Chapman & Hall, 1967. — 205 p.
73. Gunstone, F. D. The Lipids Handbook / F. D. Gunstone, J. L. Harwood, A. J. Dijkstra. — 3ed. — Boca Raton; London; New York : CRC Press, 2007 — 792 p. ISBN 978-1420009675
74. Henbest, H. B. Stereoselectivity in the reactions of cyclic compounds / H. B. Henbest // *Proc. Chem. Soc.* — 1963. — [N]. — P. 159–165.
75. Huisgen, R. Thermische Stabilität und aromatischer Charakter: Ringöffnungen der Azole / R. Huisgen // *Angew. Chem.* — 1960. — Vol. 72, N 11. — P. 359–372.
76. Klein, E. Die Chemie der Epoxide der Acyclischen monoterpenalkohole Geraniol, Nerol und Linalool / E. Klein, W. Rojahn // *Tetrahedron.* — 1964. — Vol. 20. — P. 2025–2035.
77. Kohn W. Density Functional Theory of Electronic Structure / W. Kohn, A.D. Becke, R.G. Parr // *The Journal of Physical Chemistry.* — 1996. — Vol. 100, № 31. — P. 12974-12980. — ISSN 1089-5639. DOI: 10.1021/jp960669m
78. Kolthoff, I. M. Use of Perbenzoic Acid in Analysis of Unsaturated Compounds. I. Preparation and Stability of Solutions of Perbenzoic Acid / I. M. Kolthoff, T. S. Lee // *J. Polymer Sci.* — 1947. — Vol. 2, N 2. — P. 199–205.
79. Kwart, H. Observations Regarding the Mechanism of Olefin Epoxidation with Peracids / H. Kwart, D. M. Hoffmann // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31, № 2. — P. 419–425.
80. Lynch, B. M. The oxidation of phenylhydrazones. Part II // B. M. Lynch, K. H. Pausacker // *J. Chem. Soc.* — 1954. — Issue 0. — P.1131. DOI <https://doi.org/10.1039/JR9540001131>

81. Lynch, B. M. The oxidation of olefins with perbenzoic acids. A kinetic study / B. M. Lynch, K. H. Pansacker // J. Chem. Soc. –1955. – Issue 0. – P. 1525–1531.
82. Majcmer, P. L. Oxidative Transformations Of Triterpenoids Of The Ursane And Oleanane Skeleta With Hydrogen Peroxide. Introduction Of 11,12-Double Bond And 13(28)Oxide Moiety In The Ursane System / P. L. Majcmer, A. Bagchi // Tetrahedron. – 1983. – Vol. 39, N 4. – P. 649–655.
83. Meerwein, H. Über die Anlagerung von Alkoholen an Cammphen / H. Meerwein, L. I. Gérard // Ann. – 1924. – Bd. 435. – S. 174–189.
84. Meerwein, H. Über die Oxydationsgeschwindigkeit ungesättigter Verbindungen durch Benzopersäure / H. Meerwein // J. Prakt. Chem. – 1926. – Bd. 113. – S. 9–29.
85. Milas, N. A. Studies in Organic Peroxides. II. The Use of Camphoric Acid Peracid for the Estimation of Unsaturation / N. A. Milas, I. S. Cliff // J. Am. Chem. Soc. – 1933. – Vol. 55. – P. 352– 355.
86. Nature of the Transition Structure for Alkene Epoxidation by Peroxyformic Acid, Dioxirane, and Dimethyldioxirane: A Comparison of B3LYP Density Functional Theory with Higher Computational Levels / R. B. Bach, M. N. Glukhovtsev, C. Gonzalez [et al.] // J. Phys. Chem. A. – 1997. – Vol. 101, N 34. – P. 6092—6100.
87. New Paradigms for the Peroxy Acid Epoxidation of CC Double Bonds: The Role of the Peroxy Acid s-Trans Conformer and of the 1,2-H Transfer in the Epoxidation of Cyclic Allylic Alcohols / M. Freccero, R. Gandolfi, M. Sarzi-Amade, A. Rastelli // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69, N 22. – P. 7479–7485.
88. Organic peroxides / ed.: D. Swern. – New York: Wiley-Interscience, 1970. – Vol. 1. – 654 p.
89. Peroxides II. Preparation, Characterization and Polarographic Behavior of Longchain Aliphatic Peracids / W. E. Parker, C. Ricciuti, C. L. Ogg, D. Swern // J. Amer. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 4037–4041.

90. Pike R.M. Iodine Monochloride as a Reagent for the Determination of Iodine Values / R.M. Pike // Journal of the American Oil Chemists' Society. — 1965. — Vol. 42, № 3. — P. 155-158.
91. Plesnicar, B. The Transition State of the Epoxidation of Ethylene with peroxyformic Acid. An ab initio Molecular Orbital Study / B. Plesnicar, M. Tasevski, A. Azman // J. Am. Chem. Soc. — 1978. — Vol. 100, N 3. — P. 743–746.
92. Regioselective Epoxidation of Allylic Alcohols with Monoperoxyphthalic Acid in Water/ F. Fringuelli, R. Germani, F. Pizzo [et al.] // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57, N 4. — P. 1198–1202.
93. Relative Reactivity of Peracids versus Dioxiranes (DMDO and TFDO) in the Epoxidation of Alkenes. A Combined Experimental and Theoretical Analysis / R. B. Bach, O. Dmitrenko, W. Adam, S. Schambony // J. Am. Chem. Soc. — 2003. — Vol. 125, N 4. — P. 924–934.
94. Regioselective Epoxidation of Allylic Alcohols with Monoperoxyphthalic Acid in Water / F. Fringuelli, R. Germani, F. Pizzo [et al.] // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57, N 4. — P. 1198–1202.
95. Rickborn, B. Conformational Effects in Cyclic Olefins. Kinetics and Stereochemistry of Epoxidation of Some Alkyl-Substituted Cyclohexenes / B. Rickborn, S.-Yu. Lwo // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30, N 7. — P. 2212–2216.
96. Saffer A. Measurement of internal double in polymers by perbenzoic acid addition/ A. Saffer, B.L. Johnson //Ind. End. Chem. — 1948. — Vol. 40. — P. 538-541
97. Siti, Z. R. Hazardous ingredients in cosmetics and personal care products and health concern: a review / Z. R. Siti, S. I. Sharifah Norkhadijah, S. M. Praveena // Public Health Research. — 2015. — Vol. 5, N 1. — P. 7–15.
98. Silbert, L. S. Peroxides. New method for the direct preparation of aromatic and aliphatic peroxyacids / L. S. Silbert, E. Siegel, D. Swern // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27, N 4. — P. 1336–1342.

99. Smit, W. C. Les Acides Linoliques et leur Oxydation par les Peracides / W. C. Smit // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1930. – Vol. 49, Iss. 6. – P. 539–551.
100. Speakman, P. R. H. A convenient preparation of crystalline perbenzoic acid, and its reaction with cyclic anhydrides in water / P. R. H. Speakman // *Chem. & Ind.* – 1978. – N 5. – P. 579–580.
101. Swern, D. Electronic Interpretation of the Reaction of Olefins with Organic Per-acids / D. Swern // *J. Am. Chem. Soc.* – 1947. – Vol. 69, N 7. – P. 1692.
102. Synthesis and epoxidation kinetics of some fused-ring cyclopropenes / L. E. Friedrich, R. A. Leckonby, D. M. Stout, Y.-S. P. Lam // *J. Org. Chem.* – 1978. – Vol. 43, N 4. – P. 604–610.
103. The japanese pharmacopoeia : English Version / The ministry of health, labour and welfare. – 17ed. – Tokyo, 2016. – 2643 p. – URL: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf (accessed: 25.04.2024).
104. Transition States of Epoxidations: Diradical Character, Spiro Geometries, Transition State Flexibility, and the Origins of Stereoselectivity / K. N. Houk, J. Liu, N. C. DeMello, K. R. Condroski // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119, N 42. – P. 10147–10152.
105. United State Pharmacopeia 44 - NF 39 : USP 2021. – N.Y., 2022. – URL: <https://www.webofpharma.com/2022/01/usp-2021-united-state-pharmacopeia-44.html> (accessed: 25.04.2024).
106. Vilks, M. p-Nitroperbenzoic acid / M. Vilks // *Bull. Soc. Chim. France*. – 1959. – [N]. – S. 1401–1406.
107. Wragg, W. R. Dosage des doubles liaisons par les peracids / W. R. Wragg // *Bulletin de la Société Chimique de France*. – 1952. – Vol. 13. – P. 911.
108. Yamabe, S. A Theoretical Study of the Epoxidation of Olefins by Peracids / S. Yamabe, C. Kondou, T. A. Minato // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, N 2. – P. 616–620.

109. Yonezawa, T. A molecular orbital investigation of electronic structures of alkyl peroxide. II. Peracids and peresters / T. Yonezawa, H. Kato // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1967. – Vol. 40, N 2. – P. 307–311.

**Федеральная служба по интеллектуальной
собственности**
Федеральное государственное бюджетное
учреждение



**«Федеральный институт
промышленной собственности»
(ФИПС)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993
Телефон (8-499) 240-60-15. Факс (8-495) 531-63-18

Форма N 91 ИЗ-2017
910,371,401

Ахвердова Ольга Альбертовна
пр-кт Калинина, 11
г. Пятигорск
Ставропольский край
357500

На № - от -
Наш № 2024118798/04(041748)
При переписке просим ссылаться на номер заявки
Исходящая корреспонденция от **29.07.2024**

У В Е Д О М Л Е Н И Е
о положительном результате формальной экспертизы
заявки на изобретение

(21) Заявка № 2024118798/04(041748)

Дата поступления документов заявки 05.07.2024

(22) Дата подачи заявки 05.07.2024

(71) Заявитель(и) Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации, RU

(54) Название изобретения Определение ненасыщенности жирных и эфирных масел
реакцией эпексидирования

01	ППД 05.07.2024 ЛГТ 05.07.2024	200124
----	----------------------------------	--------



«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель директора
ФКП «Армавирская биофабрика»

Ярцев С.Н.

«__» _____ 202__ г.

Акт апробации

Наименование предложения: Методика определения ненасыщенности жирных и эфирных масел с помощью реакции эпоксицирования.

Кем предложено, адрес исполнителя: Агафоновым А.М., ассистентом кафедры фармацевтической и медицинской химии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», 283003, ДНР, г. Донецк, пр-т Ильича, 16; И.П. Ремезовой, доктором фармацевтических наук, профессором кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Место внедрения: ФКП «Армавирская биофабрика», 352212, Краснодарский край, Новокубанский р-н, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11.

Результаты апробации: предложенная методика определения ненасыщенности жирных и эфирных масел реакцией эпоксицирования может быть использована в условиях предприятия при контроле качества субстанций и лекарственных форм на их основе.

Заместитель директора по производству медицинских препаратов,
к.ф.н.

«__» _____ 202__ г.

Е.А. Коваленко

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки
Минздрава России

А. В. Горба

«22» 01 2024 г.

Акт внедрения в учебный процесс

Наименование предложения: Методика определения ненасыщенности жирных и эфирных масел с помощью реакции эпексидирования.

Кем предложено, адрес исполнителя: Агафоновым А.М., ассистентом кафедры фармацевтической и медицинской химии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», соискателем кафедры аналитической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института; Ремезовой И.П., доктором фармацевтических наук, профессором кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 291045, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г, (022) 34-71-13; 34-71-16.

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: Методики ненасыщенности жирных и эфирных масел реакцией эпексидирования используются в учебном процессе при проведении лекций и лабораторных занятий по фармацевтической химии для студентов, обучающихся по специальности «Фармация».

Зав. кафедрой фармацевтической химии
и фармакогнозии, канд. мед. наук, доцент

А.В. Деменко