

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДО ЛАБОРАТОРНИХ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ
«ТЕХНОЛОГІЇ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ»
ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ «МАГІСТР»
ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ
«226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»**

Дніпро УДХТУ 2023

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДО ЛАБОРАТОРНИХ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ
«ТЕХНОЛОГІЇ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ»
ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ «МАГІСТР»
ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ
«226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»

Затверджено на засіданні
кафедри фармації та технології
органічних речовин
Протокол №15 від 29.06.2022р.

Дніпро УДХТУ 2023

Методичні вказівки до лабораторних занять з дисципліни «Технології активних фармацевтичних інгредієнтів» за освітнім рівнем «Магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація». / П.В. Задорожній, С.А. Варениченко, В.В. Білов. – Дніпро : УДХТУ, 2023. – 48 с.

Укладачі: П.В. Задорожній, канд. хім. наук, доцент
С.А. Варениченко, канд. хім. наук, доцент
В.В. Білов, канд. хім. наук, доцент

Відповідальний за випуск О.В. Харченко, докт. хім. наук, професор

Навчальне видання

Методичні вказівки до лабораторних занять з дисципліни «Технології активних фармацевтичних інгредієнтів» за освітнім рівнем «Магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація»

Укладачі: ЗАДОРЖНИЙ Павло Вікторович
ВАРЕНИЧЕНКО Світлана Анатоліївна
БІЛОВ Володимир Віталійович

Авторська редакція

Підписано до друку 05.05.23. Формат 60Ч84/16. Папір ксерокс. Друк різнограф.
Умов. друк. арк. 2,18. Обл.-вид. арк. 2,23. Тираж 100 прим. Зам. № 391.
Свідоцтво ДК № 5026 від 16.12.2015.

ДВНЗ УДХТУ, просп. Гагаріна, 8, м. Дніпро, 49005

Редакційно-видавничий відділ

ЗМІСТ

	С.
Передмова.....	4
1 План виконання лабораторних робіт.....	4
2 Кислота ацетилсаліцилова.....	5
2.1 Методи одержання ацетилсаліцилової кислоти.....	6
2.2 Організація лабораторної роботи.....	7
2.3 Експериментальна частина.....	7
2.4 Методи аналізу ацетилсаліцилової кислоти.....	11
3 Салол.....	15
3.1 Методи одержання салолу.....	15
3.2 Організація лабораторної роботи.....	17
3.3 Експериментальна частина.....	18
3.4 Методи аналізу салолу.....	20
4 Уротропін.....	22
4.1 Промислові методи одержання уротропіну.....	22
4.2 Організація лабораторної роботи.....	23
4.3 Експериментальна частина.....	24
4.4 Методи аналізу уротропіну.....	25
4.4.1 Методи визначення дійсності препарату.....	26
5 1,4- Бензохінон-гуанілгідразон-тіосемикарбазон.....	28
5.1 Методи отримання фарингосепту.....	28
5.2 Організація лабораторної роботи.....	31
5.3 Експериментальна частина.....	31
5.4 Методи визначення 1,4-бензохінон-гуанілгідразон-тіосемикарбазону.....	35
6 Фенацетин.....	36
6.1 Методи синтезу фенацетину.....	36
6.2 Організація лабораторної роботи.....	38
6.3 Експериментальна частина.....	39
6.4 Методи аналізу фенацетину.....	42
6.4.1 Методи визначення дійсності препарату.....	42
6.4.2 Кількісне визначення фенацетину.....	43
Додаток А. Приклади тестових запитань до лабораторних робіт.....	45

ПЕРЕДМОВА

Лабораторні роботи з дисципліни "Технології активних фармацевтичних інгредієнтів" загальним обсягом 32 годин є однією з важливих ланок навчального процесу і розширюють теоретичну та практичну підготовку майбутнього фахівця – магістра за спеціальністю 226 "Фармація, промислова фармація".

Самостійно виконуючи лабораторну роботу, магістрант повинен придбати певні експериментальні навички, які йому будуть необхідні у подальшій роботі на виробництві, в заводських та науково-дослідних лабораторіях.

В результаті вивчення дисципліни студент повинен вміти аналізувати результати лабораторного експерименту та прогнозувати перебіг хімічних процесів через модифікацію хіміко-технологічних параметрів.

Кожна робота, яка присвячена певному активному фармацевтичному інгредієнту лікарських засобів, починається з короткого опису теоретичного матеріалу. В кожній роботі крім зазначення мети та плану, опису методики її проведення, наведено ескіз-схеми установки, методи обробки експериментальних результатів, якісного та кількісного аналізу синтезованої субстанції.

1 ПЛАН ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ

1. Вивчити теоретичні основи та технологічне оформлення процесів тонкого органічного синтезу відповідно до теми лабораторної роботи. Скласти технологічну схему за приведеним у роботі описом.

2. Скласти колоквиум викладачу.

3. Підготувати лабораторну установку для одержання препарату.

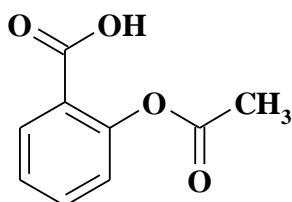
4. Провести експеримент та аналіз продуктів.

5. Виконати потрібні розрахунки, проаналізувати результати, зробити висновки.

6. Оформити звіт про виконану роботу.

Звіт повинен містити: вступ (в ньому відбити значення та застосування процесів тонкого органічного синтезу згідно з темою роботи), літературний огляд, експериментальну частину (опис дослідів та їх результатів, рисунок установки), обговорення результатів та висновки, список літератури.

2 КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛЦИЛОВА (саліциловий естер оцтової кислоти)



М.м. 180,16

Т. пл. 136-137°C

Синоніми: анопірин, аспірин, аспро, ацесал, ацетимін, ацилпірин, ронал, новандол та ін.

Ацетилсаліцилова кислота являє собою безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, або зі слабким запахом, слабкокислою смаку. Під час нагрівання частково розкладається, в зв'язку з чим не має чіткої температури плавлення. Температура розкладання дорівнює 128-135°C, температура плавлення – 136-137°C. Ацетилсаліцилова кислота слабо-розчинна у холодній воді, легко – в спирті, в розчинах їдких та вуглекислих лугів.

Зберігають препарат в добре упакованій тарі. Такі умови зберігання дають можливість запобігти процесу гідролізу препарату. Кислота ацетилсаліцилова гідролізується в водних розчинах та при зберіганні в вологих місцях.

Саліцилати були історично першими препаратами з яскраво вираженими протизапальними властивостями. Їх відносять до групи нестероїдних протизапальних препаратів, важливим представником яких є ацетилсаліцилова кислота. Ацетилсаліцилова кислота вперше була синтезована в 1843 році Жераром, а в медичну практику була запроваджена в 1899 р.. Починаючи з 1899 р., коли ацетилсаліцилова кислота була рекомендована для широкого використання як протизапальний засіб, і до сьогоднішнього дня, саліцилати ефективно використовуються в медичній практиці. За даними М.Д. Машковського кількість торгових назв кислоти ацетилсаліцилової складає близько шести десятків, що безумовно свідчить про високу ефективність та масштаби застосування.

Детальний механізм протизапальної активності саліцилатів характеризується як надто складний. Проте, головні напрямки цієї активності, принаймні на феноменологічному рівні, визначені. Це:

- стимулююча дія саліцилатів на систему гіпофізу, що супроводжується зміцненням видільної функції кори наднирків, у відношенні кортикостероїдів;
- пригнічування біосинтезу простагландинів – біогенних речовин, що формують запальний процес;
- стабілізуючий вплив на мембрани лізосом, наслідком чого є гальмування клітинної реакції на подразнення комплементарним комплексом (антиген-антитіло); так звана антикомплементарна активність;
- запобігання денатурації білка;
- пригнічування активності ферменту фосфодіестерази і зв'язане з цим збільшення концентрації внутрішньоклітинного циклічного АМФ;

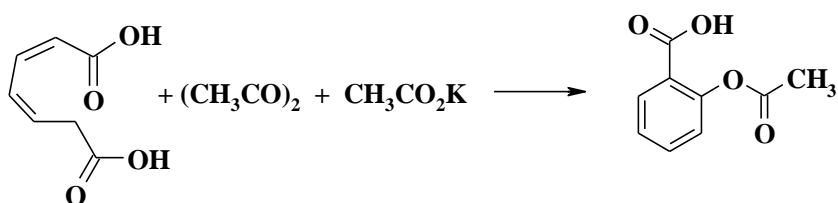
- пригнічування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, так звана антиагрегаційна дія;
- прискорення виведення сечової кислоти з організму;
- наявність жовчогінної дії.

Нарівні з протизапальною дією саліцилати виявляють жарознижуючий та анальгезуючий ефекти. Жарознижуючу дію температури тіла за рахунок збільшення тепловіддачі через механізм розширення судин шкіри та посилення потовиділення саліцилатів зв'язують зі стабілізуючим впливом на патологічно змінене збудження центрів терморегуляції проміжного мозку. Анальгезуючий ефект ацетилсаліцилової кислоти зумовлений її впливом на центри больової чутливості, а також здатністю зменшувати альгогенну дію брадикініну (медіатор запалення).

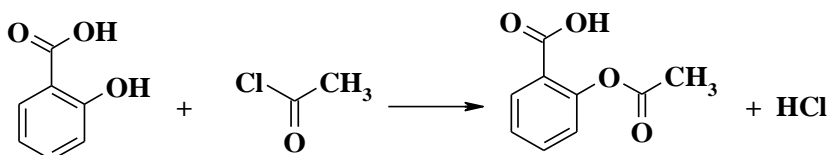
2.1 Методи одержання ацетилсаліцилової кислоти

Відомі декілька методів отримання ацетилсаліцилової кислоти, серед яких найбільше поширення має спосіб, заснований на реакції ацилювання саліцилової кислоти оцтовим ангідридом. В залежності від використання того чи іншого ацилюючого агента, розчинника та умов проведення процесу розрізняють такі методи:

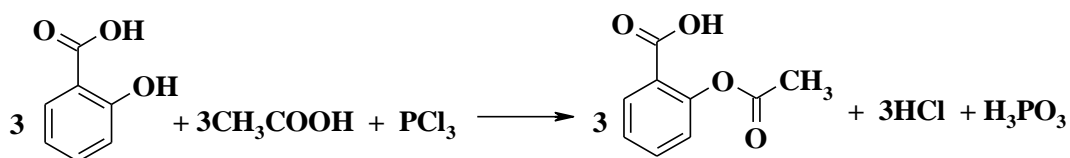
1) Отримання ацетилсаліцилової кислоти циклізацією дієнової кислоти у присутності ацетатів натрію чи калію в середовищі оцтового ангідриду та кислоти. В залежності від умов циклізації ацетилсаліцилова кислота утворюється з виходом 61-81%.



2) При використанні в якості ацилюючого агента хлористого ацетилу ацетилсаліцилова кислота утворюється з виходом 67,5%.



3) Метод отримання ацетилсаліцилової кислоти дією льодяної оцтової кислоти на саліцилову кислоту в присутності речовин, що поглинають воду.



4) Метод отримання ацетилсаліцилової кислоти взаємодією саліцилової кислоти з оцтовим ангідридом (є найбільш поширеним).

В залежності від конкретних умов (використання розчинника, температура, спосіб виділення, очищення та т. ін.) проведення процесу ацилювання саліцилової кислоти були описані та запатентовані способи отримання ацетилсаліцилової кислоти, в яких реакцію ацилювання проводять:

- у розчині хлорбензолу при температурі 50-55°C протягом 2 годин і отримують ацетилсаліцилову кислоту з виходом 93-95%;
- у розчині оцтової кислоти при температурі 80-85°C протягом 3 годин. Ацетилсаліцилова кислота виділяється з реакційної суміші у вигляді кристалів високої чистоти після додавання гарячого етилацетату і витримки при 0-5°C протягом доби;
- у розчині толуолу або бензолу при температурі 80-85°C протягом години. Ацетилсаліцилова кислота виділяється з виходом 99% при охолодженні реакційної суміші;
- в інертному розчиннику у присутності гідроксидів або нітратів магнію, нікелю, кальцію чи кобальту;
- у розчині оцтового ангідриду в присутності каталітичних кількостей сульфатної кислоти. Цей метод часто використовують в лабораторній практиці.

2.2 Організація лабораторної роботи

Мета роботи:

1. Вивчення методу тонкого органічного синтезу – процесу ацилювання;
2. Вивчення синтезу ацетилсаліцилової кислоти та методів якісного і кількісного аналізу;
3. Дослідження впливу часу витримки, температури та розчинника на вихід та якість препарату.

2.3 Експериментальна частина

В основу лабораторного методу отримання ацетилсаліцилової кислоти покладена реакція ацилювання саліцилової кислоти оцтовим ангідридом: в першій роботі в середовищі оцтового ангідриду, а в другій – толуолу.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА № 2.1

Метод синтезу ацетилсаліцилової кислоти базується на реакції ацилування саліцилової кислоти у розчині оцтового ангідриду у присутності каталітичних кількостей сульфатної кислоти.

Перед виконанням роботи необхідно зібрати лабораторну установку як зображено на рис. 2.1 та продемонструвати її працездатність викладачу.

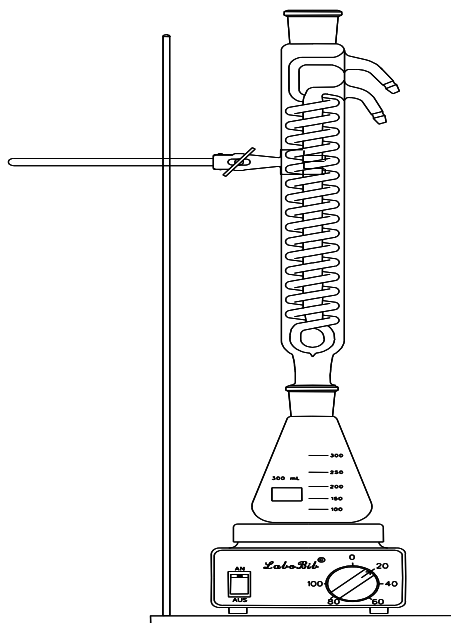
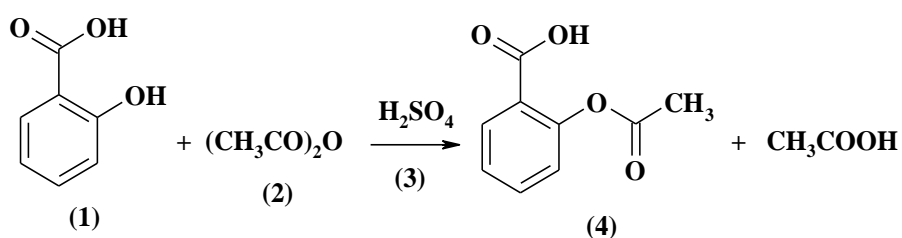


Рисунок 2.1 – Схема установки отримання кислоти ацетилсаліцилової до лабораторної роботи № 2.1

Підготувати наступні посуд та реактиви:

Реактиви	Посуд
Саліцилова кислота	Колба конічна місткістю 50 мл
Оцтовий ангідрид	Стакан хімічний місткістю 250 мл
Сульфатна кислота концентр.	Лійка Бюхнера, колба Бунзена
Толуол	Магнітна мішалка
	Зворотний холодильник

Хімічні перетворення та відповідні розрахунки проводять за формою:



Сполука	(1)	(2)	(3)	(4)
Мол. маса, г/моль	138,13	102,09	98	180,16
Кількість, моль	0,05	0,1		0,05
Маса, г	6,9	10,2		9,0
Питома вага		1,082		
Об'єм, мл		9,5	0,5	
Т.пл./кип., °C	156-159	140		
Отримано, г:				
Вихід, %				

В конічну колбу місткістю 50 мл вносять 6,9 г (0,05 моль) саліцилової кислоти, 10,2 г (0,1 моль) оцтового ангідриду та 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти. Суміш старанно перемішують, нагрівають на водяній бані до 60°C і витримують при цій температурі 20 хвилин.

Потім дають рідині охолонути, помішуючи її деякий час. Після охолодження рідину виливають в ємність, що містить 100 мл води, добре перемішують. Виділену ацетилсаліцилову кислоту відсмоктують на фільтрі Шотта, сушать та кристалізують з розведеної (30%-вої, близько 40-50 мл) оцтової кислоти або бензолу. Бензол, що беруть для кристалізації, так само як і ацетилсаліцилова кислота, повинні бути цілком сухими; інакше утворюється грудкувата маса. При кристалізації ацетилсаліцилової кислоти не слід ні надто довго кип'ятити її розчин, ні застосовувати розчинники, що мають високу температуру кипіння, так як при цьому вона зазнає часткового розкладу.

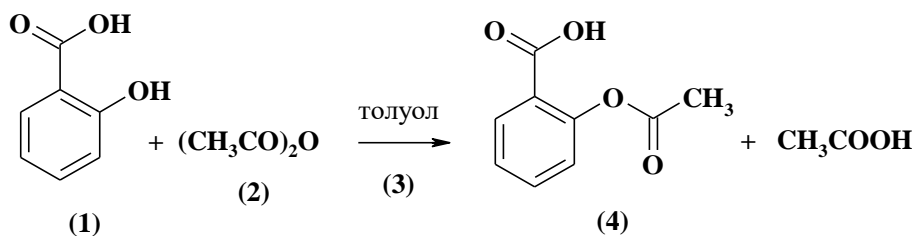
Вихід складає близько 8,8 г (98% від теоретичного).

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА № 2.2

Метод синтезу ацетилсаліцилової кислоти, який базується на реакції ацилування саліцилової кислоти у розчині толуолу, відзначається високою якістю продукту.

Перед виконанням роботи необхідно зібрати лабораторну установку як зображено на рис. 2.2 та продемонструвати її працездатність викладачу.

Хімічні перетворення та відповідні розрахунки проводять за формою:



Сполука	(1)	(2)	(3)	(4)
Мол. маса, г/моль	138,13	102,09	92,14	180,16
Кількість, моль	0,05	0,1		0,05
Маса, г	6,9	10,2		9,0
Питома вага		1,082	0,8669	
Об'єм, мл		9,5	25,0	
Т.пл./кип., °С	159	140	110,6	
Отримано, г:				
Вихід, %				

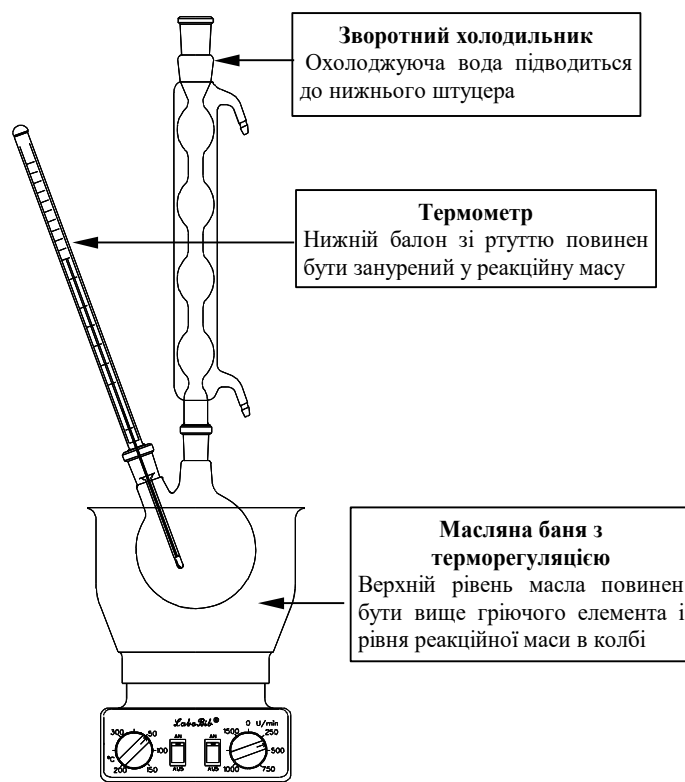


Рисунок 2.2 – Схема установки отримання кислоти ацетилсаліцилової до лабораторної роботи № 2.2

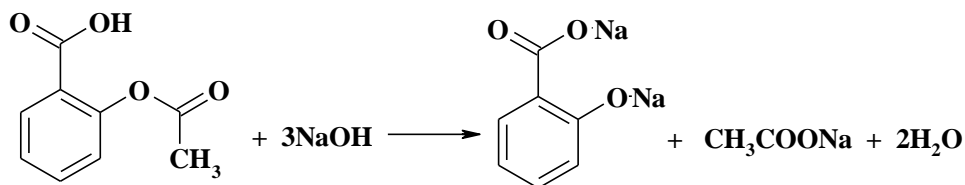
В суху круглодонну колбу місткістю 100 мл, яка обладнана зворотним холодильником, вносять 6,9 г кислоти саліцилової, 9,5 мл оцтового ангідриду та 25 мл толуолу. Суміш нагрівають на масляній бані на протязі години, підтримуючи слабе кипіння. По закінченню виділену ацетилсаліцилову кислоту відсмоктують на лійці Бюхнера, промивають невеликою кількістю толуолу, висушують на повітрі до зникнення запаху оцтової кислоти, далі – в шафі при 35-40°C.

Вихід складає близько 8,1 г (90% від теоретичного).

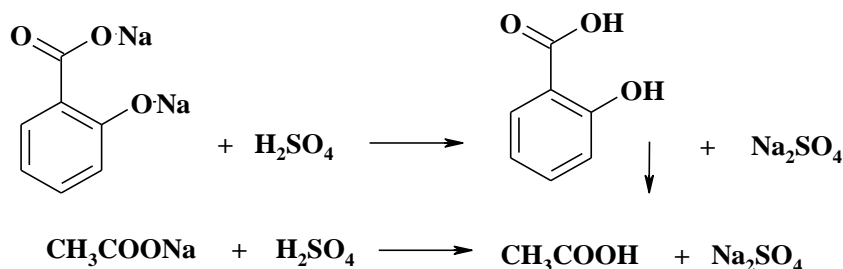
2.4 Методи аналізу ацетилсаліцилової кислоти

Якісний аналіз кислоти ацетилсаліцилової. Для випробування дійсності препарату використовують реакцію гідролітичного розкладу в кислому або лужному середовищі з наступною ідентифікацією продуктів гідролізу.

1) Лужний гідроліз. Кислоту ацетилсаліциловою піддають гідролізу в лужному середовищі:



Потім підкислюють розведеною сульфатною кислотою та спостерігають утворення білого кристалічного осаду саліцилової кислоти:

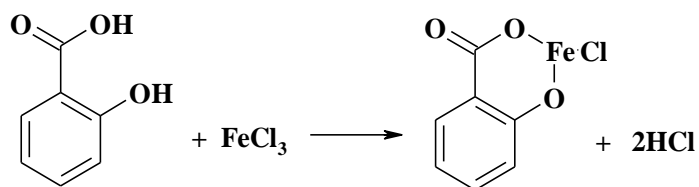


Осад відокремлюють і до фільтрату додають спирт та концентровану сульфатну кислоту; утворюється оцтовоетиловий естер, що має характерний запах:



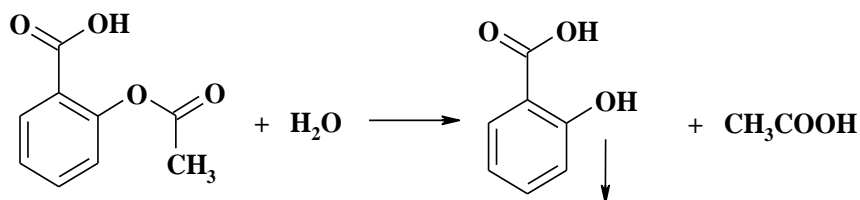
Саліцилову кислоту, що міститься в осаді, ідентифікують за допомогою розчину хлориду окисного заліза, додавання якого супроводжується появою фіолетового забарвлення.

Близько 0,5 г препарату розчиняють в 5 мл розчину гідроксиду калію, кип'ятять на протязі 3 хвилин, після охолодження підкислюють розведеною сульфатною кислотою; випадає білий кристалічний осад.

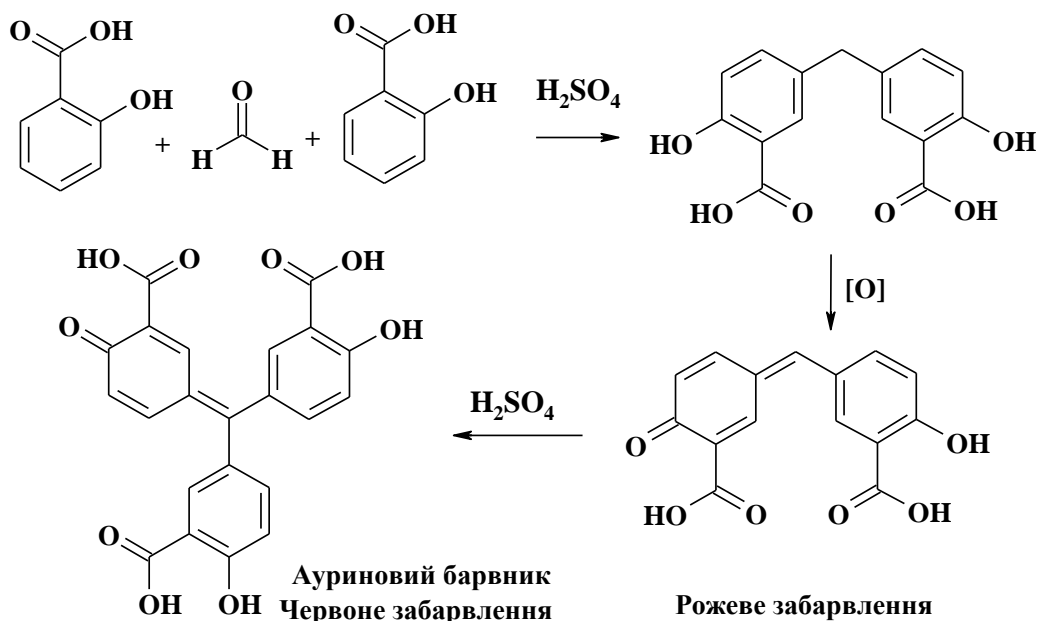


Розчин зливають з осаду в іншу пробірку та додають 2 мл етилового спирту і 2 мл концентрованої сульфатної кислоти, при цьому відчувається запах етилацетату. До осаду додають 1-2 краплі розчину хлориду окисного заліза та спостерігають появу фіолетового забарвлення.

2) Кислотний гідроліз. Кислоту ацетилсаліцилову можна піддавати також і кислому гідролізу. При додаванні концентрованої сульфатної кислоти та води відчувається запах оцтової кислоти. Якщо потім до суміші додати розчин формальдегіду, з'явиться рожеве забарвлення (проходить кольорова реакція на саліцилову кислоту).



0,2 г препарату поміщають у фарфорову чашку, додають 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти, змішують та додають 1-2 краплі води, відчується запах оцтової кислоти. Після цього додають 1-2 краплі формаліну і спостерігають появу рожевого забарвлення.

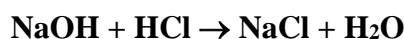
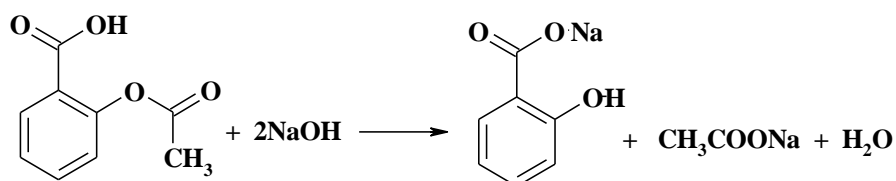


При взаємодії хіноїдної сполуки з надлишком саліцилової кислоти у присутності сульфатної кислоти утворюється ауриновий барвник червоного кольору.

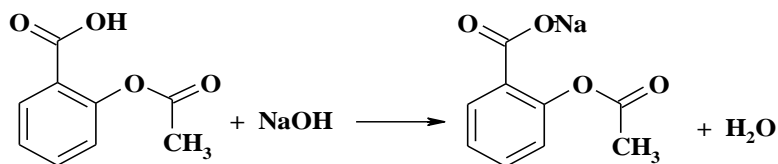
При випробуванні доброякісності виявляють наявність в препаратах вихідних продуктів синтезу, інших домішок. Кислота ацетилсаліцилова не повинна містити більш ніж 0,05% домішок саліцилової кислоти.

Кількісний аналіз кислоти ацетилсаліцилової.

1) Кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової може бути здійснене методом нейтралізації розчину після гідролізу (з наступним титруванням надлишку гідроксиду натрію кислотою за метилоранжем):



2) Для кількісного визначення кислоти ацетилсаліцилової може бути застосований спосіб, що базується на нейтралізації препарату без попереднього гідролізу (фармакопейний спосіб). Щоб не допустити гідролізу, препарат розчиняють у нейтралізованому та охолодженому до 8-10°C спирті (індикатор фенолфталеїн).



Препарат масою 0,05 г (з точністю до 0,0002 г) поміщають у конічну колбу для титрування і розчиняють в 3 мл спирту, додають 5 мл води, 3 краплі індикатору фенолфталеїну та титрують 0,1н. розчином гідроксиду натрію до рожевого забарвлення. Вміст кислоти ацетилсаліцилової в процентах (X) в препараті знаходять за формулою (2.1):

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}, \quad 2.1$$

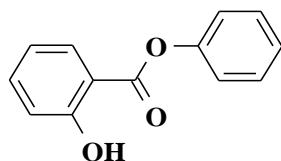
де V – об'єм 0,1 н. розчину гідроксиду натрію, мл;
 K – поправочний коефіцієнт;
 T = 0,018 г/мл – титр розчину;
 а – маса наважки, взята для визначення, г.

За вимогами ДФУ вміст кислоти ацетилсаліцилової повинен бути не менше, ніж 99,5%.

На основі одержаних результатів підрахувати вміст кислоти ацетилсаліцилової та зробити висновок про відповідність препарату ДФУ та можливість його застосування.

3) Метод кількісного визначення кислоти може бути заснований на бромованні продукту гідролізу ацетилсаліцилової кислоти - саліцилату натрію з наступним перерахуванням на препарат (метод Кольтгофа).

3 САЛОЛ (феніловий естер саліцилової кислоти)



$C_9H_{10}O_3$

М.м. 214,23

Т.пл. 42-43°C

Т.кип. 173°C/12 мм.рт.ст.

Синоніми: фенілсаліцилат

Білий кристалічний порошок чи дрібні кристали зі слабким запахом. Практично не розчиняється у воді (0,015²⁵), розчиняється в етанолі (21,5²⁵) та розчині їдких лугів. Легко розчиняється у хлороформі, бензолі, дуже легко - в ефірі.

Вперше фенілсаліцилат був отриманий М.В. Ненецьким (1886 р.). Він прагнув знайти такий препарат, який би, зберігаючи антисептичні властивості фенолу, не мав би подразнюючої дії саліцилової кислоти. Для цього він заблокував карбоксильну групу в саліциловій кислоті та отримав її естер з фенолом. Фенілсаліцилат, проходячи крізь шлунок, не змінюється, а в лужному середовищі кишечника гідролізується з утворенням натрієвих солей кислоти саліцилової та фенолу, які виявляють лікувальну дію. Так як гідроліз відбувається повільно, продукти гідролізу фенілсаліцилату надходять в організм поступово та не накопичуються в великих кількостях, що забезпечує більш подовжену дію препарату. Цей принцип введення в організм речовин з подразнюючими властивостями у вигляді їх складних естерів увійшов в літературу як «принцип салолу» М.В. Ненецького та використовувався пізніше для синтезу багатьох лікарських препаратів.

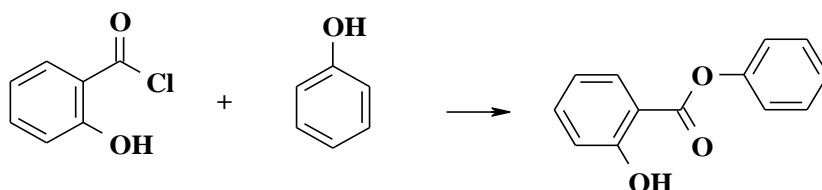
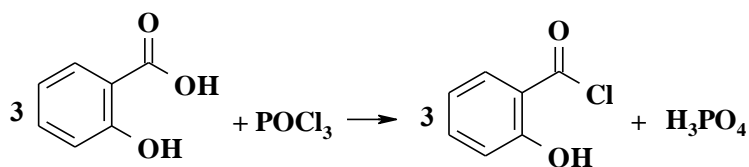
Фенілсаліцилат часто застосовують для покриття пілюль, коли необхідно, щоб пілюлі пройшли крізь шлунок без змін та виділили б лікарські речовини в кишечнику.

Належить до класу протимікробних та протипаразитарних засобів. Виявляє антисептичну дію. Ефективний при прийомі усередину. У лужному середовищі кишечника фенілсаліцилат гідролізується, утворюючи фенол та саліцилат натрію, які пригнічують флору кишечника та сечових шляхів.

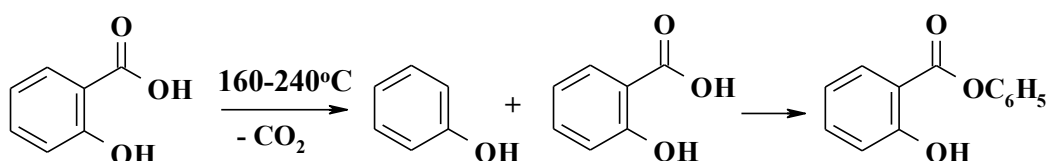
Зберігають у закритій посудині, захищаючи від світла.

3.1 Методи одержання салолу

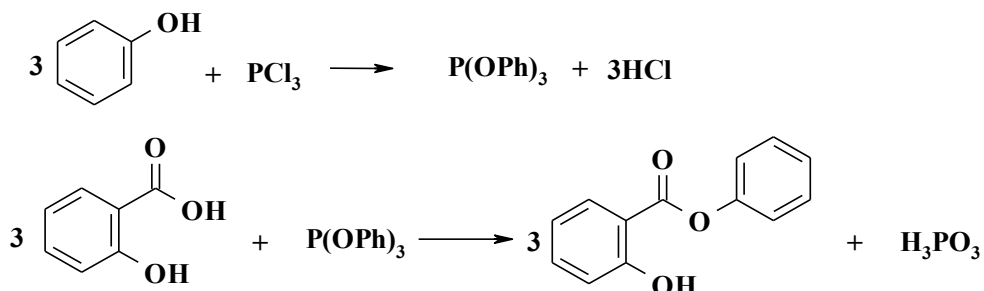
1. Вперше салол був отриманий у 1886 р. М.В. Ненецьким. Він синтезував препарат з саліцилової кислоти та хлорокису фосфору:



2. Піроліз саліцилової кислоти при температурі 160-240°C без доступу повітря призводить до отримання салолу:



3. Феніловий естер саліцилової кислоти можна отримати також через трифеніловий естер фосфористої кислоти:



4. Промисловий метод синтезу салолу включає три технологічні стадії:
1 - плавлення фенолу; 2 - одержання технічного салолу; 3 - очищення технічного салолу.

1 стадія. Барабан з фенолом вміщують у сталевий емальований плавитель, який обігривають парою. При температурі 41°C фенол плавиться та у розплавленому стані подається в мірник, що обігривається.

2 стадія. В сталевий емальований естерифікатор з оболонкою та якірною мішалкою із мірника завантажують розплавлений фенол. Потім при працюючій мішалці невеликими порціями завантажують сублімовану саліцилову кислоту, після чого помалу підвищують температуру до 80-85°C.

Після витримки при цій температурі протягом 6 годин температуру знижують до 60°C і в реактор з мірника завантажують трихлорид фосфору. Утворений хлороводень надходить на поглинання до туріли. Процес необхідно проводити під невеликим розрідженням – 13,3 кПа. Після завантаження трихлориду фосфору протягом 2 годин температуру реакційної

маси доводять до 100°C і витримують при цій температурі кілька годин. Коли вміст салолу в реакційній масі буде складати не менше 70%, масу в апараті поступово охолоджують. При цьому викристалізовується саліцилова кислота.

Одержану масу при температурі 50-55°C фільтрують через друк-фільтр. Саліцилову кислоту на друк-фільтрі добре віджимають та промивають хлорбензолом. «Віджим» можна пустити до рециклу, а фільтрат, який надходить до збірника та містить технічний салол, передають на очищення.

3 стадія. В процесі естерифікації в реакційній масі залишається певна кількість саліцилової кислоти, фенолу, мінеральних солей заліза, тому технічний салол відмивають від домішок. Для цього його передають у відкриту промивалку з оболонкою та якірною мішалкою. Нагрівають апарат до 45-50°C. Спочатку масу відмивають 6-8 разів водою від фенолу та мінеральних кислот при працюючій мішалці. Закінчення промивання визначають папірцем конго. Для видалення саліцилової кислоти реакційну масу обробляють 8-10 %-вим розчином кальцинованої соди. Закінчення відмивання визначають 0,5 н. розчином лугу (індикатор - фенолфталеїн). Після закінчення нейтралізації водний розчин утвореного саліцилату натрію (верхній шар) зливають та використовують для виділення саліцилової кислоти. Потім відмивають шар заліза технічною соляною кислотою.

Остаточо відмитий шар завантажують у сталевий випарний апарат. Випарювання до сухого стану ведуть протягом 2-4 годин при температурі 80°C і працюючій мішалці до одержання прозорого плаву технічного салолу. Висушений плав з випарного апарата передають через друк-фільтр до кристалізатора, в який завантажують спирт, хлорбензол та соляну кислоту. Маса охолоджують до температури не вище 20°C.

Кристалізація відбувається повільно на протязі 12-24 годин. Потім вологу кристалічну масу салолу частками фугують на центрифугі. Промивають салол (на холоді) етиловим, а потім ізо-пропіловим спиртом. Сушать салол в обертальній барабанній сушарці повітрям при 20°C. Сушіння продовжується 4 години. Салол просівають на вібраційному ситі та розфасовують.

3.2 Організація лабораторної роботи

Мета роботи:

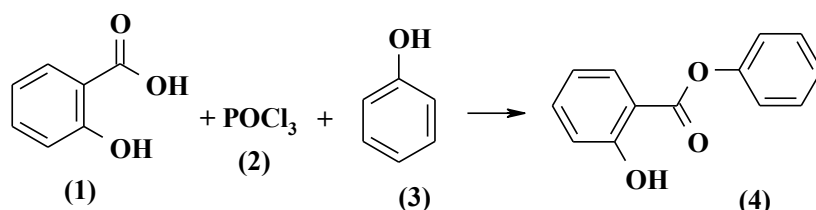
1. Вивчення одного з найбільш широко застосовуваних хімічних методів тонкого органічного синтезу – процесу естерифікації;
2. Вивчення синтезу фенолового естеру саліцилової кислоти та методів його технічного аналізу;
3. Дослідження впливу часу витримки та температури на вихід салолу.

3.3 Експериментальна частина

Лабораторний метод синтезу салолу базується на ацилуванні фенолу хлорангідридом саліцилової кислоти, що утворюється при взаємодії останньої з хлорокисом фосфору.

Реактиви	Посуд
Саліцилова кислота	Колба конічна ємністю 50 мл, 100 мл
Фенол	Стакан хімічний ємністю 100 мл
Хлорокис фосфору	Лійка Бюхнера, колба Бунзена
Спирт етиловий	Термометр – 0-250°C
Натрію карбонат	Колба круглодонна тригорла (25-30 мл)
	Ступка, лійка краплинна –5-10 мл

Хімічні перетворення та відповідні розрахунки проводять за формою:



Сполука	(1)	(2)	(3)	(4)
Мол. маса, г/моль	138,13	153,3	94,12	214,23
Кількість, моль	0,1	0,035	0,1	0,1
Маса, г	13,8	5,4	9,4	21,4 теор.
Питома вага		1,675		
Об'єм, мл		3,2		
Т.пл./кип., °C		107,2		42-43
Отримано, г:				
Вихід, %				

Метод А. Установка для одержання салолу включає круглодонну колбу з механічною мішалкою, термометром та краплинною лійкою. Остання сполучена зі зворотним холодильником (рис 3.1). Верхній кінець лійки закритий хлоркальцієвою трубкою, через яку проходить відвідна скляна трубка, її кінець знаходиться у колбі над водою; вона призначена для поглинання хлористого водню.

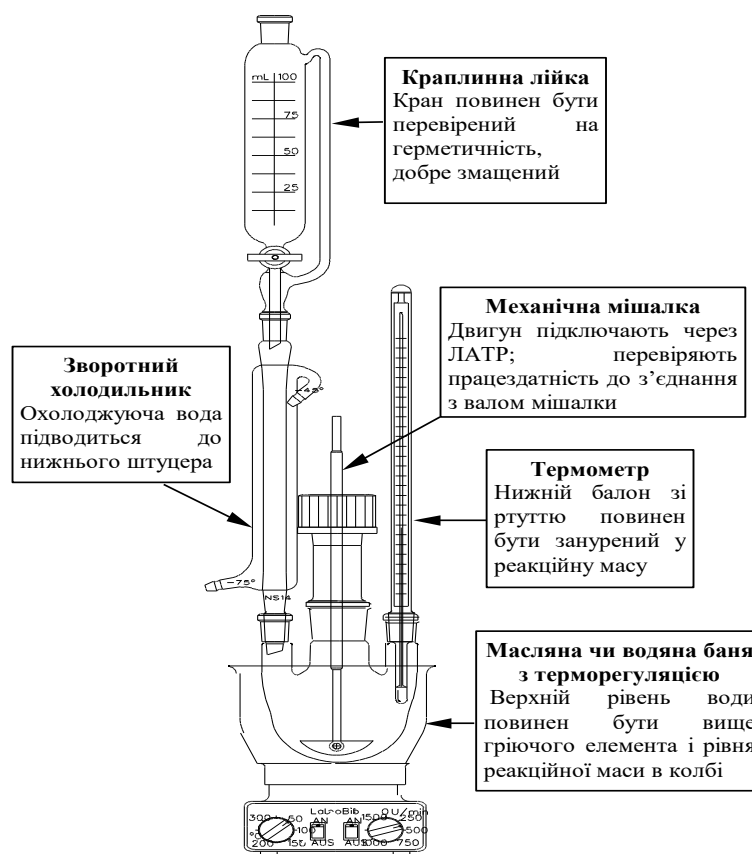


Рисунок 3.1 - Схема лабораторної установки для отримання салолу

У колбу вносять 13,8 г (0,1 моль) саліцилової кислоти, 9,4 г (0,1 моль) кристалічного фенолу, який попередньо добре розтирають у ступці. При кімнатній температурі із краплинної лійки додають по краплям 3,2 мл хлорокису фосфору. Запускають мішалку, нагрівають реакційну масу на масляній бані до температури 120-125°C; нагрівання при цій температурі продовжують 3-4 години до повного припинення виділення хлористого водню (проба на вологий синій лакмусовий папірець). Після закінчення реакції нагрівання припиняють і при працюючій мішалці дають реакційній масі охолонути до 50-60°C, а потім ще теплою вливають у воду (приблизно 100 мл). Утворений салол осідає на дно у вигляді жовтого масла, яке промивають водою (надлишок хлорокису фосфору при цьому розкладається). Промивну воду зливають з масла; останнє заливають новою порцією води, добре перемішують і декантують. Цю операцію повторюють декілька разів, щоб продукт добре відмити від продуктів фосфору, соляної кислоти та слідів фенолу. Закристалізований при промиванні водою салол обробляють (розтирають) 3-4 %-вим розчином карбонату натрію до припинення виділення бульбашок диоксида вуглецю. Для видалення саліцилової кислоти, яка не прореагувала, ще 2 рази промивають водою та відділяють кристалічний продукт на лійці Бюхнера, добре віджимають та сушать на фільтрувальному папері. Технічний салол одержують у вигляді білих великих кристалів з $T_{пл}$ 38-39°C. Вихід 20,0-20,1 г.

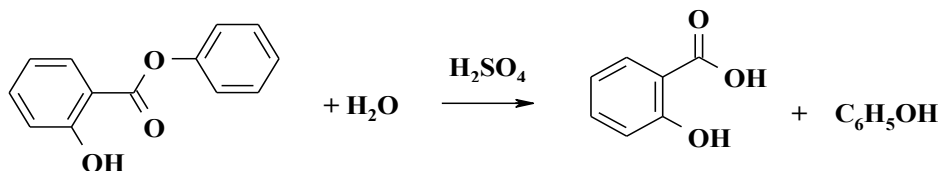
З метою очищення одержаний продукт кристалізують з 95 %-вого спирту етилового, для чого до 20,0 г салолу додають 25 г спирту, слабо нагрівають (35-40°C) на водяній бані, фільтрують та залишають одержаний розчин повільно кристалізуватися. Чистий препарат виділяється у вигляді великих білих блискучих кристалів з $T_{пл.}$ 41,5-42,0°C. З промивного содового розчину підкисленням сульфатною кислотою виділяють саліцилову кислоту, яка не прореагувала, у кількості 0,3-0,4 г. Отримують 19,0-19,2 г салолу.

Метод Б. Саліцилову кислоту та фенол сплавляють у колбі на масляній бані при температурі 135°C; до одержаної суміші додають невеликими порціями хлорокис фосфору, до колби приєднують скляну довгу трубку.

Коли починається виділення хлористого водню (працюють у витяжній шафі), температуру бані знижують до 120°C. Реакцію слід вважати закінченою, коли виділення хлористого водню значно зменшиться. Далі діють, як вказано в методі А.

3.4 Методи аналізу салолу

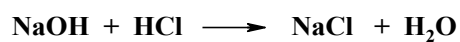
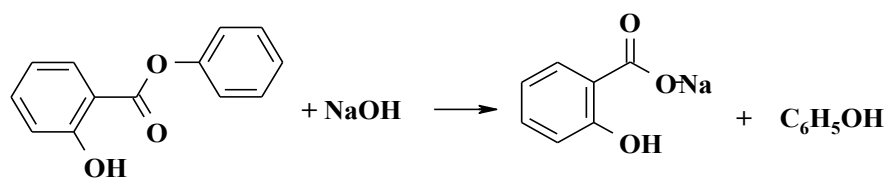
Якісний аналіз салолу. Для випробування дійсності препарату використовують реакцію гідролізу в кислому середовищі з наступною ідентифікацією продуктів гідролізу:



1) До 0,02 г препарату додають 3-4 краплі концентрованої сульфатної кислоти та 1-2 краплі води, відчувається запах фенолу. Потім додають 1-2 краплі формаліну і настоюють на водяній бані 1-2 хвилини. З'являється червоне забарвлення – ауриновий барвник (проходить кольорова реакція на саліцилову кислоту). (Схеми хімічних перетворень дивись у роботі з отримання ацетилсаліцилової кислоти).

2) Препарат може бути ідентифікований за утворенням фіолетового забарвлення після додавання до водного або спиртового розчинів препарату краплі розчину хлориду окисного заліза. До частини суміші, яка містить 0,005-0,010 г препарату, додають 0,5-1,0 мл 96 %-вого етанолу і 1-2 краплі хлориду окисного заліза. З'являється фіолетове забарвлення.

Кількісний аналіз салолу. Кількісне визначення фенілсаліцилату може бути здійснене методом нейтралізації розчину після гідролізу (з наступним титруванням надлишку гідроксиду натрію кислотою до стійкого жовтого забарвлення за індикатором - бромкрезоловим пурпуровим).

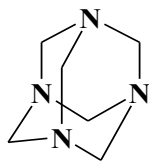


1 г препарату (точна наважка) вміщують у конічну колбу об'ємом 100 мл, додають 25 мл 0,5 н. розчину їдкого натру, з'єднують колбу із зворотним холодильником та, зануривши колбу у киплячу водяну баню, нагрівають до зникнення маслянистих крапель (1,0-1,5 години). Розчин охолоджують і надлишок лугу титрують 0,5 н. розчином соляної кислоти до стійкого жовтого забарвлення (індикатор – бромкрезоловий пурпуровий).

Паралельно проводять контрольний дослід. 1 мл 0,5 н. розчину їдкого натру відповідає 0,1071 г салолу.

4 УРОТРОПІН

(гексаметилентетрамін)



$C_6H_{12}N_4$

М.м. 140,19

Випаровується, не плавлячись

Синоніми: aminoform, cystamine, cystogen

Гексаметилентетрамін (ГМТА, уротропін) – безбарвний або білий кристалічний порошок пекучого та солодкого, а потім гіркуватого смаку, без запаху. Кристали уротропіну мають гексагональну форму. ГМТА легко розчинний у воді (1:1,5) та слабких кислотах, спирті (1:10), хлороформі (0,8:10), малорозчинний в ефірах. При нагріванні до температури 263°C розкладається з утворенням диму білого кольору, що осідає на холодній поверхні у вигляді білого дрібнокристалічного нальоту або видовжених кристалів; випаровується, не плавлячись. Горить блідим синюватим полум'ям. Водні розчини мають лужну реакцію (рН 40 %-вого розчину 7,8-8,2).

Зберігають уротропін в добре упакованій тарі через схильність препарату до сублімації при підвищеній температурі. Враховуючи схильність водних розчинів ГМТА легко гідролізуватися, їх не можна довго зберігати та піддавати стерилізації.

Уротропін відноситься до класу антисептичних лікарських препаратів, які використовуються для знищення мікроорганізмів на шкірі, слизових оболонках та в ранових порожнинах. При розкладі в організмі у кислому середовищі уротропін вивільняє формальдегід, який при виділенні з сечею має антисептичні властивості.

Використовується при інфекційних процесах в сечовивідних шляхах (цистити, пієліти). При лужній реакції сечі відщеплення формальдегіду не виникає і лікувального ефекту не відмічається. Показанням до застосування також є холіцистити та холангіти, алергічні шкірні хвороби (кропивниця, поліморфна еритема та інші), хвороби очей (іридоцикліти, кератити та інші), а також менінгіт, енцефаліт, арахноїдит, ревматизм. Сьогодні, в зв'язку з наявністю більш ефективних засобів, ГМТА широкого використання не має. Уротропін може викликати подразнення паренхіми нирок, а в деяких випадках сприяти розповсюдженню больового процесу при пієліті. Препарат є інгредієнтом комбінованих препаратів (уробісалу, кальцексу та ін.).

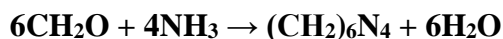
4.1 Промислові методи одержання уротропіну

В 1890 р. уротропін був синтезований А.І. Бутлеровим з формальдегіду та аміаку.

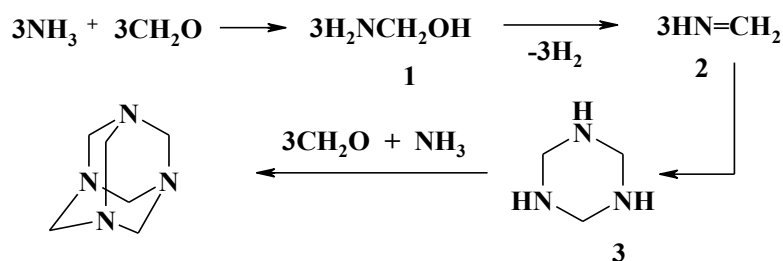
У промисловості уротропін одержують двома методами: рідиннофазним та газофазним.

Рідиннофазний метод заснований на взаємодії водних розчинів формальдегіду та аміаку. Реакція відбувається при великому надлишку води.

Газофазний метод заснований на взаємодії газоподібного формальдегіду та аміаку у середовищі інертних газів або при пропусканні через шар рідини. Цей метод має ту перевагу, що продукт виходить більш високої якості, так як при взаємодії газоподібного аміаку та формальдегіду води виділяється настільки мало, що випарювання досягається майже миттєво:



Спочатку утворюється амінометанол (1), який перетворюється після дегідратації в нестійкий альдімін (2). Останній полімеризується в циклічний тример альдіміну (3) та, взаємодіючи з трьома молекулами формальдегіду та молекулою аміаку, перетворюється в ГМТА:



Будова молекули уротропіну підтверджена рентгеноструктурним методом. Молекула має просторову конфігурацію без напруг.

Сировиною для виробництва уротропіну слугують формалін та аміачна вода. Для одержання уротропіну до формаліну, залитого в реактор, поступово приливають аміачну воду при перемішуванні та доброму охолодженні при температурі не вище 50°C. По закінченні змішування реакційне середовище повинне бути слабко лужним та повинен відчуватися запах аміаку. Потім додають активоване вугілля, передавлюють розчин через друк-фільтр та випарюють в вакуумі до густої суспензії. Продукт, що кристалізується при охолодженні, відфільтровують, промивають та сушать при температурі 30-35°C. Для додаткового очищення кристалізують зі спирту.

У великих кількостях технічний уротропін випарюють взаємодією аміаку з хлористим метиленом, який одержують хлоруванням метану, що широко застосовується в якості негорючого та малотоксичного розчинника.

4.2 Організація лабораторної роботи

Мета роботи:

1. Вивчення методу тонкого органічного синтезу – процесу амінування, супряженого з циклізацією;

2. Вивчення синтезу уротропіну та методів якісного і кількісного аналізу;
3. Дослідження впливу концентрації аміаку на вихід та якість препарату.

4.3 Експериментальна частина

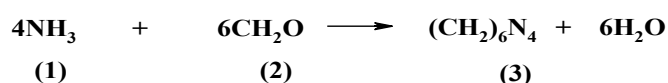
Студент повинен отримати уротропін двома лабораторними методами і зробити висновки відносно впливу концентрації аміаку на вихід та якість препарату.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА № 4.1

Підготувати наступні посуд та реактиви:

Реактиви	Посуд
Формалін 40 %-вий	Колба конічна 250 мл - 1 шт.
Аміак 10 %-вий	Чашка випарна 250 мл - 1 шт.

Хімічні перетворення та відповідні розрахунки проводять за формою:



Сполука	(1)	(2)	(3)
Мол. маса, г/моль	17,03	30,03	140,19
Кількість, моль	0,59	0,73	0,12
Маса, г	10,0 ¹⁰⁰ 100,0 ¹⁰	22,0 ¹⁰⁰ 55,0 ⁴⁰	17,1 теор.
Питома вага	1,0	1,1	
Об'єм, мл	100,0	50,0	
Мольне співвідношення	1	1,24	
Отримано, г:			
Вихід, %			

В конічну колбу вносять 50 мл формаліну та приливають при охолодженні (вода зі снігом) малими порціями 100 мл розчину аміаку. Реакція екзотермічна, тому необхідно весь час слідкувати за температурою (вона не повинна бути вище 15-18°C). Потім колбу закривають пробкою та залишають на 6-8 годин. Протягом цього часу в колбі аміак повинен бути в надлишку (відчувається запах аміаку, реакція фенолфталеїну - лужна). Після цього рідину упарюють (кипіння не допускається) на водяній бані до появи значної кількості кристалів. Фільтрують, кристали віджимають між листами

фільтрувального паперу та висушують при температурі 30-35°C. Вихід препарату 70%.

При контролі якості препарату особливу увагу звернути на кислотність чи лужність, на відсутність солей амонію, параформу та органічних домішок.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА № 4.2

Реактиви	Посуд
Формалін 40 %-вий	Колба конічна 200 мл - 1 шт.
Аміак 25 %-вий	Чашка випарна 250 мл - 1 шт.

В колбу, яка обладнана мішалкою з крапельною лійкою, вносять 50 г формаліну та при охолодженні і помішуванні повільно приливають 35 г 25%-вого розчину аміаку.

Після додавання розчину аміаку колбу закривають пробкою та залишають на 6-8 годин. Потім розчин, що має запах аміаку, фільтрують та упарюють в вакуумі (10-15 мм.рт.ст., температура 25-35°C) до появи значної кількості кристалів. Кристали відфільтровують та сушать в ексікаторі. Маточник знову упарюють в вакуумі.

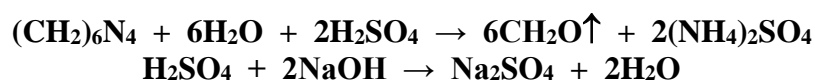
4.4 Методи аналізу уротропіну

Метод нейтралізації. Визначення вмісту ГМТА можна проводити трьома способами:

а) титруванням уротропіну 0,1 н. розчином соляної кислоти:



б) наважку препарату розкладають визначеною кількістю титрованого розчину сульфатної кислоти, надлишок якої титрують лугом за метиловим червоним. Паралельно в тих же умовах проводять контрольний дослід (фармакопейний метод):



в) ГМТА як основа може титруватись кислотою по змішаному індикатору (метилова синь та метиловий оранжевий) до переходу забарвлення з зеленого в синьо-фіолетове. Цей метод не дуже точний, але ним користуються досить широко.

Аргентометричний метод (за Фольгардом). В даному методі використовується здатність уротропіну давати з розчином AgNO_3 комплексну сполуку складу: $2(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 3\text{AgNO}_3$

Йодометричний метод. Цей метод базується на здатності уротропіну утворювати з йодом тетраїодиди. Наважка препарату розчиняється у воді та титрується йодом:



Фармакопейний метод кількісного визначення уротропіну. Наважку препарату 0,12 г розчиняють в конічній колбі в 10 мл води, приливають 50 мл 0,1 н. розчину сульфатної кислоти, суміш повільно кип'ячать на протязі 30 хвилин та охолоджують.

До охолодженого розчину приливають дві краплі розчину метилового червоного та надлишок сульфатної кислоти титрують 0,1 н. розчином їдкого натрію до жовтого забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

Процентний вміст (X) уротропіну розраховують за формулою:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot 0,003505 \cdot 100}{a}, \%$$

де V_1 – кількість розчину їдкого натру, що витрачена на титрування в контрольному досліді, мл;

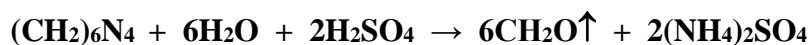
V_2 – кількість розчину їдкого натру, що витрачена на титрування в основному досліді, мл;

0,003505 – кількість уротропіну, що відповідає 1 мл 0,1 н. розчину сульфатної кислоти;

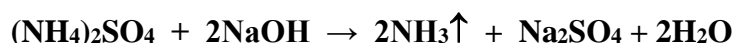
a – наважка, г.

4.4.1 Методи визначення дійсності препарату

Реакцію гідролізу уротропіну у кислому середовищі використовують при випробуванні на дійсність препарату:



1. Ідентифікують препарат по запаху формальдегіду, що виділяється при нагріванні препарату з розведеною сірчаною кислотою. Якщо потім додати до суміші надлишок лугу та знову нагріти, то з'являється запах аміаку:



Розчин уротропіну 10 мл та 10 мл розбавленої сульфатної кислоти вливають в пробірку з термостійкого скла. Пробірку занурюють в киплячу водяну баню на 2-3 хвилини, потім приливають їдкий натрій та нагрівають ще

раз на протязі 1-2 хвилини. При піднесенні до отвору пробірки вологого листа лакмусового паперу проявляється пляма синього кольору на червоному фоні.

2. Утворений формальдегід можна виявляти різними реактивами:

а) саліцилатом натрію: до 0,05 г порошку прибавляють 0,01 г саліцилату натрію та декілька краплин концентрованої сульфатної кислоти. При слабкому нагріванні з'являється рожеве забарвлення;

б) саліциловою кислотою: при нагріванні з саліциловою кислотою у присутності концентрованої сульфатної кислоти утворюється фіолетово-червоне забарвлення. При цьому утворюється ауриновий барвник. (Схеми хімічних перетворень дивись у роботі з отримання ацетилсаліцилової кислоти);

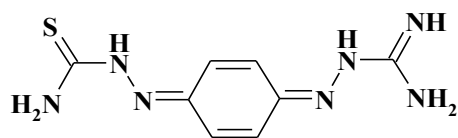
в) хромотроповою кислотою;

г) реактивом Несслера (випадає осад відновленої ртуті темного кольору):



3. Подібно більшості гетероциклічних азотовмісних сполук, ГМТА з розчинів осаджується пікриною кислотою (осад жовтого кольору); розчином йоду в розчині йодиду калію (осад червоно-бурого кольору); бромною водою (осад оранжево-жовтого кольору).

5 1,4-БЕНЗОХІНОН-ГУАНІЛГІДРАЗОН-ТІОСЕМИКАРБАЗОН (фарингосепт)



$C_8H_{11}N_7S$

М.м. 237,29

Т.пл. 194-196°C

Синоніми: амбазон, ангінон, інверсал, івертол, примал, сеспорал

1,4-Бензохінон-гуанілгідразон-тіосемикарбазон (1,4-БГТ) являє собою кристалічну речовину коричневого кольору з фіолетовим відтінком без запаху. Добре розчинний в диметилформаїді, метанолі, льодяній оцтовій кислоті. Майже не розчиняється у воді. Кристалізують його із суміші диметилформаїду та води.

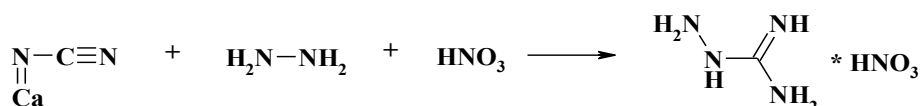
Лікарські препарати, які містять у своєму складі 1,4-БГТ, мають широкий спектр фізіологічної активності. Застосовуються при лікуванні інфекційних захворювань різної етіології: інфекційні захворювання верхніх шляхів дихання - амігдаліти, стоматити, гінгівіти, ангіни та фарингіти, туберкульоз. Особливу цінність цих препаратів зумовлює їх застосування для лікування дитячих хвороб без використання антибіотиків, оскільки вони не мають побічної дії. Препарати можуть також застосовуватися з профілактичною метою.

5.1 Методи отримання фарингосепту

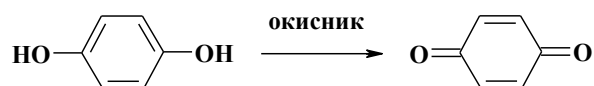
У 1965 р. була запропонована схема отримання, а також описана фармакотерапевтична дія фарингосепту. Спосіб використовується у промислового масштабі та не потребує спеціального обладнання.

Технологічна схема синтезу 1,4-БГТ відповідає наступній послідовності:

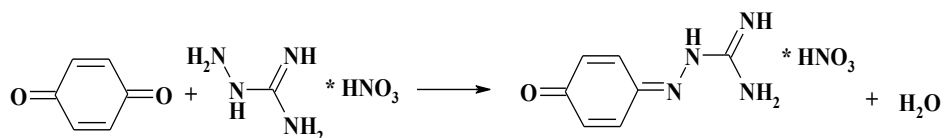
1. Отримання аміногуанідину азотнокислого:



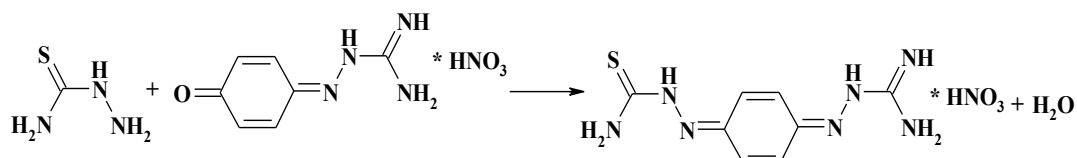
2. Отримання 1,4-бензохінону:



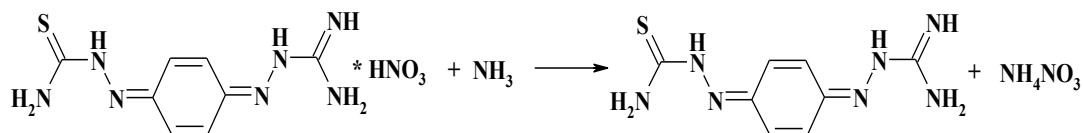
3. Отримання 1,4-бензохіон-гуанілгідрозону азотнокислого



4. Отримання 1,4-бензохіон-гуанілгідрозон-тіосемікарбазону азотнокислого:



5. Отримання 1,4-бензохіон-гуанілгідрозон-тіосемікарбазону:

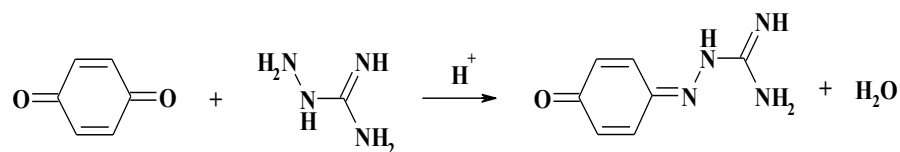


У 1984 р. запатентовано спосіб отримання 1,4-БГТ послідовною конденсацією 1,4-бензохіону з аміногуанідином та тіосемікарбазидом у кислому середовищі з проміжним виділенням моногуанілгідрозону 1,4-бензохіону.

1,4-БГТ можливо отримати за однореакторною схемою, з одночасним завантаженням усіх вихідних сполук в реактор та проведенням процесу при температурі 40-60°C.

Технологія отримання 1,4-БГТ поділяється на два етапи:

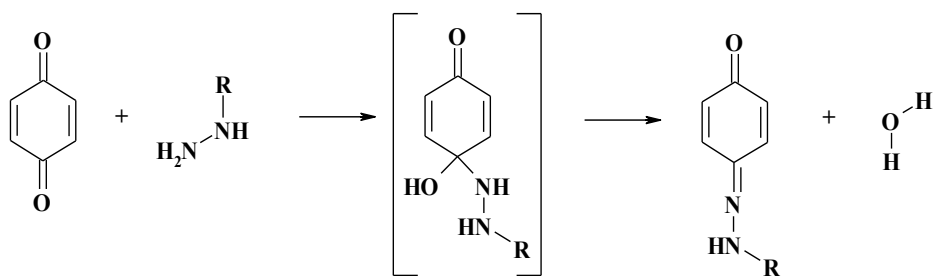
Перший етап - конденсація 1,4-бензохіону з аміногуанідином:



За цією ж схемою 1,4-бензохіон утворює продукти конденсації з N-фенілсемикарбазидом та семикарбазидом.

Моногідрозони 1,4-бензохіону здатні до подальшої взаємодії з семикарбазидом, аміногуанідином, N-фенілсемикарбазидом та тіосемікарбазидом. Таким чином, можливо отримання дигідрозонів 1,4-бензохіону з різними замісниками біля амінних атомів азоту.

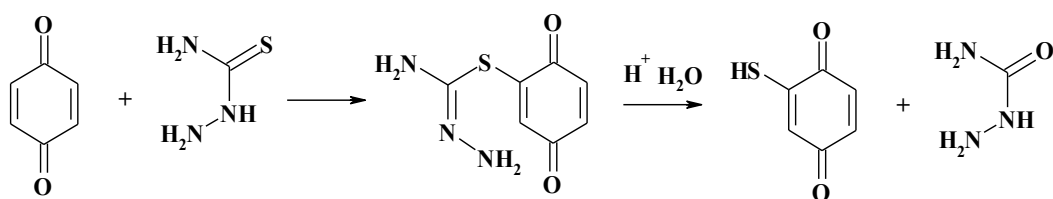
Процес конденсації починається з приєднання гідрозину до карбонільної групи з утворенням гідразінокарбінолу, який завдяки внутрішньомолекулярному відщепленню води перетворюється в гідрозон:



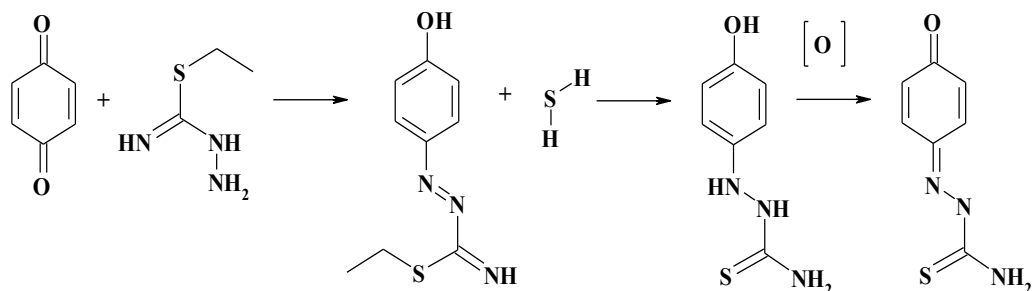
Ці реакції є зворотними, але стан рівноваги в звичайних умовах зміщений в бік утворення гідрозону, тому видалення води зі сфери реакції, як правило, не проводиться. Утворення 2,4-динітрофенілгідрозону відбувається практично незворотно, що може бути пояснене поганою розчинністю останнього.

Дегідратація карбінолгідрозинів каталізується кислотами, що і визначає швидкість реакції, хоча кислота може полегшити і приєднання, перетворюючи карбонільну сполуку в супряжену кислоту. Оскільки рівновага в стадії приєднання встановлюється швидше, ніж проходить дегідратація, в нейтральних та слаболужних розчинах сумарна швидкість визначається добутком рівноважної концентрації карбінолгідрозину та специфічної константи швидкості дегідратації. Оптимальне значення кислотності середовища при отриманні 1,4-бензохінон-гуанілгідрозону, встановлене експериментальним шляхом, знаходиться в інтервалі $\text{pH} = 2 \div 3$. Це пояснюється тим, що при більш низьких значеннях pH знижується частка вільної азотної основи, за рахунок перетворення останньої в супряжену кислоту.

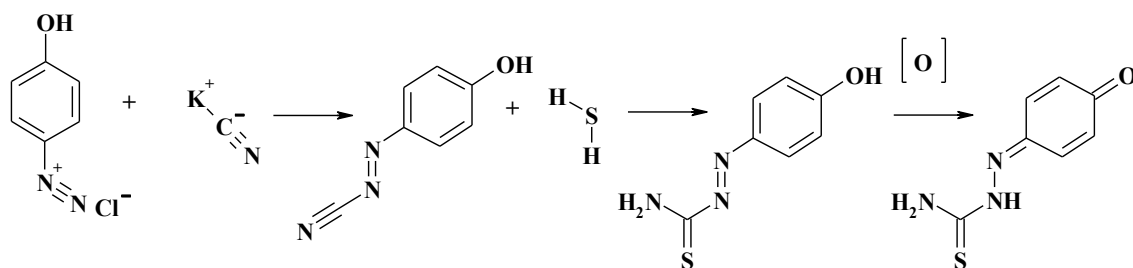
Тіосемикарбазид в реакції з хінонами не утворює продукти конденсації, процес відбувається з утворенням тіопохідних бензохінону за схемою:



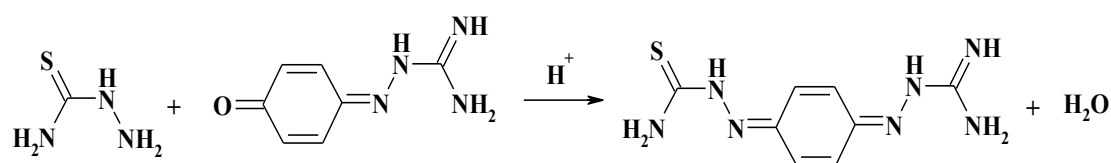
Для отримання монотіосемикарбазону 1,4-бензохінону тіосемикарбазид алкілюють по атому сірки, а далі процес здійснюють за такою схемою:



Існує також альтернативний спосіб отримання монотіосемикарбазону 1,4-бензохінону:



Другий етап - конденсація 1,4-бензохінон-гуанілгідрозону з тіосемикарбазидом:



Дослідженнями встановлено, що вирішальний вплив на вихід продукту конденсації спричиняє концентрація кислоти в розчині тіосемикарбазиду. В даному випадку оптимальною є концентрація 0,22-0,24 моль/л.

5.2 Організація лабораторної роботи

Мета роботи:

1. Вивчення одного з найбільш поширених хімічних методів тонкого органічного синтезу - процесу дегідроконденсації.
2. Вивчення синтезу 1,4-бензохінон-гуанілгідрозон-тіосемикарбазону та методів його технічного аналізу.
3. Дослідження впливу показника кислотності середовища та температури на процес дегідроконденсації 1,4-бензохінону з аміногуанідином та гуанілгідрозону 1,4-бензохінону з тіосемикарбазидом.

5.3 Експериментальна частина

ЛАБОРАТОРНА РАБОТА № 5.1

Перед початком виконання експерименту підготувати лабораторну установку для одержання 1,4-БГТ як зображено на рис. 5.1, та довести її працездатність викладачу.

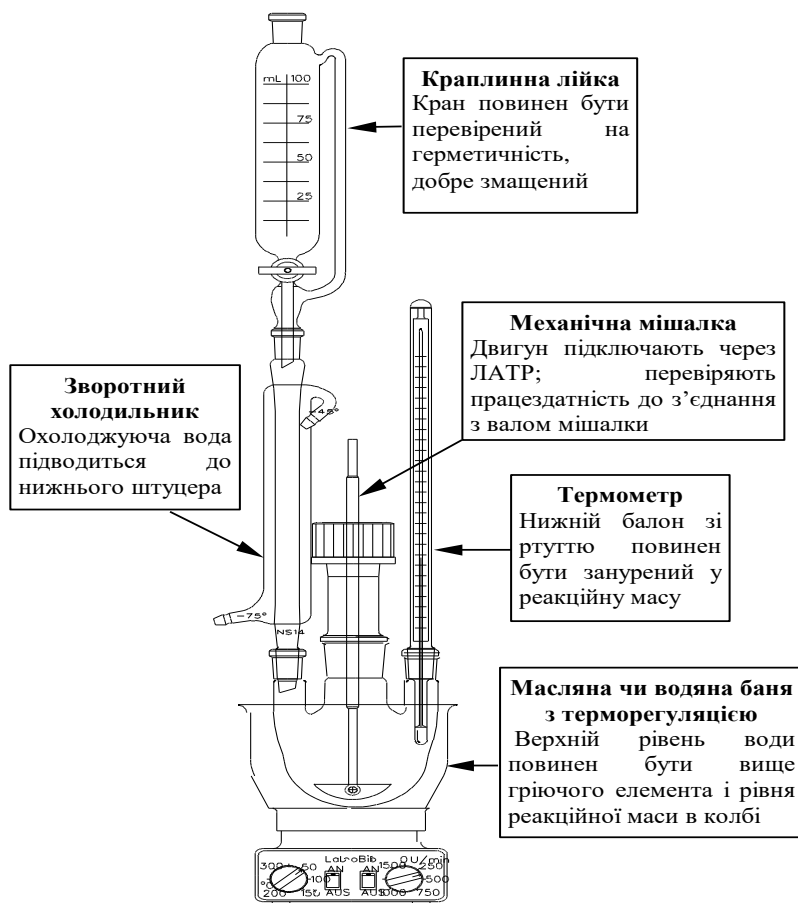
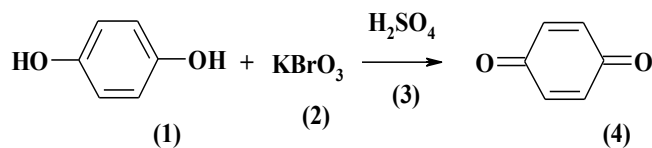


Рисунок 5.1 – Схема лабораторної установки для отримання фарингосепту

Реактиви	Посуд
Гідрохінон	Колба круглодонна тригорла (200-250 мл)
Бромат калію	Колби конічні - 100 мл, 250 мл
Аміногуанідин сульфат	Стакан 100 мл
Тіосемікарбазид	Ступка та товкачик
Гідроксид амонію	Лійка краплинка - 15-20 мл
Диметилформамід	Колба Бунзена
Гідроксид натрію	Лійка Бюхнера
Сульфатна кислота	Термометр - 0-250°C

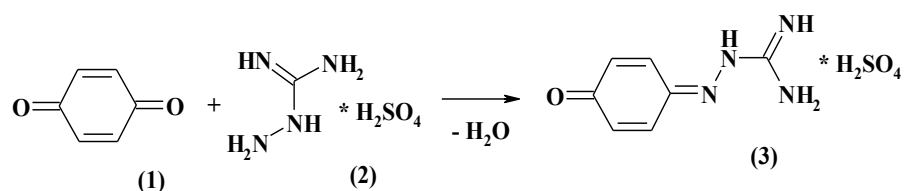
1 стадія. Отримання 1,4-бензохінону:



Сполука	(1)	(2)	(3)	(4)
Мол. маса, г/моль	110,1	167,00		108,1
Кількість, моль	0,1	0,036		0,1
Маса, г	11,0	6,0		10,8 теор.
Питома вага				
Об'єм, мл			5,0	
Т.пл., °С	173	370 розк.		115-116
Отримано, г				
Вихід, %				

У колбу місткістю 200 мл наливають 100 мл води, суспендують в ній 11,0 г гідрохінону, далі вносять 6,0 г бромату калію та при перемішуванні поступово додають 5 мл 5 %-вої сульфатної кислоти. Реакційну масу нагрівають на водяній бані до 45°C. Тверді речовини при цьому розчиняються, а через 10-15 хвилин починається реакція з утворенням проміжного продукту - майже чорного кристалічного хінгідрону. Без подальшого підігріву температура підвищується до 70-75°C. Після закінчення екзотермічного етапу реакції (10-15 хвилин) чорний колір реакційної маси змінюється на яскраво-жовтий (колір бензохінону). Після охолодження до 0-2°C відфільтровують бензохінон, промивають його невеликою кількістю (50 мл) льодяної води та сушать. Вихід 1,4-бензохінону майже кількісний; Т. пл. 116°C. При потребі його кристалізують зі спирту.

2 стадія. Синтез 1,4-бензохінонмоногуанілгідрозон сульфату:

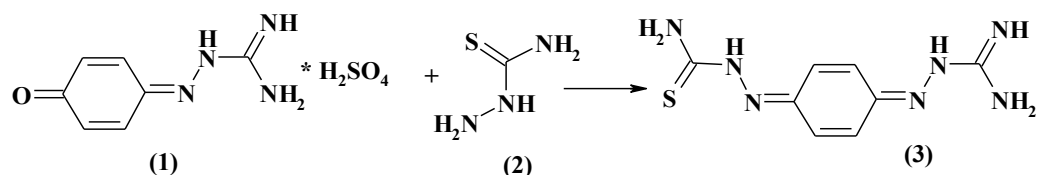


Сполука	(1)	(2)	(3)
Мол. маса, г/моль	108,1	172,16	262,25
Кількість, моль	0,05	0,05	0,05
Маса, г	5,41	8,60	13,11 теор.
Об'єм, мл			
Т.пл., °С	115-116		185-186
Отримано, г			
Вихід, %			

До суспензії 5,41 г 1,4-бензохінону в 70 мл води при температурі 65°C і перемішуванні протягом 20 хвилин додають по краплинам розчин 8,6 г аміногуанідину сірчаноокислого в 50 мл води, при необхідності, нейтралізований 40 %-вим розчином гідроксиду натрію в кількості до 1,7 мл,

до досягнення рН = 2-3. Після закінчення дозування реакційну суміш витримують ще 40 хвилин при цій температурі і годину при температурі 2-3°C. Осад відділяють і розчиняють в 100 мл води при температурі 100°C. Розчин фільтрують. Фільтрат витримують добу при температурі 10-15°C, осад відділяють та сушать при температурі 20-25°C до постійної ваги. Отримують 8,8 г 1,4-бензохінонгуанілгідрозону сірчанокислого. Т.пл. 185-186°C. Вихід 67,27% від теоретичного.

3 стадія. Синтез 1,4-бензохінон-гуанілгідрозон-тіосемикарбазону:



Сполука	(1)	(2)		(3)
Мол. маса, г/моль	262,25	91,135		237,29
Кількість, моль	0,033	0,033		0,033
Маса, г	8,65	3,00		7,83 теор.
Об'єм, мл				
Т.пл., °С	185-186	183		194-196
Отримано, г				
Вихід, %				

1,4-Бензохінон-моногуанілгідрозон сульфат, отриманий на попередній стадії, в кількості 8,65 г суспендують при 60°C в 60,0 мл води, додають гарячий розчин 3,0 г тіосемикарбазиду в 30,0 мл води, завчасно підкислений 0,4 мл концентрованої сульфатної кислоти (до рН 4-5). Реакційну суміш витримують при перемішуванні та температурі 55-60°C протягом 1 години і 1 годину при 0-3°C. Осад відділяють на фільтрі та суспендують в 50,0 мл диметилформаміду, підлучують 3,0 мл 25 %-вого гідроокису амонію (до рН 7-8) і додають 25 мл води. Суміш нагрівають до температури 90°C, освітлюють 0,5 г активованого вугілля, гарячою фільтрують. Ще до гарячого фільтрату додають 70 мл дистильованої води і витримують 16 годин, осад відділяють. Отримують 4,5 г препарату, який являє собою кристали коричневого кольору з Т. пл. 194-196°C. При потребі (якщо Т. пл. нижче за 192°C) препарат перекристалізують з водного розчину диметилформаміду. Розчиняють при 90°C у суміші 25 мл диметилформаміду та 15 мл дистильованої води, додають 0,1 г активованого вугілля, гарячим фільтрують. До фільтрату додають 35,0-40,0 мл дистильованої води, витримують 16 годин. Осад відділяють, промивають на фільтрі охолодженою дистильованою водою, сушать до постійної ваги.

5.4 Методи визначення 1,4-бензохінон-гуанілгідрозон-тіосемікарбазону

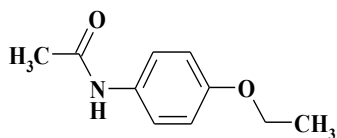
Метод базується на властивості 1,4-БГТ відновлювати в лужному розчині йод до йодид-аніону протягом 1 години. Доведено, що 1 моль фарингосепту відповідає 14 іон-еквівалентам йоду.

Приклад визначення. 0,15-0,20 г антисептика (точна наважка) розчиняють в 1%-ному розчині гідроксиду натрію, розчин розводять цим же розчином до об'єму 250 мл. До 25 мл останнього додають 30 мл води і 25 мл 0,1 н. розчину йоду, витримують в темному місці 1 годину, додають 5 мл 10%-ного розчину хлористоводневої кислоти та титрують надлишок йоду 0,1 н. розчином тіосульфату натрію у присутності крохмалю.

1 мл 0,1 н. розчину йоду відповідає 0,001695 г фарингосепту. Помилка визначення становить 0,5%.

Існують методи спектрофотометричного та полярографічного визначення фарингосепту в лікарських препаратах, що містять крім того допоміжні речовини.

6 ФЕНАЦЕТИН (1-етокси-4-ацетамінобензол)



$C_9H_{11}NO_2$

М.м. 179,22

Т-пл. 135-136°C

Синоніми: ацетофенатидин, фенітидин, фенін

Білий кристалічний порошок без запаху, злегка гіркуватого смаку. Важкорозчинний в бензолі, гліцерині, киплячій воді (1:70), льодяній оцтовій кислоті, піридині, дуже малорозчинний в холодній воді (1:1500), в спирті (1:16). Розчинний в хлороформі, легкорозчинний в киплячому спирті та ацетоні. Утворює з хлоральгідратом та фенолом легкоплавкі евтектичні суміші. Розчини мають кислу реакцію.

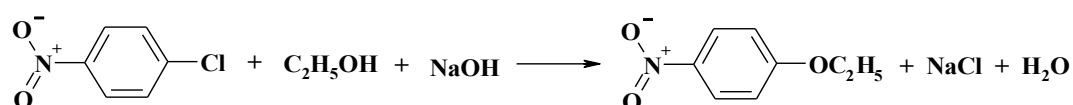
Відноситься до класу засобів, діючих на центральну нервову систему (ненаркотичні анальгетики). Жарознижуючий та беззаспокійливий ефект подібний до ацетилсаліцилової кислоти. Препарат впливає на центр терморегуляції та збільшує тепловіддачу. Не виявляє протизапальної і протиревматичної дії. Наявні дані, що фенацетин викликає помірну ейфорію. Застосовується самостійно або в сполученні з іншими засобами (ненаркотичні анальгетики, кофеїн, саліцилати) в випадках невралгії, для лікування головного болю, міалгії, станів лихоманки.

В минулому фенацетин широко застосовувався в медичній практиці, але в останній час в зв'язку з можливими токсичними явищами застосування фенацетину стало обмеженим. З цією метою сьогодні застосовують парацетамол, який менш токсичний, ніж фенацетин.

6.1 Методи синтезу фенацетину

Основною сировиною для виробництва фенацетину у промисловості є п-нітрохлорбензол. Технологічний процес виробництва фенацетину складається з 3-х хімічних стадій, 3-х стадій підготовки сировини, очищення проміжного і кінцевого продуктів, 4-х стадій регенерування сировини та утилізації відкидних лугів.

1 стадія. Етоксилування п-нітрохлорбензолу:

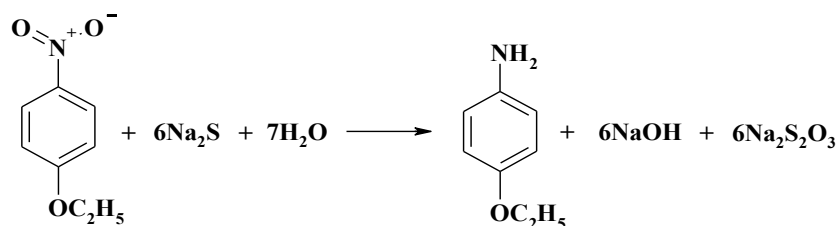


Побічною реакцією є утворення п-нітрофеноляту натрію. Прискорюється зі збільшенням лужності, пов'язаної зі зниженою

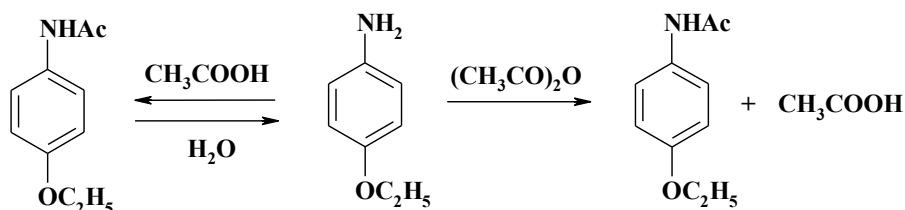
концентрацією спирту (менше 94% за об'ємом). Селективність реакції 8-10% на п-нітрохлорбензол.

Процес етоксилування супроводжується також окисненням спирту в ацетальдегід та відновленням п-нітрохлорбензолу до дихлоразоксибензолу. Прискорюється при недостатній кількості двоокису марганцю, швидкому нагріванні та перегріві вище 82°C або зупинці мішалки під час нагрівання до 80°C.

2 стадія. Відновлення п-нітрофенетолу:



3 стадія. Ацетилювання фенетидину:



Підготовка сировини складається з очищення каталізатора - пасти двоокису мангану (відходу виробництва аскорбінової кислоти) і плавлення п-нітрохлорбензолу на спеціальній установці з обігрівом.

1 стадія (Етоксилування п-нітрохлорбензолу). В якості етоксилуючого агента застосовують гідролізний етиловий спирт, який одночасно є реакційним середовищем. Процес проводять у присутності двоокису мангану в спиртовому розчині їдкою натрію. Утворена при цьому соляна кислота реагує з розчином їдкою натрію при температурі 80-82°C. В етоксилатор завантажують гідролізний спирт і при перемішуванні крізь отвір подають каустичну соду, яку розчиняють в спирті при 30°C. При досягненні 5%-вої концентрації лугу в розчин завантажують віджатую пасту двоокису мангану і зливають з мірного посуду розплавлений п-нітрохлорбензол. Реакційну масу повільно нагрівають, регулюючи швидкість нагріву (4-6°C в годину з 38 до 60°C), потім охолодженням регулюють самонагрівання до 80-82°C. Загальна тривалість нагрівання 12 годин.

Коли етоксилування закінчене, спирт частково відганяють у збірник, реакційну масу передавлюють через друк-фільтр з гідравлічним змивом шламу двоокису мангану в осаджувач, заповнений водою. Етоксилатор і шлам на друк-фільтрі промивають відігнаним спиртом, а потім гарячою водою, змиваючи шлам в апарат для регенерування або в відстійник. В осаджувачі виділяють п-нітрофенетол шляхом розведення водою до концентрації спирту

25% за об'ємом, продукт відстоюють і промивають водою на вакуум-фільтрі. Промиту пасту п-нітрофенетолу вакуумом всмоктують в плавитель, розплавляють при 60°C і в розплавленому вигляді передавлюють в редуктор. Відпрацьований спирт збирають і передають на зміцнення. Зміцнення спирту проводять в сітчастих ректифікаційних колонах до вмісту 92-94% за об'ємом. Промивні води зі шламом відстоюють в апараті для регенерування. Прозорий шар зливають, шлам ще 3 рази миють гарячою водою, сушать до 50% вмісту вологи. Вихід п-нітрофенетолу складає 90% від теоретичного.

2 стадія (Відновлення п-нітрофенетолу та виділення п-фенетидину). Сульфід натрію розплавляють у плавителі гострою парою, розбавленою до 25 %-вої концентрації, передають в мірник і зливають в редуктор із розрахунку 37% надлишку від теоретичної кількості для відновлення п-нітрофенетолу. При 85°C та перемішуванні до розчину сульфиду натрію передавлюють з плавителя п-нітрофенетол.

За рахунок теплового ефекту реакції реакційна маса нагрівається до 100-108°C та закипає. Кипіння підтримують 24 години. Відновлення закінчується при залишковому вмісті п-нітрофенетолу 0,8%. Вихід складає 84,4% від теоретичного на п-нітрофенетол. п-Фенетидин відділяють від відпрацьованого луку, промивають 22 %-вим розчином хлориду натрію, відділяють від промивних вод та фільтрують.

п-Фенетидин очищують вакуум-перегонкою. Основна фракція при 125-140°C з вмістом фенетидину 92,0-99,8% збирається окремо та передається на ацетилювання.

3 стадія (Ацетилювання п-фенетидину). В ацетилятор з турбінною мішалкою завантажують оцтову кислоту з надлишком проти стехіометрії та концентрацією не нижче 75%, нагрівають і добавляють на протязі 8 годин фенетидин. Після двогодинної витримки відганяють 25% оцтової кислоти в збірник. Ацетилювання закінчується при наявності 3% фенетидину, що не прореагував. Далі його ацилюють при температурі 97°C. Реакційну масу охолоджують та відфільтровують утворений технічний осад фенацетину.

Технічний фенацетин змішують з 10 %-вою суспензією активованого вугілля у воді. Нагріту до кипіння масу витримують 40 хвилин та передавлюють у кристалізатор через фільтр. Освітлюють, відфільтровують на центрифугі, сушать в аерофонтанній сушарці. Потім сухий фенацетин просіюють на вібраційному ситі. Вихід складає 64% від теоретичного на п-нітрохлорбензол.

6.2 Організація лабораторної роботи

Мета роботи:

1. Вивчення методів тонкого органічного синтезу – процесів ацилювання та алкілювання;

2. Вивчення синтезу фенацетину, методів його якісного та кількісного аналізу.

6.3 Експериментальна частина

Нижче наведено два лабораторних методи одержання фенацетину. Перший з них базується на модифікації п-амінофенолу і складається з двох хімічних стадій. Інший підхід пов'язаний з використанням в якості ключового реагенту фенетидину і складається з однієї хімічної стадії.

Перший спосіб. Перед початком виконання експерименту підготувати лабораторну установку для одержання парацетамолу та фенацетину, як зображено на рис. 6.1 і довести її працездатність викладачу.

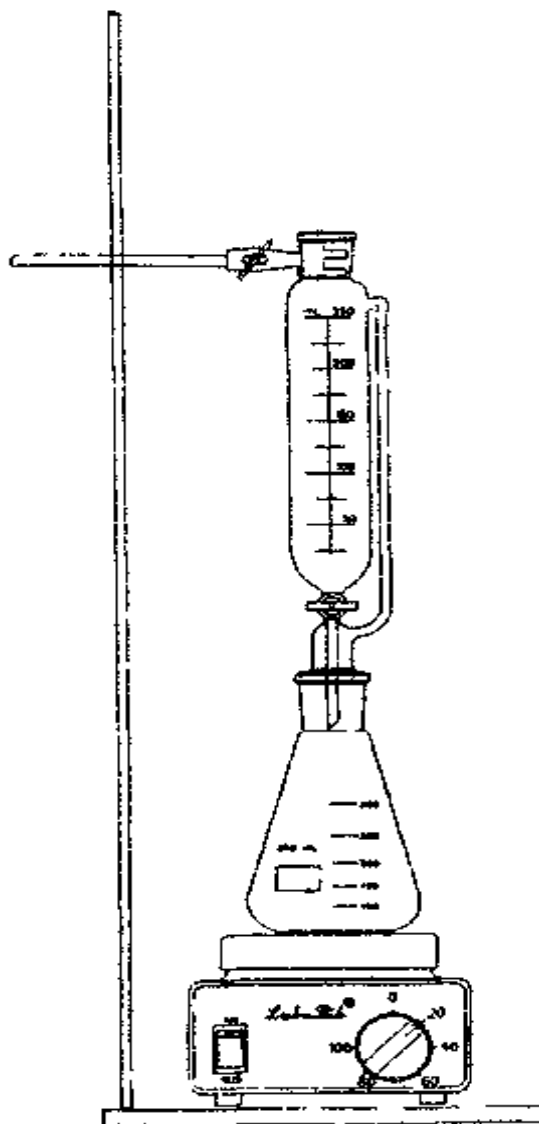
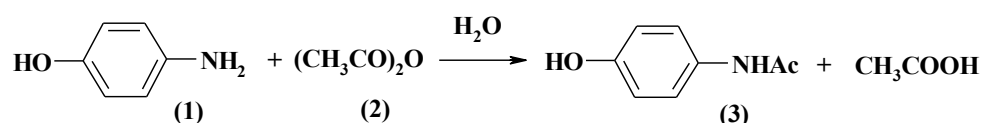


Рисунок 6.1 - Схема лабораторної установки для отримання п-ацетамінофенолу

Реактиви	Посуд
п-Амінофенол	Колба круглодонна (100-150 мл)
Оцтовий ангідрид	Колби конічні - 100 мл, 250 мл
Пропанол-2	Холодильник зворотний
Натрій	Баня водяна
Етанол	Колба Бунзена та лійка Бюхнера
Етилу йодид	Термометр

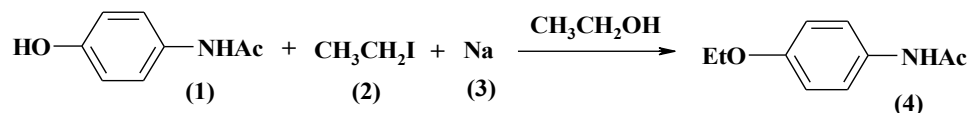
1 стадія. Одержання п-ацетамінофенолу (парацетамолу)



Мол. маса, г/моль	109,13	102,09		151,17
Кількість, моль	0,07	0,09		0,07
Маса, г	7,8	9,0		10,58
Питома вага		1,082		
Об'єм, мл				
Т.пл., °С		140		169
Отримано, г				
Вихід, %				

п-Амінофенол (7,8 г, 0,07 моль) суспендують в 25 мл води при перемішуванні на магнітній мішалці. До одержаної суспензії додають оцтовий ангідрид (9,0 г, 0,09 моль). Суміш нагрівають на водяній бані, час від часу енергійно струшуючи колбу. Через 10-15 хвилин увесь п-амінофенол переходить в розчин. Реакційну суміш охолоджують водою та залишають на 30 хвилин. Утворюються кристали п-ацетамінофенолу (коричневого кольору), які відсмоктують, промивають невеликою кількістю холодної води для видалення слідів оцтової кислоти та кристалізують з гарячої води (близько 60 мл) або 70 %-вого спирту. Одержують близько 9,0 г. Вихід складає 88-90% від теоретичного. п-Ацетамінофенол - біла кристалічна речовина з Т.пл. = 169°С.

2 стадія. Одержання 1-етокси-4-ацетамінобензолу



Сполука	(1)	(2)	(3)	(4)
Мол. маса, г/моль	151,17	155,97	23	179,22
Кількість, моль	0,033	0,04	0,033	0,033
Маса, г	5,0	6,23	0,8	5,9

Питома вага		1,933			
Об'єм, мл		3,2			
Т.пл., °С		72,2			
Отримано, г					
Вихід, %					

В круглодонну колбу місткістю 150 мл, яка обладнана зворотним холодильником (рис. 6.2), швидко вносять 0,8 г добре очищеного натрію, який миттєво заливають 30 мл абсолютного етилового скирту. Добиваються повного розчинення натрію, при необхідності колбу нагрівають на водяній бані. Розчин охолоджують та додають 5,0 г (0,033 моль) п-ацетамінофенолу. До колби приєднують зворотний холодильник, крізь який поступово вливають 3,2 мл (0,04 моль) йодистого етилу. Суміш нагрівають на водяній бані 1 годину (рН реакційної суміші повинне бути нейтральним) при слабкому кипінні. Крізь зворотний холодильник порціями вливають 50 мл води, наглядаючи за тим, щоб не почали випадати кристали. В разі потреби масу нагрівають для одержання справжнього розчину. Колбу охолоджують в бані з льодом, кристали відсмоктують на лійці Бюхнера. Утворений фенацетин промивають невеликою кількістю холодної води. Сирий продукт розчиняють в 100 мл етилового спирту, якщо розчин має забарвлення, вносять щіпку активованого вугілля та фільтрують. Фільтрат розводять 80 мл гарячої води, охолоджують, відсмоктують утворений фенацетин, продукт сушать. Одержують близько 4,7 г. Вихід складає 80%. Т.пл.-135-136°С.

Другий спосіб. Спосіб базується на реакції ацетилювання 4-етоксианіліну (п-фенетидину) оцтовим ангідридом. Установка для синтезу зображена на рис. 6.2.

Реактиви	Посуд
п-Фенетидин	Колба круглодонна (100-150 мл)
Оцтовий ангідрид	Колби конічні - 100 мл, 250 мл
Бензол	Холодильник зворотний
Дитіоніт натрію	Холодильник Лібіха
Кухонна сіль	Баня масляна
Лід	Колба Бунзена та лійка Бюхнера
	Прилад для перегонки у вакуумі

В круглодонній колбі місткістю 100 мл, яка з'єднана зі зворотним холодильником, нагрівають до кипіння на масляній бані на протязі 4 годин суміш 28 г сухого бензолу, 8,6 г оцтового ангідриду та 10 г п-фенетидину.

В разі одержання забарвленого розчину його освітлюють невеликою кількістю дитіоніту натрію. Через 4 години масу охолоджують в льодяній бані. Осад відділяють на воронці Бюхнера та промивають холодним бензолом, сушать до зникнення запаху оцтової кислоти. Отримують близько 11-12 г,

вихід становить 94-96%. При потребі продукт кристалізують із водного спирту.

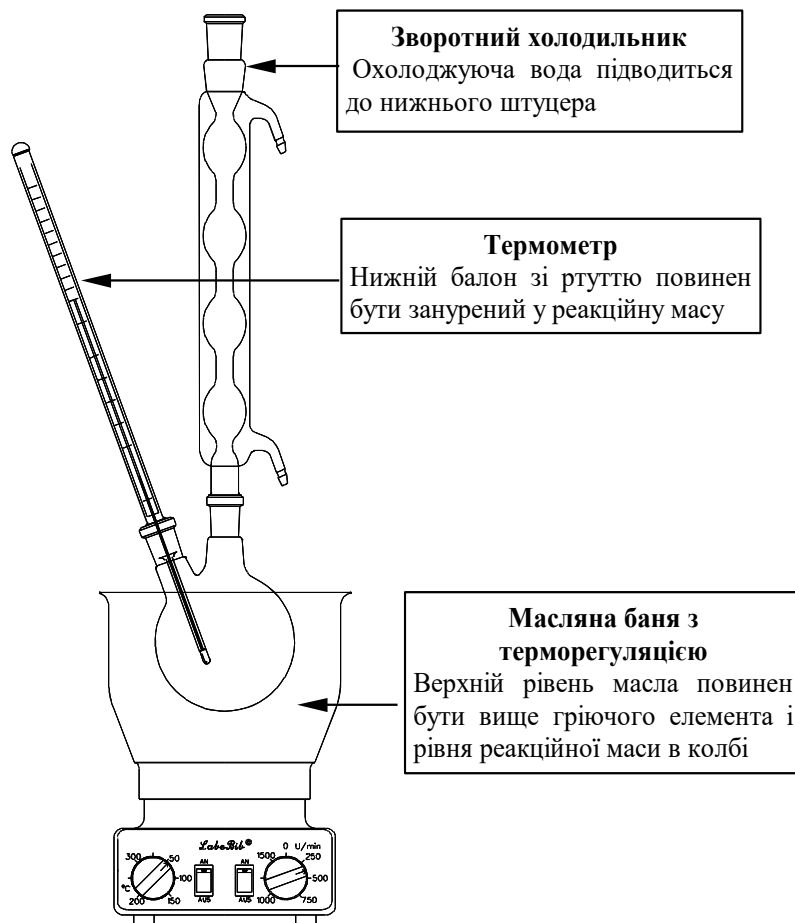


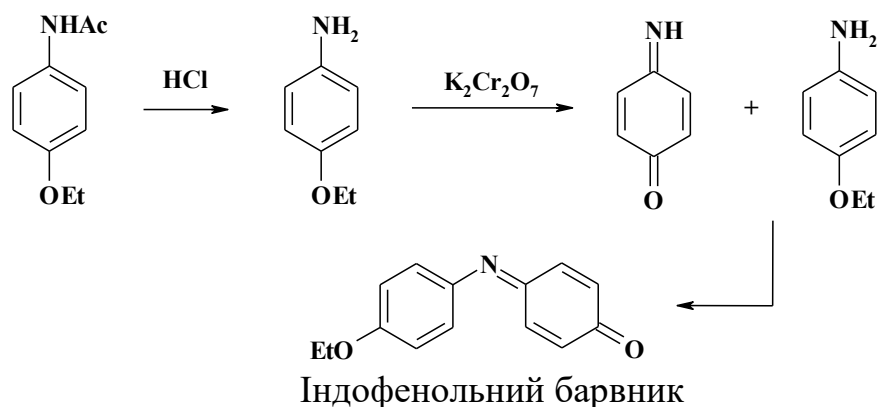
Рисунок 6.2 – Схема лабораторної установки для отримання 1-етокси-4-ацетамінобензолу (фенацетину)

6.4 Методи аналізу фенацетину

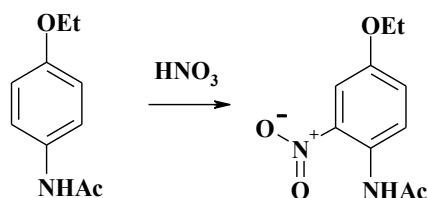
6.4.1 Методи визначення дійсності препарату

1. Фенацетин дає кольорову реакцію з розчином біхромату калію в кислому середовищі, яка рекомендується ДФУ для підтвердження дійсності препарату.

До суміші, яка вміщує 0,01-0,02 г препарату, додають 2 мл розведеної (1:1) хлористоводневої кислоти та кип'ятять 2-3 хвилини до повного розчинення. Після охолодження додають 1 краплю розчину біхромату калію, з'являється синьо-фіолетове забарвлення індофенольного барвника:



2. При дії на фенацетин розведеної нітратної кислоти спостерігається забарвлення розчину в жовтий колір, з наступним утворенням жовтого осаду 3-нітро-4-ацетамінофенетолу:

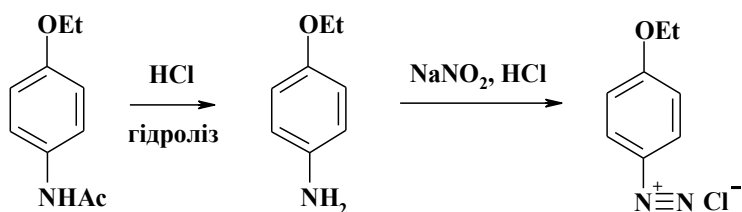


2.1. До наважки, яка містить 0,01-0,02 г препарату, додають 2-3 краплі концентрованої нітратної кислоти. З'являється жовте забарвлення та поступово утворюється жовтий осад.

2.2. Близько 5 мг фенацетину з 1 мл води та 1 мл 50 %-вої нітратної кислоти нагрівають на протязі 30 хвилин до кипіння, швидко охолоджують, відділяють осад і кристалізують жовті голки 3-нітро-4-ацетамінофенетолу із спирту (Т.пл. = 101-103°C). При гідролізі фенацетину утворюється 3-нітро-4-амінофенетол (Т.пл = 113°C).

6.4.2 Кількісне визначення фенацетину

Кількісне визначення фенацетину та парацетамолу базується на кислотному гідролізі відповідного препарату з утворенням п-амінофенолу, який потім визначають спектрофотометрично або нітритометрично. У відповідності до ДФУ кількісне визначення фенацетину рекомендовано проводити методом нітритометрії:

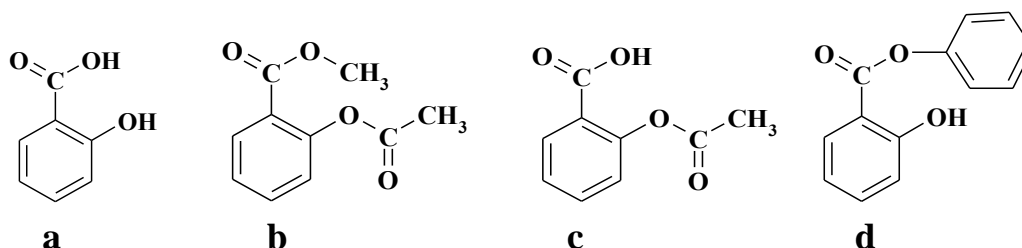


Після нагрівання точної наважки препарату з розчином соляної кислоти протягом 30 хвилин утворюється в процесі гідролізу п-фенетидин, який титрують розчином нітриту натрію в присутності змішаного індикатора: тропеоліну 00 та метилового синього. В точці еквівалентності червоно-фіолетове забарвлення розчину переходить в блакитно-зелене.

ДОДАТОК А

Приклади тестових запитань до лабораторної роботи «Кислота ацетилсаліцилова»

1. Вказати формулу основної діючої речовини аспірину



2. Сульфатна кислота в процесі ацилування саліцилової кислоти оцтовим ангідридом використовується в якості:

a – розчинника; **b** – каталізатора; **c** - ацилюючого агента; **d** – промотора.

3. Яке співвідношення саліцилова кислота : оцтовий ангідрид використовується при ацилуванні саліцилової кислоти в толуолі:

a – 1:2; **b** – 1:1; **c** - 2:1; **d** - 1:3.

4. Назвати елементи установки отримання ацетилсаліцилової кислоти в надлишку оцтового ангідриду, якщо реакція перебігає при перемішуванні на магнітній мішалці розчину об'ємом 15 мл.

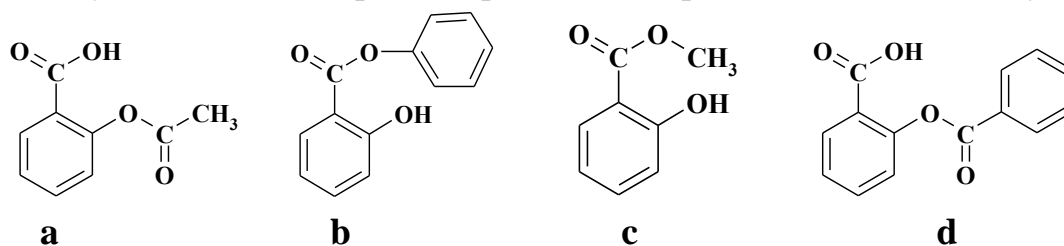
a – зворотній холодильник; **b** – круглодонна колба $V = 100$ мл;
c - конічна колба $V = 50$ мл; **d** - колба Бунзена.

5. Для збільшення виходу ацетилсаліцилової кислоти в реакції ацилування оцтовим ангідридом використовують:

a – надлишок саліцилової кислоти; **b** – надлишок сульфатної кислоти;
c - надлишок оцтового ангідриду; **d** - мінімальну кількість розчинника.

Приклади тестових запитань до лабораторної роботи «Салол»

1. Вказати формулу похідного саліцилової кислоти, яке здавна використовується в якості протимікробного та протизапального засобу



2. В лабораторному методі отримання фенілсаліцилату з фенолу, саліцилової кислоти та POCl_3 проміжною сполукою є

a – трифеніловий естер фосфористої кислоти; **b** – хлорангідрид саліцилової кислоти; **c** - хлорбензол; **d** - фенол.

3. Вказати вірну хімічну назву салолу

a – бензиловий естер саліцилової кислоти; **b** – фенілоксалат;

c - феніловий естер саліцилової кислоти; **d** - саліциловий естер фенолу.

4. Яке обладнання входить до складу установки отримання фенілсаліцилату сплавленням фенолу, саліцилової кислоти та POCl_3 на масляній бані, якщо загальний об'єм суміші - 20 мл.

a – магнітна мішалка; **b** – механічна мішалка;

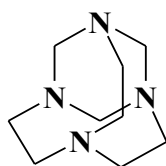
c - колба Бунзена $V = 50$ мл; **d** - повітряний холодильник.

5. Яке співвідношення саліцилова кислота : фенол використовується при отриманні фенілсаліцилату

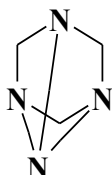
a – 1:2; **b** – 1:1; **c** - 2:1; **d** - 1:3.

Приклади тестових запитань до лабораторної роботи «Уротропін»

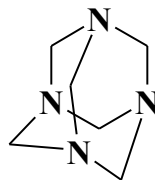
1. Вказати формулу основної діючої речовини уротропіну



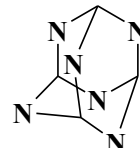
a



b



c



d.

2. До якого класу лікарських засобів відноситься уротропін ?

a – антимікробних; **b** – антисептичних; **c** - протівірусних; **c** - протизапальних.

3. Вказати вірну послідовність перетворень отримання уротропіну з аміаку та формальдегіду

a – альдімін → амінометанол → тример амінометанолу → уротропін;

b – амінометанол → тример альдіміну → альдімін → уротропін;

c - амінометанол → альдімін → тример альдіміну → уротропін;

d - тример альдіміну → альдімін → амінометанол → уротропін.

4. Яка кількість моль формальдегіду міститься в 330 мл 40 %-вого розчину формаліну (питома вага розчину $1,1 \text{ г/дм}^3$)

a – 1 моль; **b** – 2 моль; **c** - 3 моль; **d** - 4 моль.

5. Назвати елементи установки для отримання уротропіну загальним об'ємом розчинів формальдегіду та аміаку 150 мл:

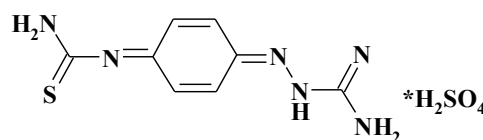
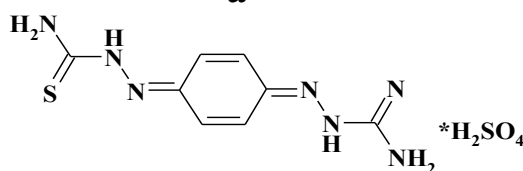
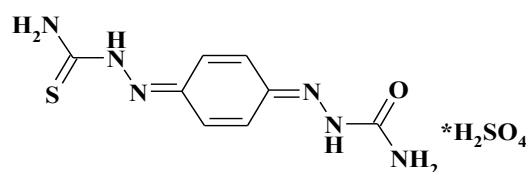
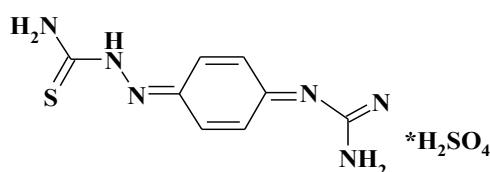
a – механічна мішалка; **b** – конічна колба $V = 500$ мл;

c - тригорла круглодонна колба $V = 150$ мл;

d - круглодонна колба $V = 250$ мл.

Приклади тестових запитань до лабораторної роботи «Фарингосепт»

1. Вказати вірну хімічну формулу фарингосепту



2. Першою стадією отримання фарингосепту є реакція:

a – відновлення бензохінону; **b** – окиснення бензохінону;

c – окиснення гідрохінону; **d** – приєднання тіосемикарбазону.

3. Вказати стехіометричну кількість KBrO_3 , необхідну для отримання 10,8 г 1,4-бензохінона:

a – 8,35 г; **b** – 10,8 г; **c** - 5,57 г; **d** - 5,4 г.

4. Вказати вірну хімічну назву продукту, отриманого на другій стадії синтезу фарингосепту ...

a – гуанілгідрозон 1,4-гідрохінону; **b** – гуанілгідрозон 1,4-бензохінона;

c - тіосемикарбазон 1,4-бензохінона; **d** - тіосемикарбазон 1,4-гідрохінону.

5. Для приготування 100 мл 5 %-вого розчину H_2SO_4 з 90 %-вої H_2SO_4 та води треба:

a – H_2SO_4 (90%) – 5,55 мл, H_2O – 94,45 мл;

b – H_2SO_4 (90%) – 4 мл, H_2O – 96 мл;

c - H_2SO_4 (90%) – 6,25 мл, H_2O – 93,75 мл;

d - H_2SO_4 (90%) – 10 мл, H_2O – 90 мл.

*Приклади тестових запитань до лабораторної роботи
«Фенацетин»*

1. Фенацетин відносять до класу
a – ненаркотичних анальгетиків; **b** – протизапальних засобів;
c - протимікробних засобів; **d** - антисептичних засобів.
2. Яка хімічна назва не відповідає субстанції парацетамолу ?
a – N-(4-оксифеніл) ацетамід; **b** – 4-ацетоксианілін;
c - N-ацетил-4-амінофенол; **d** - 4-оксиацетанілід.
3. Надлишок оцтового ангідриду в реакції ацилування п-амінофенолу використовують з метою:
a – компенсування гідролізу оцтового ангідриду;
b – покращення розчинності п-амінофенолу;
c - розбавлення утвореної оцтової кислоти;
d – підтримання рН середовища.
4. Яка кількість молей оцтової кислоти утвориться в реакції 136,4 г п-амінофенолу і 182,0 г оцтового ангідриду, якщо ступінь конверсії п-амінофенолу складає 0,8 ?
a – 0,8 моль; **b** – 1 моль; **c** - 1,2 моль; **d** - 1,5 моль.
5. Вказати назву сполуки жовтого кольору, утвореної в ході кількісного визначення парацетамолу і фенацетину нітруванням
a – 2-нітро-4-ацетамінофенол; **b** – 4-нітро-3-ацетамінофенол;
c - 3-нітро-4-ацетамінофенол; **d** - 3-нітро-2-ацетамінофенол.