Общая характеристика простых алифатических эфиров. Дифенилгидрамин гидрохлорид (Димедрол)

Простые эфиры

Эфиры представляют собой кислородсодержащие органические соединения общей формулы R₁-O-R₂

<u>В зависимости от характера радикала R₁ различают 3 типа эфиров</u>:

- простые эфиры, R₁ углеводородный радикал;
- сложные эфиры неорганических кислот, R₁ остаток неорганической кислородсодержащей кислоты: например, азотной (-NO₂), азотистой (-NO), серной (-SO₃H);
- □ сложные эфиры карбоновых кислот, R₁ остаток карбоновой кислоты: например, ацил CH₃CO- , C₂H₅CO-

 Среди ЛС часто встречаются соединения, в молекуле которых наряду с другими функциональными группами имеется эфирная группа

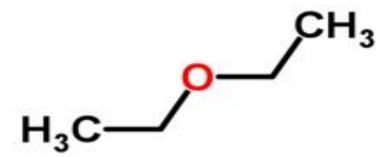
$$\begin{array}{c} O \\ H_2N \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} O \\ C \\ \hline \end{array} - O \\ - CH_2CH_2N \\ \hline \\ C_2H_5 \end{array}$$

новокаин

анестезин

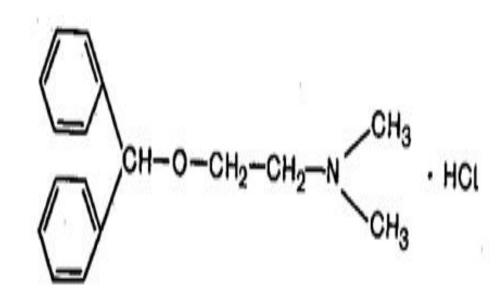
К эфирам относятся также индоловые алкалоиды, многие кортикостероидные препараты, некоторые гормоны и витамины.

- □ Эфир
- □ Диэтиловый эфир
- Diethyl ether
- (эфир для наркоза, эфир медицинский)
- 1,1-окси-бис-этан
- $C_4H_{10}O$
- Mr 74,1



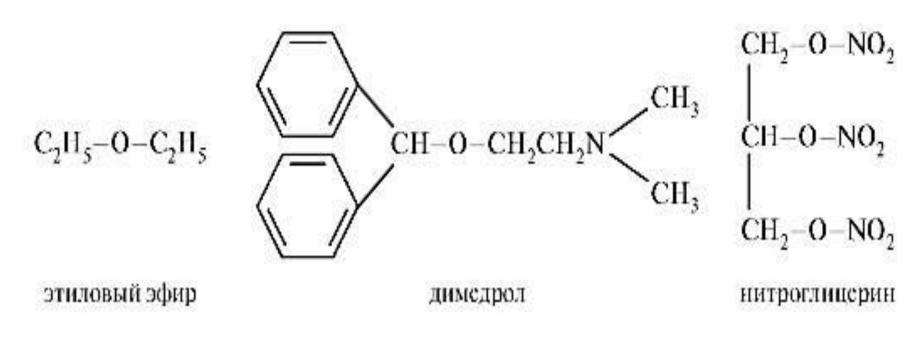
- Фармакологическая группа. Наркозное средство (общеанестезирующее). Эфир для наркоза применяют как средство для ингаляционного наркоза от 2 до 25% об. Эфир медицинский применяют для обработки кариозных полостей и корневых каналов зуба (подготовка к пломбированию)
- Физико-химические свойства. Бесцветная, прозрачная, подвижная, легко воспламеняющаяся летучая жидкость жгучего вкуса со своеобразным запахом. Эфир растворим в 12 частях воды, смешивается во всех отношениях со спиртом, бензолом, хлороформом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами. Эфир для наркоза: Т_{кип} = 34-35 °C; ρ = 0,714 0,716 г/см³. Разлагается под действием света, тепла, воздуха и влаги с образованием токсичных альдегидов, кетонов и пероксидов, раздражающих дыхательные пути. Пары эфира с воздухом, кислородом и закисью азота образуют взрывчатую смесь.

- □ Димедрол
- Dimedrolum
- N,N диметил-2-(дифенилметокси)-этиламина гидрохлорид
- C₁₇H₂₁NO · HCI
- Mr 291,8



- Фармакологическая группа. Антигистаминное средство. Проявляет также свойства слабого снотворного.
- Физико-химические свойства. Белый гигроскопичный мелкокристаллический порошок. Для растворения 1 г димедрола необходимо менее 1 л воды (очень легко растворим в воде). Легко растворим в спирте и хлороформе (1 г димедрола растворяется в 1-10 мл растворителя). Т_{пл} 168-172° С.

 В медицинской практике из соединений, имеющих в качестве функциональной только эфирную группу, применяют эфир этиловый, димедрол, нитроглицерин:



☐ Низшие алифатические эфиры - легколетучие соединения, обладающие характерным запахом. Температура кипения и плотность их ниже, чем у спиртов с тем же числом углеродных атомов. Простые эфиры не смешиваются с водой и малорастворимы в ней. Они легко растворяются в органических растворителях и сами растворяют многие органические вещества.

Простые эфиры - нейтральные и малореакционноспособные вещества. Они не реагируют с металлическим натрием, не гидролизуются ни водными растворами щелочей, ни разбавленными кислотами, и только йодоводородная кислота реагирует с простыми эфирами:

$$C_2H_5-O-C_2H_5 \xrightarrow{HI, t^{\circ}} C_2H_5OH+C_2H_5I.$$

Простые эфиры легко окисляются даже кислородом воздуха с образованием взрывоопасных пероксидов и водородпероксидов, что ограничивает область их применения. Это следует учитывать также при получении, хранении, испытаниях.

$$2(C_2H_5)_2O + 3O_2 \rightarrow 4CH_3CHO + 2H_2O_2;$$

 $(C_2H_5)_2O + H_2O_2 \rightarrow C_2H_5 - O - O - C_2H_5 + H_2O.$

$$2\mathrm{CH_3CHO} + \mathrm{H_2O_2} \rightarrow \mathrm{CH_3-C-O-O-C-CH_3} \\ | \mathrm{OH} \quad \mathrm{OH}$$

 Образование пероксидов этилидена является главной причиной взрыва, поэтому, прежде чем перегонять эфир, необходимо выполнить пробу на пероксиды.

перекись дигидроксиэтила

 О присутствии пероксидов судят по выделяющемуся йоду из раствора йодида калия при взбалтывании его с пробой эфира:

$$\blacksquare$$
 R-O-OH + 2KI + H₂O → R-OH + I₂ + 2KOH

□ При обнаружении пероксидов их удаляют восстановителями: FeSO₄, SnCl₂. Эффективного удаления пероксидов можно достичь, пропуская эфир через хроматографическую колонку, заполненную оксидом алюминия Al₂O₃.

- В медицинской практике используют эфир медицинский (Aether medicinalis) и эфир для наркоза (Aether pro narcosi), которые отличаются степенью очистки.
- В промышленности этиловый эфир получают дегидратацией этилового спирта:

$$2CH_3CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4, 140 \text{ °C}} CH_3CH_2OCH_2CH_3.$$

В процессе производства и хранения эфира происходит образование различных побочных продуктов, например: кислот (уксусная, сернистая и серная), непредельных соединений (этилен), уксусного альдегида и различных пероксидов. Кроме того, эфир может содержать примеси воды и этилового спирта.

- Для очистки от кислот и других примесей эфир промывают водой, высушивают безводным хлоридом кальция и подвергают фракционной перегонке надкристаллическим гидроксидом натрия, удаляя остатки воды и спирта.
- Для очистки от пероксидов перед перегонкой к эфиру добавляют сульфат железа(П), который восстанавливает пероксиды, окисляясь до железа(Ш).
- Прополнительную очистку эфира для наркоза проводят с помощью гидросульфита натрия NaHSO3 и щелочного раствора перманганата калия КМnO4, которые взаимодействуют с примесями альдегидов и непредельных соединений. Затем эфир вновь промывают, сушат и перегоняют.

- препарата устанавливают по его физическим константам. Физические свойства фармакопейных препаратов диэтилового эфира сходны. Они лишь незначительно различаются по температуре кипения и плотности.
- Следует строго соблюдать правила работы с серным эфиром. При проведении анализа вблизи не должно быть источников огня. Эфир должен быть предварительно проверен на содержание пероксидов по реакции с раствором йодида калия. При визуальном наблюдении не должна появляться желтая окраска ни эфирного, ни водного слоя.

- □ При <u>испытаниях на чистоту</u> определяют кислотность, плотность, температуру перегонки (дистилляции). В препаратах эфира должны отсутствовать альдегиды и вещества с посторонним запахом.
- Нелетучие примеси определяют по массе остатка, полученного после выпаривания и высушивания (при 100-105 °C) 50 мл препарата. Остаток не должен превышать 0,001 г.
- Не допускается образование осадка; окраска раствора может быть от желто-бурой до серовато-бурой. В случае эфира для наркоза недопустимо изменение окраски, помутнение, допускается лишь слабая опалесценция.

- В фармакопейном препарате «Эфир для наркоза»
 проводят определение содержания воды.
- С этой целью 20 мл препарата взбалтывают с 0,005 г пикриновой кислоты (2,4,6-тринитрофенол) в сухой пробирке с притертой пробкой. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски эталонного раствора. Если в препарате присутствует вода, то пикриновая кислота, растворяясь в ней, дает желтую окраску водного слоя.

<u>Димедрол</u>

 Димедрол (дифенидгидрамин гидрохлорид) относится к классу простых арилалифатических эфиров:

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

Его можно рассматривать как продукт этерификации ароматического спирта бензгидрола и алифатического спирта диметиламиноэтанола.

Получение

 Получение димедрола осуществляют нуклеофильным замещением брома в дифенилбромметане диметиламиноэтанолом, который синтезируют из этиленоксида и диметиламина:

$$H_2C$$
 CH_2 $+ (CH_3)_2NH$ \longrightarrow $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$

 При нагревании раствора дифенилбромметана и диметиламиноэтанола в толуоле в щелочной среде образуется простой эфир:

$$\begin{array}{c} C_6 H_5 \\ C_6 H_5 \end{array} \text{CHBr} + (\text{CH}_3)_2 \text{NCH}_2 \text{CH}_2 \text{OH} \xrightarrow{-\text{HBr}} \begin{array}{c} C_6 H_5 \\ C_6 H_5 \end{array} \text{CH} \xrightarrow{O} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

 Образующееся основание переводят в соль, действуя хлороводородной кислотой:

$$C_6H_5$$
 CH CH_3 CH_3 CH_4 CH_4 CH_5 CH_6 CH_6 CH_7 CH_7

Механизмы действия и биотрансформация

□ Димедрол – блокатор гистаминных Н₁-рецепторов, обладает выраженной антигистаминной активностью, оказывает местноанестезирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру в результате непосредственного спазмолитического действия.

Контроль качества

Определение подлинности

- □ Подлинность ЛС может быть установлена при использовании нескольких методов: по температуре плавления (168-172 °C); методом электронной спектрометрии в УФ-области: спиртовой раствор (0,05%) имеет максимумы поглощения при 253, 258 и 264 нм.
- ИК-спектр снимают между дисками из КВг и сравнивают со спектром стандартного образца.

Для определения подлинности используют реакцию образования окрашенных оксониевых солей с концентрированными кислотами.

$$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ CH_4 \end{array} + H_2SO_4 \\ \\ \begin{array}{c} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} CH_3 \\ CH_3 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} CH_3 \\ CH_3 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} SO_4^{2-} \\ \end{array}$$

В дополнение к приведенным испытаниям подлинности определяют хлорид-ион по реакции с нитратом серебра.

<u>Испытание на чистоту</u>

- Водный раствор (1,0 г в 20 мл) должен быть прозрачным, а его окраска не превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.
- Исследуемый водный раствор имеет рН 4,4-6,0.
- Родственные примеси определяют методом хроматографии в тонком слое. Подвижная фаза смесь 1 объема диэтиламина, 20 объемов метанола, 80 объемов хлороформа. Проявляющий реагент серная кислота при нагревании. Интенсивность окраски пятен на хроматографе не должна превышать интенсивность окраски пятен 1,0% раствора стандарта.
- □ Потеря в массе при высушивании (100-105°С) для навески 1,000 г не должна превышать 0,5%.
 Сульфатная зола не более 0,1% для навески 1,0 г.

Количественное определение

- Количественное определение проводят, растворяя точную навеску субстанции (около 0,4 г) в 50 мл смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (7:3).
 Титруют 0,1 моль/л раствором HClO4, определяя точку эквивалентности потенциометрическим методом.
- □ Димедрол в ледяной уксусной кислоте протонируется:

 В растворе титранта протекает реакция образования катиона ацетония:

$$CH_3COOH + HClO_4$$
 \longrightarrow $CH_3COOH_2^+ + ClO_4^-$

При титровании происходит регенерация растворителя:

$$CH_3COOH_2^+ + CH_3COO^- \longrightarrow 2CH_3COOH$$

□ и об

$$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{array} CH \xrightarrow{O} \begin{array}{c} CH_3 \\ CH_3 \end{array} + CIO_4^- \end{array} \longrightarrow \\ \begin{bmatrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{array} CH \xrightarrow{O} \begin{array}{c} CH_3 \\ CH_3 \end{array} CIO_4^- \end{array}$$

Количественное определение раствора дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) 1% - 50 мл в аптеке проводят методом

- A) ацидиметрии
- Б) аргентометрии
- В) нитритометрии
- □ Г) комплексонометрии

Ответ: Б

Общий метод количественного определения при внутриаптечном контроле дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола), прокаина гидрохлорида (новокаина), папаверина гидрохлорида

- A) алкалиметрия
- Б) ацидиметрия
- □ В) броматометрия
- □ Г) перманганатометрия

Ответ: А

При определении подлинности дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) используют реакцию

- A) с реактивом Несслера
- □ Б) с концентрированной серной кислотой
- В) образования азокрасителя
- □ Г) образования йодоформа

Ответ: Б

Субстанция, образующая желтое окрашивание, при добавлении концентрированной серной кислоты

- A) глюкоза
- Б) дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол)
- В) кальция глюконат
- Г) натрия цитрат

Ответ: Б

□ Вопросы:

- 1. Как структурно отличаются простые и сложные эфиры?
- 2. Приведите примеры ЛВ, содержащих эфирную группировку.
- 3. Чем отличается эфир медицинский и эфир для наркоза?
- 4. Как получают этиловый эфир в промышленности?
- 5. Каковы способы очистки этилового эфира от примесей?
- 6. Опишите способы определения подлинности этилового эфира.
- 7. Каковы правила работы с серным (этиловым) эфиром?
- 8. Как определить примесь пероксидов в серном эфире?
- 9. Опишите способ определения воды в фармакопейном препарате «Эфир для наркоза».
- 10. Покажите, что дифенидгидрамин (димедрол) относится к классу простых арилалифатических эфиров.
- 11. Какими фармакопейными методами определяют подлинность димедрола?
- 12. Какими методами определяют родственные примеси в димедроле?
- 13. Известно, что количественное определение димедрола производят методом кислотно0основного титрования. Опишите сущность метода. Укажите титрант.