**Додаток Б**

**Методичні рекомендації до лабораторного заняття «Синтез та ідентифікація бензойної кислоти»**

**Мета:** Сформувати вміння проводити синтез лікарських речовин – похідних карбонових кислот ароматичного ряду на прикладі синтезу бензойної кислоти та ідентифікацію одержаного лікарського засобу.

**Завдання:**

1. Провести розрахунок реагентів певної кількості для синтезу.
2. Провести синтез бензойної кислоти.
3. Виділити, очистити та встановити вихід бензойної кислоти.
4. Провести ідентифікацію бензойної кислоти.

**Завдання для самостійної роботи:**

1. Здійснити розрахунок необхідної кількості речовин для проведення синтезу за вказаним виходом сполуки.
2. Засвоїти методику проведення синтезу бензойної кислоти.
3. Засвоїти механізм окисно-відновних реакцій.
4. Засвоїти методику проведення ідентифікації бензойної кислоти.
5. Засвоїти застосування бензойної кислоти і особливості зберігання.
6. Повторити правила техніки безпеки при роботі з реактивами.

**Варіанти завдань для синтезу:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Варіант** | **Кількість бензойної кислоти, г** |
| 1 | 4 |
| 2 | 6 |
| 3 | 10 |
| 4 | 8 |
| 5 | 3 |

**Література:**

1. Алексєєв В.В. Практикум з органічного синтезу / В.В. Алексєєв. – К.: Вища школа. – 1970. – С. 167-168.
2. Володина Г.Б. Лабораторный практикум по органической химии / Г.Б. Володина, И.В. Якунина. – Тамбов: Изд-во Тамб. Гос. Техн. Ун-та. – 2004. – С. 30-33.
3. Данилин А.А. Лабораторный практикум по органической химии: Учебное пособие / А.А. Данилин, Г.Ф. Названова. – Cамара: Изд-во Самарский универси-тет. – 2003. – С. 18-20.
4. Безуглий П. О. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. ІІІ-ІV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
5. Максютина Н. П. Методы идентификации фармацевтических препаратов / Н. П. Максютина, Ф. Е. Каган. – К.: Здоров’я, 1978. – 240 с.

**Обладнання та реактиви:**

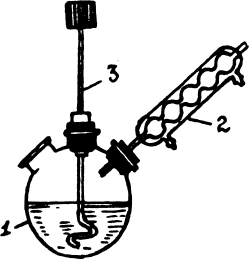
толуен, дистильована вода, калій перманганат, концентрована хлоридна кислота [*w* (HCl) = 37-40 %], розчин ферум(ІІІ) хлориду [*w* (FeCl3) = 1 %], етиловий спирт [*w* (C2Н5OH) = 96 %],натрій гідроксид, розчин нітратної кислоти [С(НNO3) = 2 моль/дм3], розчин аргентум нітрату, водний розчин амоніаку (або розчин (NH4)2CO3 [*w*((NH4)2CO3)= 12 %], тришійкова колба (V = 500 см3), механічна мішалка, циліндр (V = 100 см3), водяна баня, термометр, воронка Бюхнера, колба Бунзена, фільтрувальний папір, стакан, колба конічна, зворотній повітряний холодильник, центрифуга.

**ХІД РОБОТИ**

1. **Синтез бензойної кислоти**



У тришійкову колбу (V = 500 см3), із зворотним холодильником і мішалкою (мал. 1) помістити суміш толуену об’ємом 5,5 см3 (або масою 4,6 г) і дистильованої води об’ємом 300 см3. Суміш нагріти (на водяній бані) до 95 °С (термометр у бані). При доброму перемішуванні до суміші невеликими порціями протягом 1 години (приблизно масою по 3-4 г) додати розтертого на порошок калій перманганату масою 16 г (після кожного додавання отвір закривати пробкою). Реакційну суміш при безперервному перемішуванні кип’ятити протягом 4-5 годин до зникнення фіолетового забарвлення. Отриманий гарячий розчин фільтрувати за допомогою лійки Бюхнера, після осад манган(ІV) оксид, що залишається на фільтрі, промити 2 рази невеликими об’ємами (до 20 см3) гарячої води. До фільтрату (розчин калію бензоату) добавити концентровану хлоридну кислоту об’ємом 5 см3, і дати йому повільно охолонути. Отриманий осад бензойної кислоти, що випала з розчину, відфільтрувати за допомогою лійки Бюхнера, після висушити на повітрі або помістити у сушільну піч і сушити при температурі 80-90 °C. Вихід 83,3 %.



Мал.1. Прилад для одержання бензойної кислоти:

1- трішійкова колба;

*2-* кульковий холодильник;

3- механічна мішалка.

1. **Очищення бензойної кислоти** (проведення перекристалізації)

а) розчинник – вода: розчинити у киплячій воді об’ємом 12 см3;

б) розчинник – спирт: помістити у пробірку бензойну кислоту масою 1 г розчинити у розчині спирту об’ємом 0,7 см3 [*w* (C2Н5OH) = 96%].

Зважити отриману суміш, визначити температуру плавлення. Після помістити суміш у конічну колбу (V = 250 см3), додати 1-2 кип’ятильники. Прилити у колбу розчинник таким чином, щоб він тільки покрив суміш. Нагріти до кипіння. Якщо при кипінні розчину речовина розчиняється неповністю, додати невеликими порціями розчинник до розчинення суміші (обережно: спочатку треба охолодити розчин!). Приготувати прилад для гарячого фільтрування. Отриманий осад відфільтрувати за допомогою воронки Бюхнера і колби Бюнзена, після промити кристали невеликою кількістю розчинника. Отримані кристали висушити на повітрі. Зважити перекристалізову речовину.

1. **Проведення реакції ідентифікації**

а) визначення температури плавлення;

б) реакція з ферум(ІІІ) хлоридом:



Помістити у пробірку бензойну кислоту масою 1-2 г додати натрій гідроксид до утворення нейтрального середовища. Краплями додати розчин ферум(ІІІ) хлориду [*w* (FeCl3)= 1 %]. Cпостерігати утворення жовто-рожевого осаду основного феруму(ІІІ) бензоату.

в) реакція з арґентум нітратом (нефармакопейна реакція):

До 1-2 крапель розчину бензойної кислоти додати 2-3 краплі нітратної кислоти (С (НNO3) = 2 моль/дм3) і 1-2 краплі AgNO3. Спостерігати появу білого осаду, розчинити у водному розчині NH3 або у розчині (NH4)2CO3 [*w* ((NH4)2CO3)= 12 %]. Після додати розчин НNO3. Спостерігати випадання осаду, що свідчить про наявність йонів Сl–.

**Методичні рекомендації до лабораторного заняття «Синтез та ідентифікація натрію бензоату»**

**Тема:** Синтез та ідентифікація натрію бензоату.

**Мета:** Сформувати вміння проводити синтез лікарських речовин – похідних карбонових кислот ароматичного ряду на прикладі синтезу натрію бензоату та ідентифікацію одержаного лікарського засобу.

**Завдання:**

1. Провести розрахунок реагентів певної кількості для синтезу.
2. Провести синтез натрію бензоату.
3. Виділити, очистити та встановити вихід натрію бензоату.
4. Провести ідентифікацію натрію бензоату.

**Завдання для самостійної роботи:**

1. Здійснити розрахунок необхідної кількості речовин для проведення синтезу за вказаним виходом сполуки.
2. Засвоїти методику проведення синтезу.
3. Охарактеризувати методи кількісного визначення препаратів.
4. Засвоїти методику проведення ідентифікації натрію бензоату.
5. Засвоїти застосування натрію бензоату і особливості зберігання.
6. Повторити правила техніки безпеки при роботі з реактивами.

**Варіанти завдань для синтезу:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Варіант** | **Кількість натрію бензоату, г** |
| 1 | 4 |
| 2 | 5 |
| 3 | 7 |
| 4 | 8 |
| 5 | 3 |

**Література:**

1. Алексєєв В.В. Практикум з органічного синтезу / В.В. Алексєєв. – К.: Вища школа. – 1970. – С. 167-168.
2. Володина Г.Б. Лабораторный практикум по органической химии / Г.Б. Володина, И.В. Якунина. – Тамбов: Изд-во Тамб. Гос. Техн. Ун-та. – 2004. – С. 30-33.
3. Данилин А.А. Лабораторный практикум по органической химии: Учебное пособие / А.А. Данилин, Г.Ф. Названова. – Cамара: Изд-во Самарский универси-тет. – 2003. – С. 18-20.
4. Безуглий П. О. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. ІІІ-ІV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
5. Максютина Н. П. Методы идентификации фармацевтических препаратов / Н. П. Максютина, Ф.Е. Каган. – К.: Здоров’я, 1978. – 240 с.

**Обладнання та реактиви:**

бензойна кислота, натрій гідрогенкарбонат, розчин ферум(ІІІ) хлориду [*w* (FeCl3) = 1 %], розчин етеру, змішаний індикатор (розчин метилового оранжевого і метиленового синього), розчин хлоридної кислоти (С(НСl) = 0,1 моль/дм3), лакмусовий папірець, дистильована вода, випарювальна чашка (V = 20 см3), мірний пальчик (V = 10 см3), пробірки, скляна паличка, лакмусовий папірець, водяна баня, термометр, сушильна шафа.

**ХІД РОБОТИ**

1. **Синтез натрію бензоата**

У випарювальну чашку (V = 20 см3) внести бензойну кислоту масою 4,88 г і натрій гідрогенкарбонат масою 3,36 г, додати невелику кількість дистильованої води (V = 10 см3), утворену кашицю перемішати скляною паличкою і залишити на 10 хв. Коли виділиться велика частина карбонатної кислоти (середовище повинне бути кисле), для перевірки середовища невелику кількість препарату розчинити в пробірці з водою, злегка підігріти до повного видалення карбонатної кислоти і перевірити

синім лакмусовим папірцем. Якщо середовище лужне додати бензойної кислоти до слабкокислої реакції. Суміш перемішувати при температурі 50-60 °С на водяній бані до повного випаровування рідини. Отриманий залишок помістити у сушильну піч і сушити при температурі не вище 80 °С. Вихід 80 %.

1. **Проведення реакцій ідентифікації**

а) Na+: мідну дротину змочити в досліджений розчин і внести в полум’я. Спостерігати забарвлення полум’я у жовтий колір.

б) Бензоат-іон: помістити у пробірку 2-3 краплі розчину натрію бензоату додати дистильовану воду об’ємом 1 см3 і 1-2 каплі розчину ферум(ІІІ) хлориду. Спостерігати утворення жовто-розового осаду.

**2. Дослідження на чистоту**

Наважку препарату масою 2 г розчинити у воді об’ємом 6 см3. До отриманого розчину додати 8-10 см3 етеру, 2 краплі розчину метилового оранжевого, 1 каплю розчину метилового синього. Отриманий розчин відтитрувати розчином хлоридної кислоти (С(НСl)=0,1 моль/дм3). Спостерігати утворення синьо-фіолетового забарвлення водного шару.

**Методичні рекомендації до лабораторного заняття «Синтез та ідентифікація натрію саліцилату»**

**Тема:** Синтез та ідентифікація натрію саліцилату.

**Мета:** Сформувати вміння проводити синтез лікарських речовин – похідних карбонових кислот ароматичного ряду на прикладі синтезу натрію саліцилату та ідентифікацію одержаного лікарського засобу.

**Завдання:**

1. Провести розрахунок реагентів певної кількості для синтезу.
2. Провести синтез натрію саліцилату.
3. Виділити, очистити та встановити вихід натрію саліцилату.
4. Провести ідентифікацію натрію саліцилати.

**Завдання для самостійної роботи:**

1. Здійснити розрахунок необхідної кількості речовин для проведення синтезу за вказаним виходом сполуки.
2. Засвоїти методику проведення синтезу натрію саліцилату.
3. Охарактеризувати методи кількісного визначення препарату.
4. Засвоїти методику проведення ідентифікації натрію саліцилату.
5. Засвоїти застосування натрію саліцилату і особливості зберігання.
6. Повторити правила техніки безпеки при роботі з реактивами.

**Варіанти завдань для синтезу:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Варіант** | **Кількість натрію саліцилату, г** |
| 1 | 3 |
| 2 | 4,5 |
| 3 | 5 |
| 4 | 2 |
| 5 | 3,5 |

**Література:**

1. Алексєєв В.В. Практикум з органічного синтезу / В.В. Алексєєв. – К.: Вища школа. – 1970. – С. 167-168.
2. Володина Г.Б. Лабораторный практикум по органической химии / Г.Б. Володина, И.В. Якунина. – Тамбов: Изд-во Тамб. Гос. Техн. Ун-та. – 2004. – С. 30-33.
3. Безуглий П. О. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. ІІІ-ІV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
4. Максютина Н. П. Методы идентификации фармацевтических препаратов / Н. П. Максютина, Ф.Е. Каган. – К.: Здоров’я, 1978. – 240 с.

**Обладнання та реактиви:**

саліцилова кислота, натрій гідрогенкарбонат, дистильована вода, розчин ферум(ІІІ) хлориду [*w* (FeCl3) = 1 %], лакмусовий папірець, пробірки,

скляна паличка, водяна баня, термометр, конічна колба (V = 100 см3), зворотній холодильник, фільтрувальний папір, лакмусовий папір, колба (V = 250 см3), воронка, фарфорова чашка.

**ХІД РОБОТИ**

1. **Синтез натрію саліцилату**

У випарювальну чашку внести саліцилову кислоту масою 5,54 г і натрій гідрокарбонат масою 3,36 г, додати невелику кількість води (V = 10 см3); утворену кашицю перемішати скляною паличкою і залишити на 10 хв. Коли виділиться велика частина карбонатної кислоти (середовище слабкокисле), для перевірки середовища невелику кількість препарату розчинити в пробірці з водою, злегка підігріти до повного видалення карбонатної кислоти і перевірити синім лакмусовим папірцем. Якщо середовище лужне додати саліцилової кислоти до слабкокислої реакції. Суміш нагріти на водяній бані підтримуючи температуру 50-60 °С до отримання сухого залишку (при температурі вище 60 °С препарат темніє). Отриманий залишок перекристалізувати гарячим спиртом, для цього отриманий натрій саліцилат внести у суху конічну колбу (V = 250 см3), додати розчин етилового спирту [*w* (C2Н5OH) = 96%] об’ємом 10-15 см3 і кип’ятити з зворотнім холодильником на водяній бані, поступово додати спирт об’ємом по 1 см3 через холодильник до розчинення препарату (натрій саліцилат масою 1 г розчиняється в етиловому спирті [*w* (C2Н5OH) = 96%] об’ємом 5 см3). Отриманий гарячий розчин фільтрувати через складчастий фільтр, попередньо змочений розчинником і вставити у воронку з коротко обрізаною відвідною трубкою. Воронку заздалегідь нагріти у воронці для гарячого фільтрування. Перекристалізований препарат помістити у сушильну піч і сушити при температурі 35-40 °С. Вихід не вище 70 %.

1. **Проведення реакцій ідентифікації**

а) Йони Na+: мідну дротину змочити в досліджений розчин і внести в полум’я. Спостерігати забарвлення полум’я в жовтий колір.

б) Саліцилат-іон: До 2-3 крапель розчину додати дистильованої води об’ємом 1 см3 і 1-2 каплі розчину ферум(ІІІ) хлориду [*w* (FeCl3) = 1%]. Спостерігати утворення жовто-розового осаду.

**3. Проведення кількісного аналізу натрію саліцилату**

В колбу з притертою пробкою (V = 250 см3), помістити наважку препарату масою 1,5 г (точна наважка) розчинити у воді об’ємом 20см3, додати етер об’ємом 45 см3, 3-4 краплі змішаного індикатора (розчин метилового оранжевого об’ємом 1 см3 і розчин метиленового синього об’ємом 1 см3). Отриманий розчин відтитрувати розчином хлоридної кислоти (С(НСl) = 0,5 моль/дм3). Спостерігати утворення фіолетового забарвлення водного шару. Наприкінці титрування вміст колби добре струсити. 1 см3 розчину хлоридної кислоти (C (HCl) = 0,5 моль/ дм3) відповідає 0,07205 г C7Н5NaO3 (натрію саліцилату), якого в препараті повинно бути не менше 99,5 %.

**Методичні рекомендації до лабораторного заняття «Синтез та ідентифікація ацетилсаліцилової кислоти»**

**Тема:** Синтез та ідентифікація ацетилсаліцилової кислоти.

**Мета:** Сформувати вміння проводити синтез лікарських речовин – похідних карбонових кислот ароматичного ряду на прикладі синтезу ацетилсаліцилової кислоти та ідентифікацію одержаного лікарського засобу.

**Завдання:**

1. Провести розрахунок реагентів певної кількості для синтезу.
2. Провести синтез ацетилсаліцилової кислоти.
3. Виділити, очистити та встановити вихід кислоти.
4. Провести ідентифікацію ацетилсаліцилової кислоти.

**Завдання для самостійної роботи:**

1. Здійснити розрахунок необхідної кількості речовин для проведення синтезу за вказаним виходом сполуки.
2. Засвоїти методику проведення синтезу ацетилсаліцилової кислоти.
3. Охарактеризувати методи кількісного визначення препарату.
4. Засвоїти методику проведення ідентифікації .
5. Засвоїти застосування і особливості зберігання.
6. Повторити правила техніки безпеки при роботі з реактивами.

**Варіанти завдань для синтезу:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Варіант** | **Кількість натрію саліцилату, г** |
| 1 | 3 |
| 2 | 4,5 |
| 3 | 5 |
| 4 | 2 |
| 5 | 3,5 |

**Література:**

1. Алексєєв В.В. Практикум з органічного синтезу / В.В. Алексєєв. –К.: Вища школа. – 1970. – С. 167-168.
2. Володина Г.Б. Лабораторный практикум по органической химии / Г.Б. Володина, И.В. Якунина. – Тамбов: Изд-во Тамб. Гос. Техн. Ун-та. – 2004. – С. 30-33.
3. Безуглий П. О. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. ІІІ-ІV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
4. Максютина Н. П. Методы идентификации фармацевтических препаратов / Н. П. Максютина, Ф.Е. Каган. – К.: Здоров’я, 1978. – 240 с.

**Обладнання та реактиви:**

саліцилова кислота, оцтовий ангідрид, розчин бензену, кальцію гідроксид, розчин  нітробензальдегіду, розчин хлоридної кислоти

(С (НСl) = 0,1 моль/дм3), натрій гідроксид (С (NaOH) = 0,5 моль/дм3), дистильована вода, сульфатна кислота (*w* (H2SO4)= 10%) , етиловий спирт етиловий спирт [*w* (C2Н5OH) = 96%], змішаний індикатор (розчин метилового оранжевого і метиленового синього), розчин хлоридної кислоти (С(НСl) = 0,5 моль/дм3), фенолфталеїн, розчин ферум(ІІІ) хлориду [*w* (FeCl3) = 1 %], водяна баня, термометр, воронка Бюхнера, колба Бунзена, фільтрувальний папір, стакан, колба конічна (V = 250 см3), зворотній повітряний холодильник.

**ХІД РОБОТИ**

1. **Синтез ацетилсаліцилової кислоти**

У конічну колбу (V = 250 см3), оснащену зворотнім холодильником, помістити саліцилову кислоту масою 4 г, розчин оцтового ангідрилу об’ємом 6 см3, додати розчин бензену об’ємом 14 см3. Реакційну суміш нагріти на водяній бані протягом 1 години, підтримуючи слабке кипіння. Отриманий розчин відфільтрувати за допомогою воронки Бюхнера, промити невеликою кількістю розчину бензену. Отриманий препарат спочатку висушити на повітрі до зникнення запаху оцтової кислоти, після помістити у сушильну піч і сушити при температурі 35-40 °С. Вихід 90 %.

1. **Проведення реакцій ідентифікації**

а) Помістити у пробірку точну наважку ацетилсаліцилової кислоти масою 0,1 гта  кальцію гідроксид масою 0,5 г. Суміш нагріти. Шматок фільтрувального паперу, просочений  розчином

нітробензальдегіду об’ємом 0,05 см3, витримувати над парами, що виділяються. Спостерігати поступове забарвлення паперу в  жовтувато-зелений або блакитнувато-зелений колір. Після папір змочити розчином хлоридної кислоти  (С(НСl) = 0,1 моль/дм3). Спостерігати забарвлення фільтрувального паперу в блакитний колір.

б) Помістити у пробірку точну наважку ацетилсаліцилової

кислоти масою 0,2 г та натрій гідроксид (С(NaOH) = 0,5 моль/дм3) об’ємом 4 см3. Кип’ятити протягом 3 хв., охолодити, після додати розчин розведеної сульфатної кислоти [*w* (H2SO4)= 10%] об’ємом 5 см3. Спостерігати утворення кристалічного осаду саліцилової кислоти. До одержаного осаду масою 20 мг додати дистильованої води об’ємом 10 см3. Нагрівати до повного розчинення осаду. Після охолодити. Відібрати 1 см3 утвореного розчину, додати розчин ферум(ІІІ) хлориду об’ємом 0,5 см3. Спостерігати утворення фіолетового забарвлення, яке не зникає при додаванні оцтової кислоти об’ємом 0,1 см3.

**3. Проведення кількісного аналізу ацетилсаліцилової кислоти:**

В колбу з притертою пробкою (V = 250 см3), помістити наважку препарату масою 1 г (точна наважка) розчинити у етиловому спирті [*w* (C2Н5OH) = 96%] об’ємом 10см3, додати розчин натрій гідроксиду (С(NaOH) = 0,5 моль/дм3) об’ємом 50 см3, 3-4 краплі змішаного індикатора (розчин метилового оранжевого об’ємом 1 см3 і розчин метиленового синього об’ємом 1 см3). Колбу закрити і витримати протягом 1 год. Отриманий розчин відтитрувати розчином хлоридної кислоти (С(НСl) = 0,5 моль/дм3), використовуючи індикатор фенолфталеїн об’ємом 0,2 см3. Паралельно провести контрольний дослід. Розчину натрій гідроксид (С (NaOH) = 0,5 моль/дм3) об’ємом 1 см3 відповідає маса ацетилсаліцилової кислоти, яка становить 45,04 мг.