

**Общая характеристика
простых алифатических
эфиров. Дифенилгидрамин
гидрохлорид (Димедрол)**

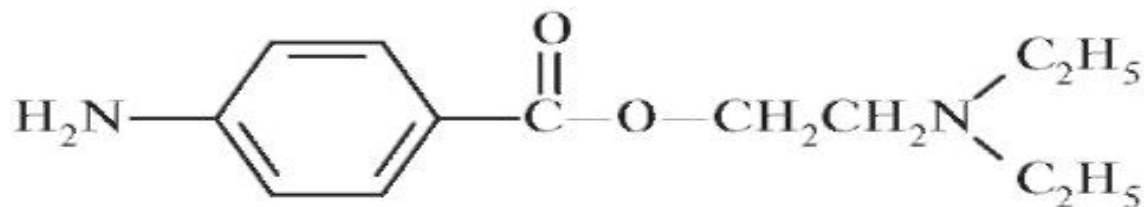
Простые эфиры

Эфиры представляют собой кислородсодержащие органические соединения общей формулы R_1-O-R_2

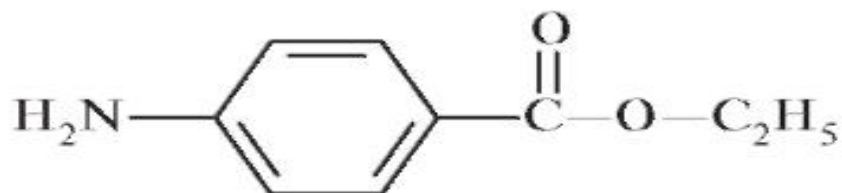
В зависимости от характера радикала R_1 различают 3 типа эфиров:

- простые эфиры, R_1 - углеводородный радикал;
- сложные эфиры неорганических кислот, R_1 - остаток неорганической кислородсодержащей кислоты: например, азотной ($-\text{NO}_2$), азотистой ($-\text{NO}$), серной ($-\text{SO}_3\text{H}$);
- сложные эфиры карбоновых кислот, R_1 - остаток карбоновой кислоты: например, ацил $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-$.

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



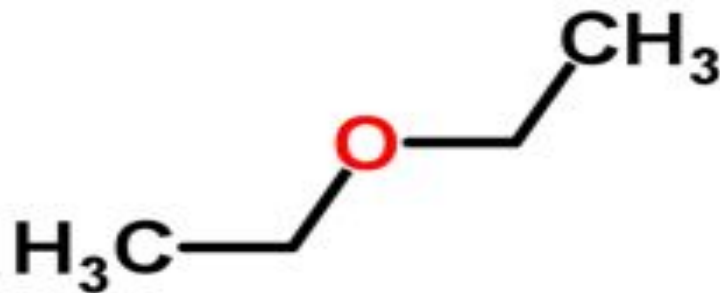
НОВОКАИН



АНЕСТЕЗИН

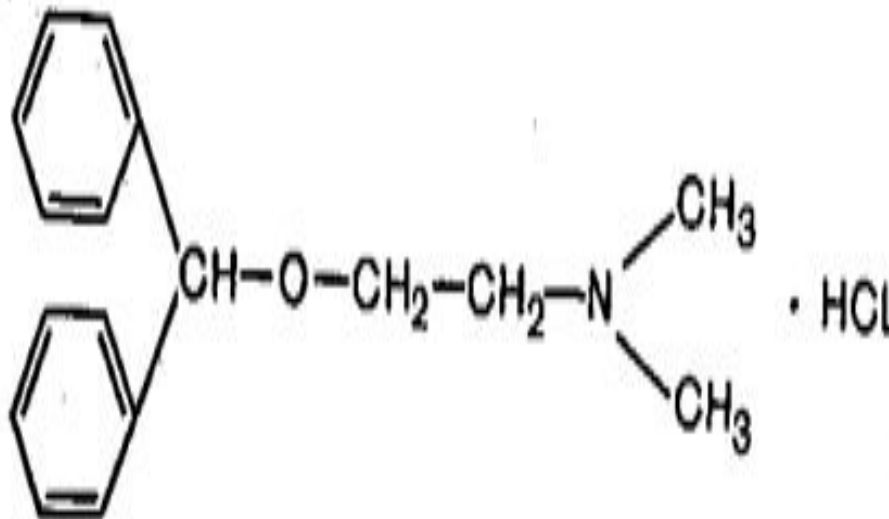
К эфирам относятся также индоловые алкалоиды, многие кортикостероидные препараты, некоторые гормоны и витамины.

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



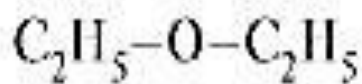
- ▣ **Фармакологическая группа.** Наркотическое средство (общее анестезирующее). Эфир для наркоза применяют как средство для ингаляционного наркоза от 2 до 25% об. Эфир медицинский применяют для обработки кариозных полостей и корневых каналов зуба (подготовка к пломбированию)
- ▣ **Физико-химические 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: $T_{\text{кип}} = 34-35^{\circ}\text{C}$; $\rho = 0,714 - 0,716 \text{ г/см}^3$. 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
- $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$
- Mr 291,8

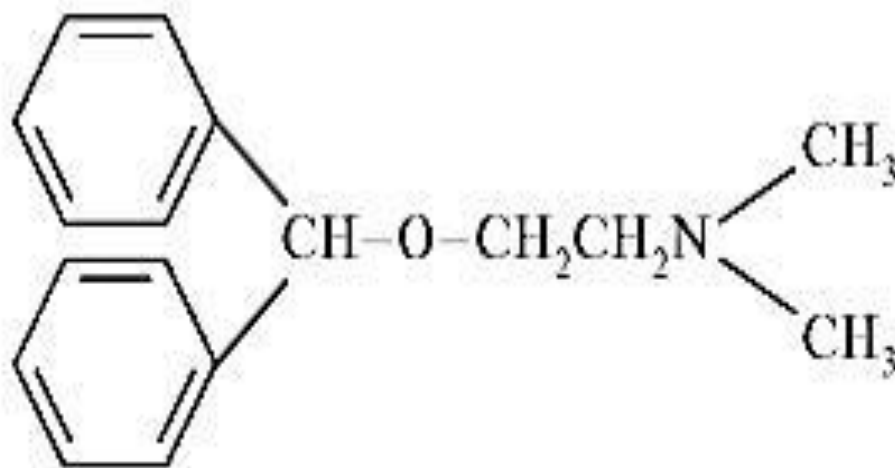


- ▣ **Фармакологическая группа.** Антигистаминное средство. Проявляет также свойства слабого снотворного.
- ▣ **Физико-химические свойства.** Белый гигроскопичный мелкокристаллический порошок. Для растворения 1 г димедрола необходимо менее 1 л воды (очень легко растворим в воде). Легко растворим в спирте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

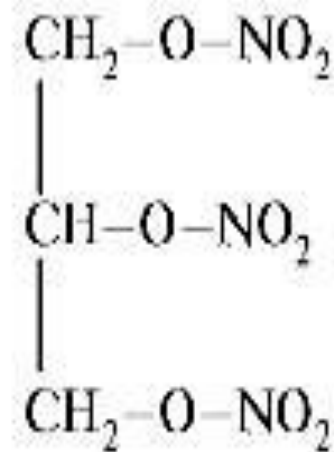
- В медицинской практике из соединений, имеющих в качестве функциональной только эфирную группу, применяют эфир этиловый, димедрол, нитроглицерин:



этиловый эфир



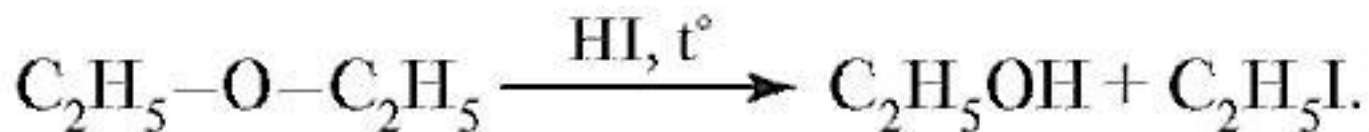
димедрол



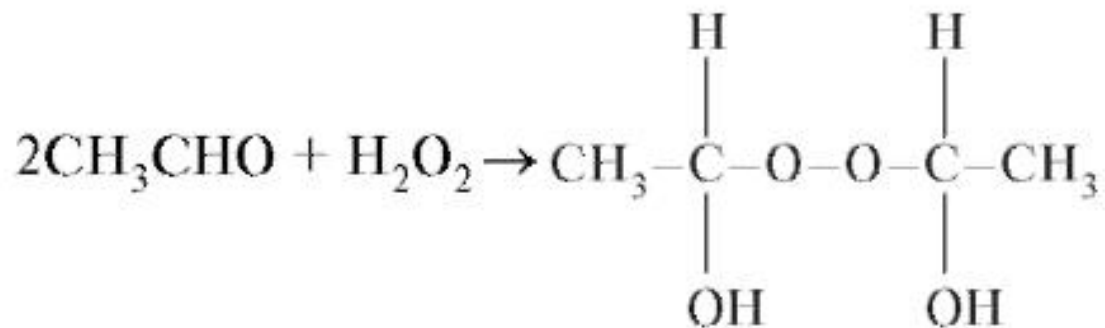
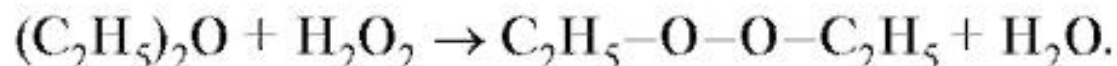
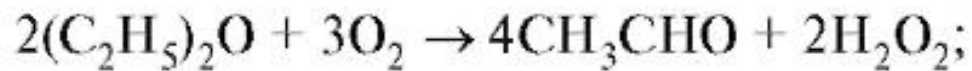
нитроглицерин

▣ 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:



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.



перекись дигидроксиэтил:

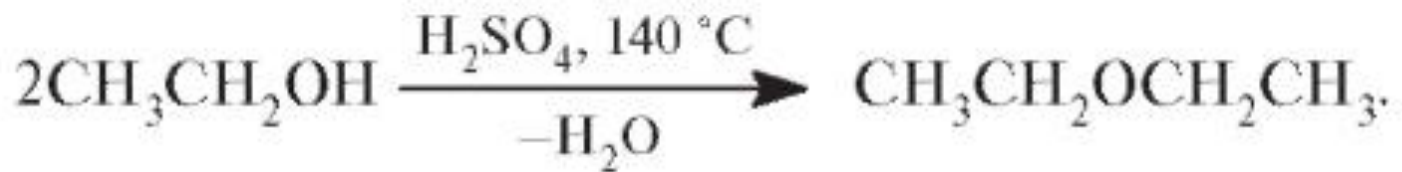
- Образование пероксидов этилидена является главной причиной взрыва, поэтому, прежде чем перегонять эфир, необходимо выполнить пробу на пероксиды.

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



- При обнаружении пероксидов их удаляют восстановителями: FeSO_4 , SnCl_2 . Эффективного удаления пероксидов можно достичь, пропуская эфир через хроматографическую колонку, заполненную оксидом алюминия Al_2O_3 .

- 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:



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(II), который восстанавливает пероксиды, окисляясь до железа(III).
- *Дополнительную очистку* эфира для наркоза проводят с помощью гидросульфита натрия NaHSO_3 и щелочного раствора перманганата калия KMnO_4 , которые взаимодействуют с примесями альдегидов и непредельных соединений. Затем эфир вновь промывают, сушат и перегоняют.

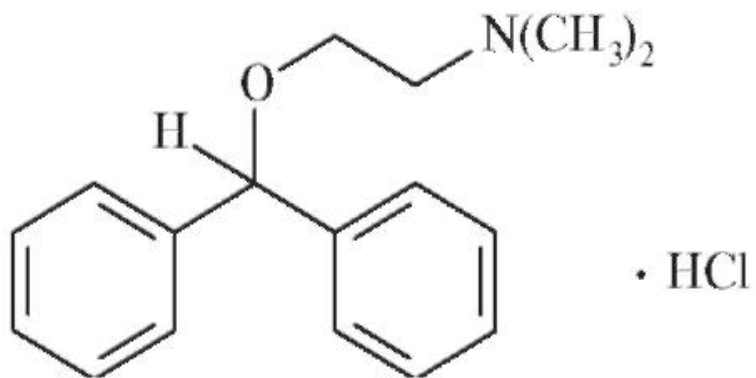
- ▣ **Подлинность** препарата устанавливают по его физическим константам. Физические свойства фармакопейных препаратов диэтилового эфира сходны. Они лишь незначительно различаются по температуре кипения и плотности.
- ▣ Следует строго соблюдать **правила работы с серным эфиром**. При проведении анализа 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 *испытаниях на чистоту* 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 °С) 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.

Димедрол

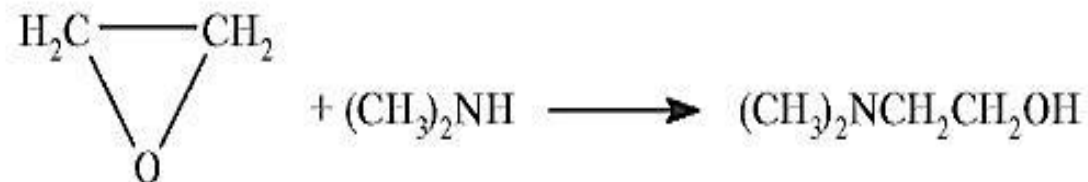
- Димедрол (дифенилдигидрамин гидрохлорид) относится к классу простых арилалифатических эфиров:



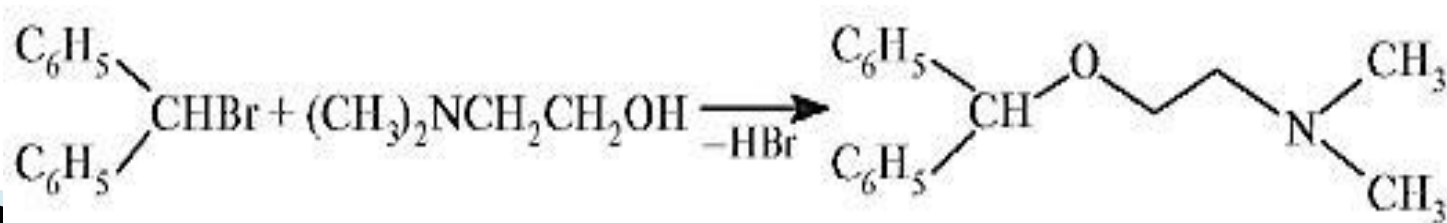
Его можно рассматривать как продукт этерификации ароматического спирта бензгидрола и алифатического спирта диметиламиноэтанола.

Получение

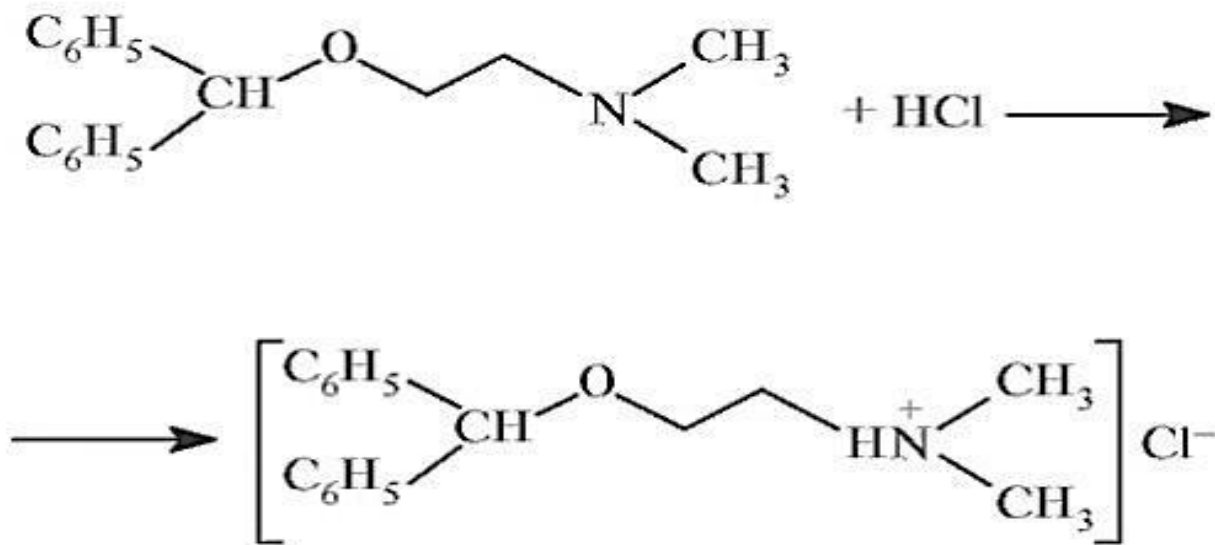
- Получение димедрола осуществляют нуклеофильным замещением брома в дифенилбромметане диметиламиноэтанолом, который синтезируют из этиленоксида и диметиламина:



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



- ▣ Образующееся основание переводят в соль, действуя хлороводородной кислотой:



Механизмы действия и биотрансформация

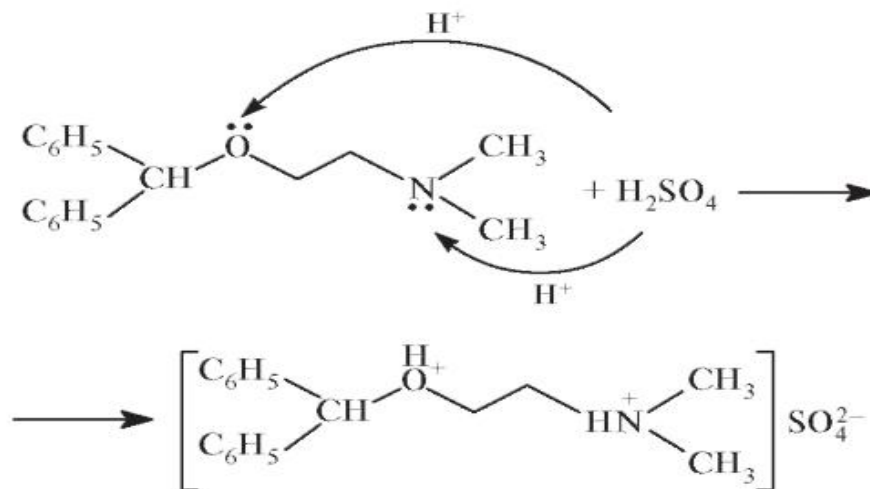
- ▣ Димедрол – блокатор гистаминных H_1 -рецепторов, обладает выраженной антигистаминной активностью, оказывает местноанестезирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру в результате непосредственного спазмолитического действия.

Контроль качества

Определение подлинности

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

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



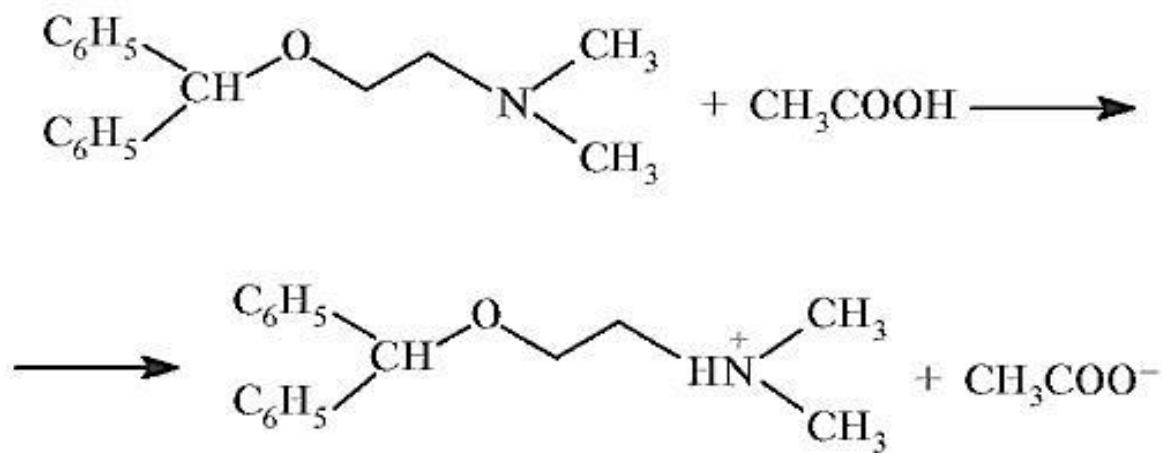
В дополнение к приведенным испытаниям подлинности определяют хлорид-ион по реакции с нитратом серебра.

Испытание на чистоту

- **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 **pH 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

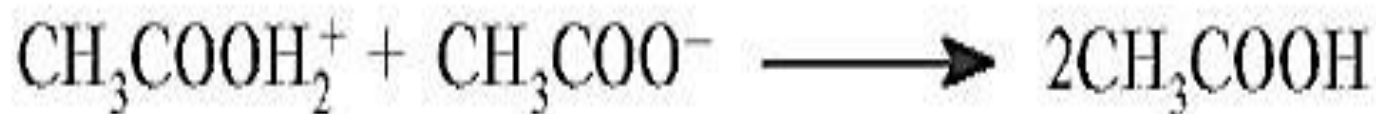
- Количественное определение проводят, растворяя точную навеску субстанции (около 0,4 г) в 50 мл смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (7:3). Титруют 0,1 моль/л раствором HClO_4 , определяя точку эквивалентности потенциометрическим методом.
- Димедрол в ледяной уксусной кислоте протонируется:



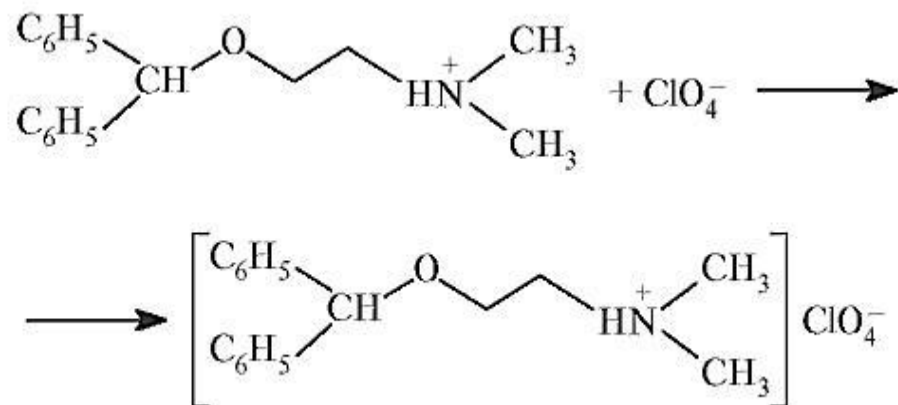
- В растворе титранта протекает реакция образования катиона ацетония:



- При титровании происходит регенерация растворителя:



- и об



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

- А) ацидиметрии
- Б) аргентометрии
- В) нитритометрии
- Г) комплексонометрии

Ответ: Б

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

- А) алкалиметрия
- Б) ацидиметрия
- В) броматометрия
- Г) перманганатометрия

Ответ: А

При определении подлинности дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) используют реакцию

- А) 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

- А) 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 кислотно-основного титрования. Опишите сущность метода. Укажите титрант.