



Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας
Εργαστήριο Φαρμ. Ανάλυσης

Φαρμακευτική Ανάλυση Ι

4^ο Έτος

Μη υδατικές ογκομετρήσεις εξουδετέρωσης
(Εφαρμογές)

Ι. Ντότσικας

Ογκομετρήσεις οξέων



Ουσίες-πρωτονιοδότες που δεν μπορούν να ογκομετρηθούν με υδατικές ογκομετρήσεις γιατί:

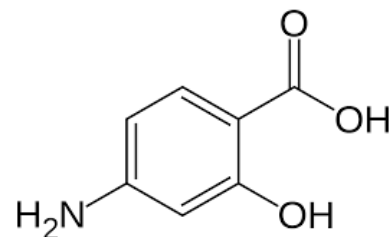
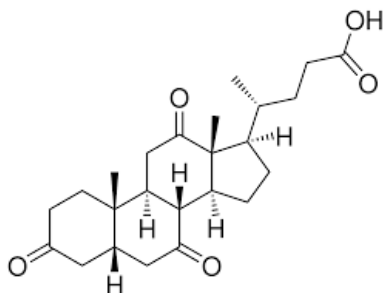
-αδιάλυτες στο νερό

-πολύ μικρή σταθερά διάστασης στο νερό

1. Καρβοξυλικά οξέα

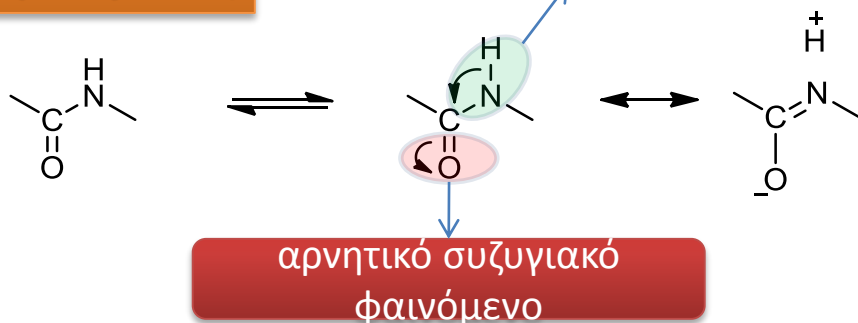
-Συνήθως η σταθερά διάστασή τους στο νερό επιτρέπει την υδατική υδρόλυσή τους μετά από προδιάλυση σε αιθανόλη

-Εξαίρεση: δεϋδροχολικό οξύ, π-αμινοσαλικυλικό οξύ (PAS)



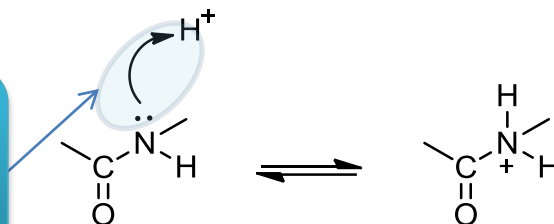
2. Ιμίδια - ουρεΐδια – σουλφοναμίδια

όξινες
ιδιότητες
αμιδομάδας

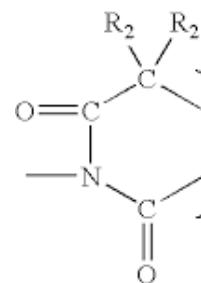
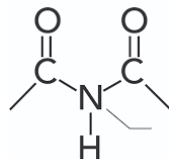


βασικές
ιδιότητες
αμιδομάδας

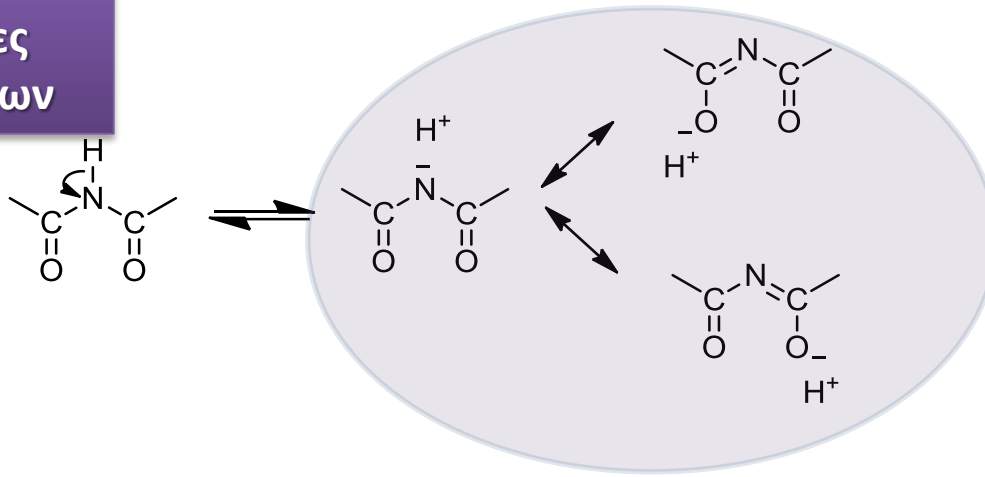
ασύζευκτο
ζεύγος e →
βάση κατά
Lewis



-Η καρβοξαμιδική ομάδα στα πρωτοταγή και δευτεροταγή **αμίδια** εμφανίζει ιδιότητες αμφολύτη
-Όταν εισαχθεί και άλλο καρβονύλιο στο αμιδικό άζωτο, τότε υπερिशύουν οι όξινες ιδιότητες.....ΙΜΙΔΙΑ &..... ΟΥΡΕΪΔΙΑ



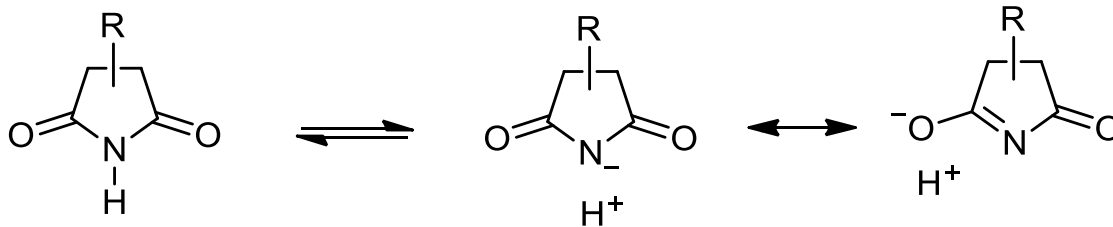
όξινες ιδιότητες ουρεϊδίων



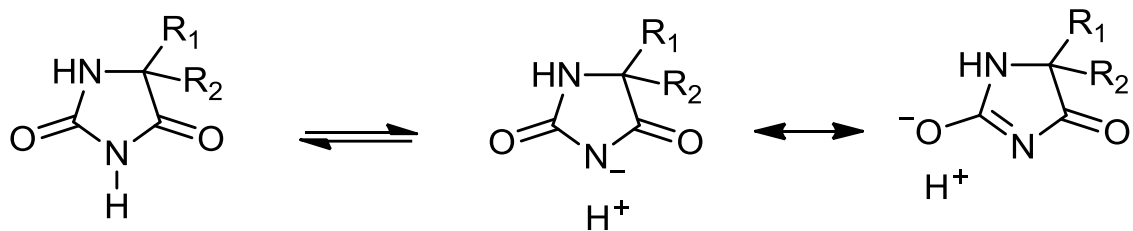
περισσότερες δομές
συντονισμού
→ σταθεροποιείται το
ανιόν
→ αυξάνεται η οξύτητα

-Στις προηγούμενες κατηγορίες ανήκουν:

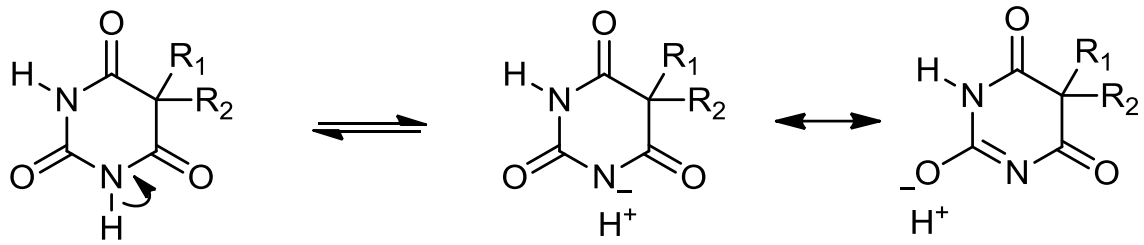
A) ηλεκτριμίδια



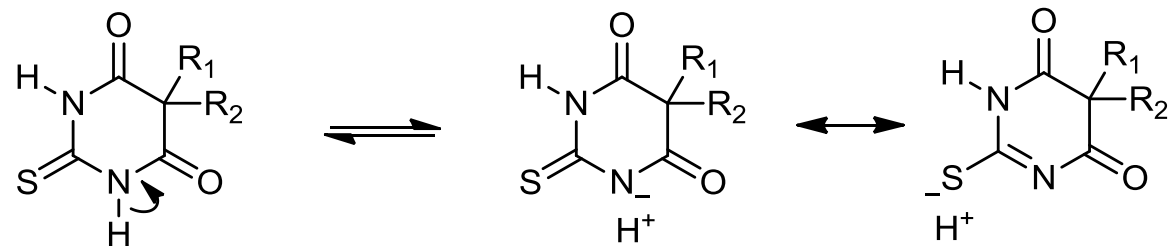
Β) υδαντοΐνες



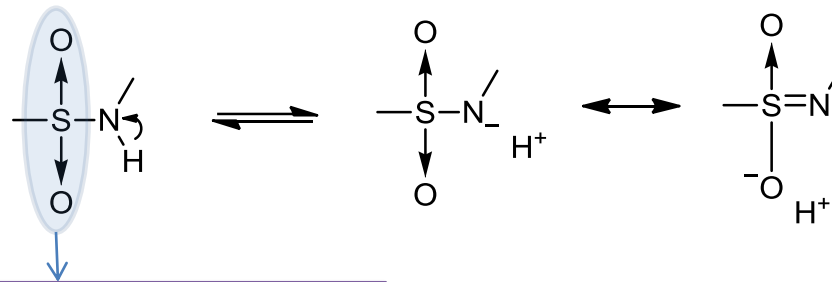
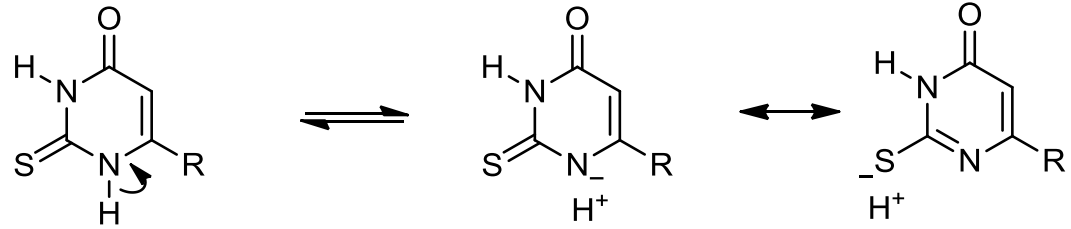
Γ) βαρβιτουρικά



Δ) 2-θειοβαρβιτουρικά



E) παράγωγα της 2-θειουρακίλης

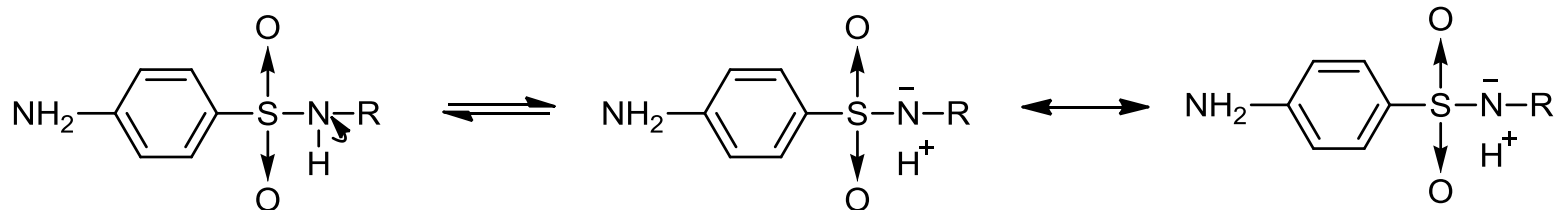


Η σουλφονυλομάδα είναι ισχυρότερος ηλεκτρονιοδέκτης από την καρβονυλομάδα

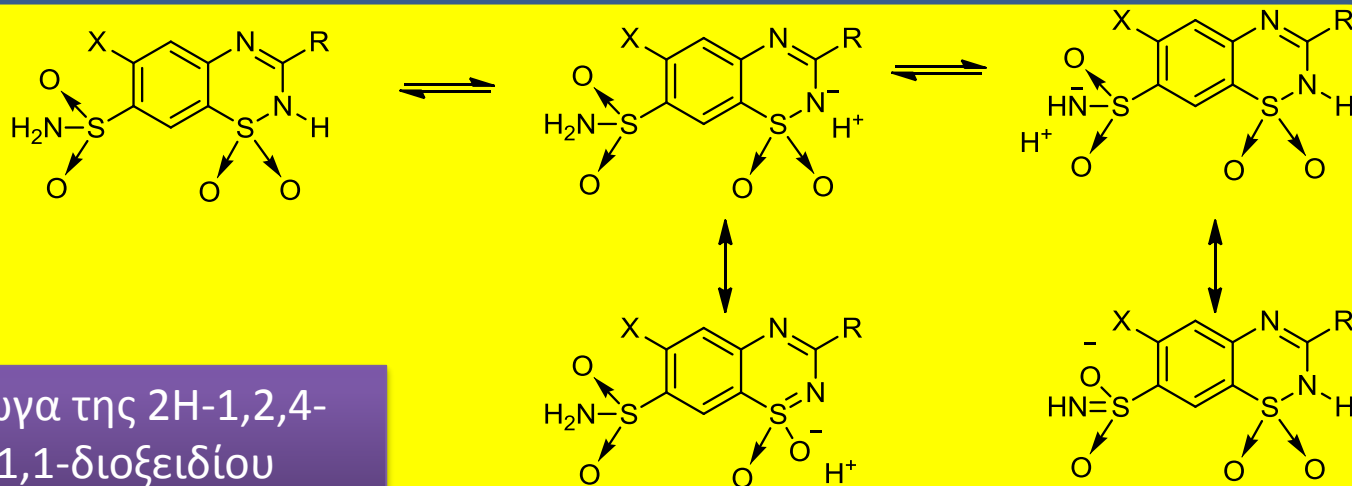
Τα σουλφονουμιδικά παράγωγα είναι περισσότερο όξινα από τα αμίδια

μπορούν να ογκομετρηθούν ως οξέα σε μη υδατικούς διαλύτες

Αντιμικροβιακά σουλφοναμίδια (N¹-υποκατεστημένα σουλφονουλαμίδια)

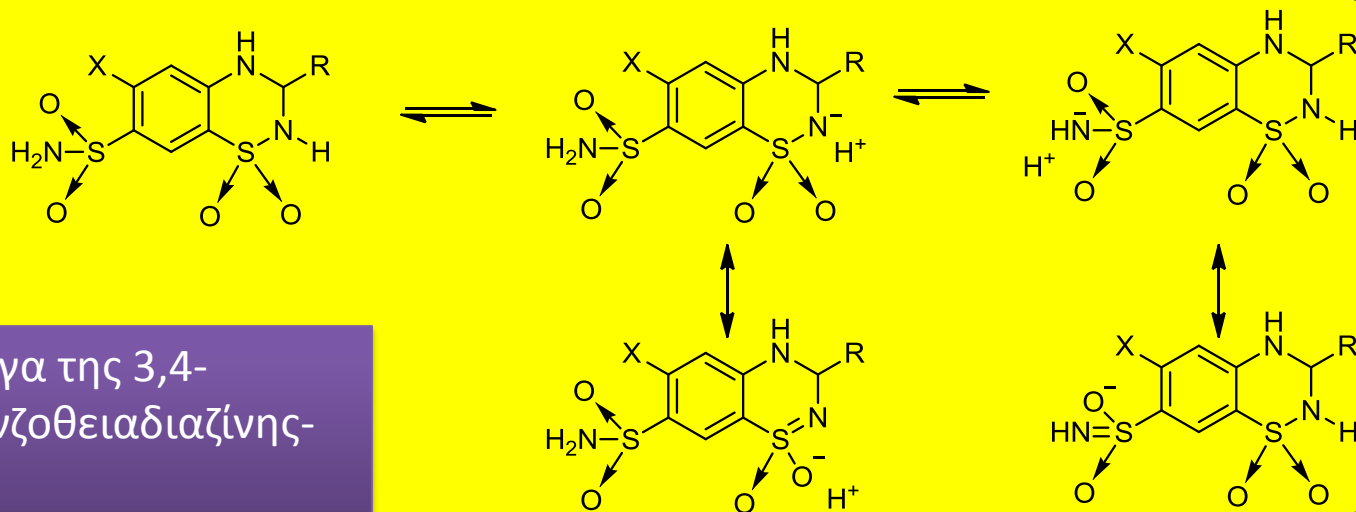


Θειαζίδια



Διουρητικά παράγωγα της 2H-1,2,4-βενζοθειαδιαζίνης-1,1-διοξειδίου

Υδροθειαζίδια



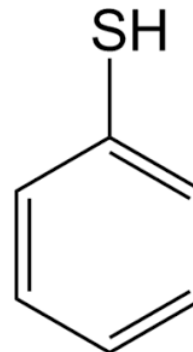
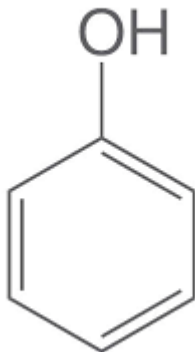
Διουρητικά παράγωγα της 3,4-διϋδρο-2H-1,2,4-βενζοθειαδιαζίνης-1,1-διοξειδίου

3. Φαινόλες και θειοφαινόλες

Το φαινολικό υδροξύλιο και το φαινολικό σουλφυδρύλιο παρουσιάζουν περιορισμένη οξύτητα



Μη υδατική ογκομέτρηση εξουδετέρωσης



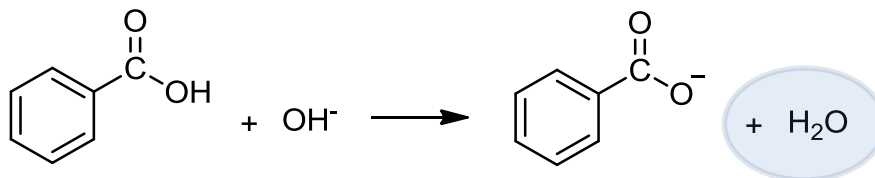
Ογκομετρικά διαλύματα για ογκομετρήσεις οξέων

-Πολύ ισχυρές βάσεις, ισχυρότερες από KOH, NaOH σε νερό

KOH σε MeOH

παρασκευάζεται με διάλυση KOH σε άνυδρη MeOH

Τιτλοδότηση



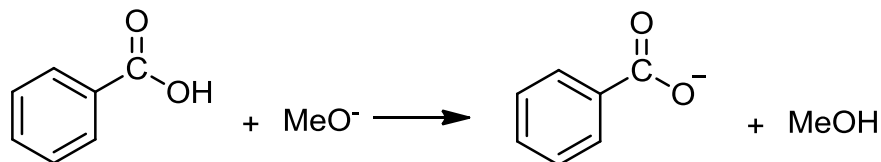
Μειονέκτημα: το σχηματιζόμενο H_2O περιορίζει την ευαισθησία της ογκομέτρησης

Μεθοξυλικά αλκάλια (K, Na ή Li) σε μεθανόλη – βενζόλιο

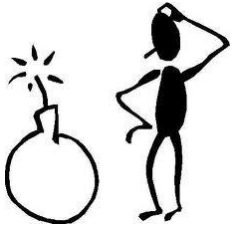
παρασκευάζονται με διάλυση μεταλλικού K, Na ή Li σε MeOH/βενζόλιο και αραίωση με βενζόλιο



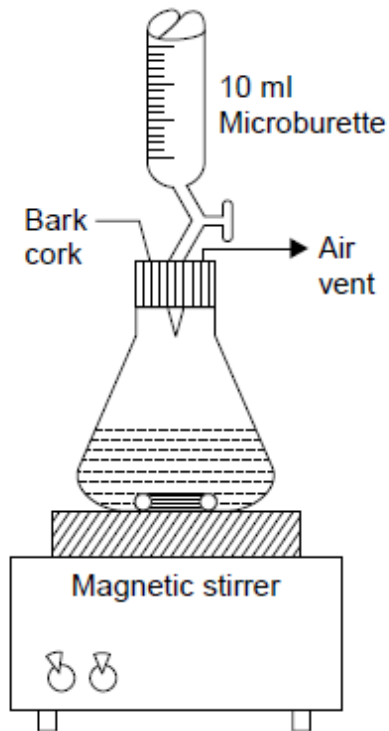
Τιτλοδότηση
(σε DMF)



Μειονέκτημα: MeOK και MeONa σχηματίζουν ζελατινώδη ιζήματα
MeOLi δεν σχηματίζει



Πρόβλημα: Δεν μπορεί να διατηρηθεί (ακόμη και για λίγο) ο **τίτλος** του ογκομετρικού διαλύματος. Το νατριομεθοξείδιο σε επαφή με τον **αέρα** (H_2O , CO_2) μετατρέπεται σε NaOH και Na_2CO_3 . **ΔΕΝ ΜΠΟΡΕΙ** να προστεθεί σε απλή προχοΐδα.



-Χρησιμοποιώ ειδικά κλειστά συστήματα, όπου η προχοΐδα λειτουργεί και ως αντλία και έτσι δεν υπάρχει επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα.

- Κάνω λευκό προσδιορισμό

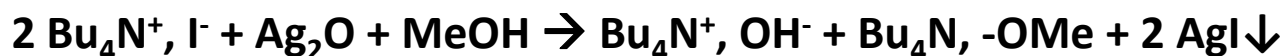
Ογκομετρικά διαλύματα για ογκομετρήσεις οξέων

Υδροξείδια τεταρτοταγούς αμμωνίου
Υδροξείδιο του
τεταρτοταγούς
βουτυλαμμωνίου

TBA

Διάλυμα σε MeOH-βενζόλιο ή ισοπροπανόλη
παρασκευάζεται

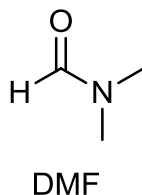
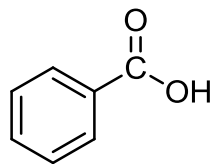
1. με επίδραση Ag_2O σε διάλυμα ιωδιούχου
τετραβουτυλαμμωνίου (MeOH), διήθηση AgI και
αραίωση με βενζόλιο



2. με προσθήκη KOH σε διάλυμα ιωδιούχου
τετραβουτυλαμμωνίου (ισοπροπανόλη),
διήθηση KI και αραίωση με ισοπροπανόλη

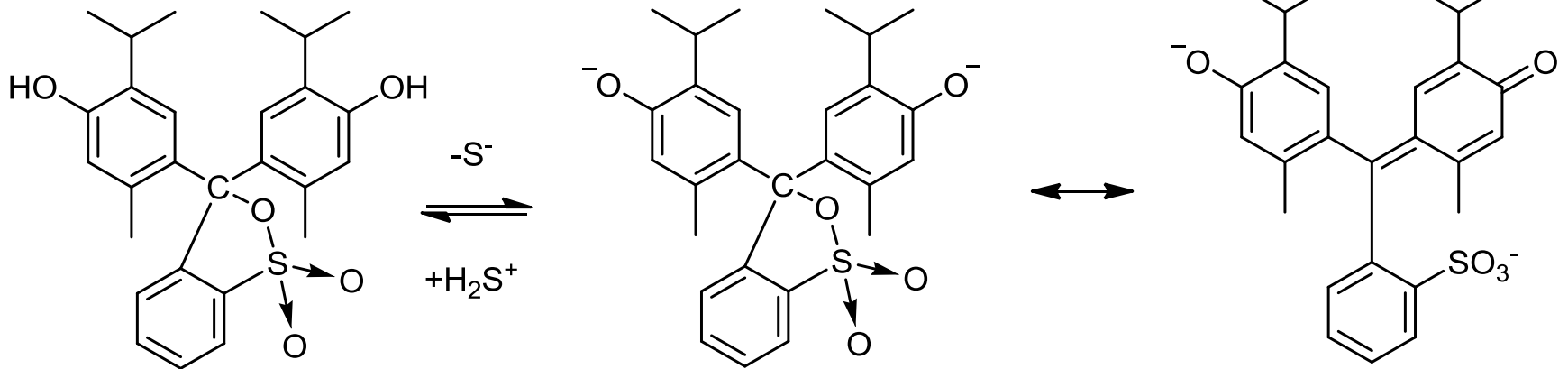


Τιτλοδότηση



Δείκτες

Κυανό της θυμόλης (MeOH ή DMF)

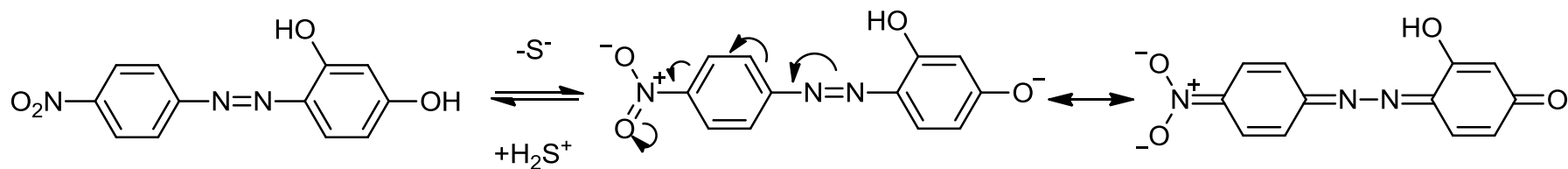


όξινη μορφή
κίτρινη

αλκαλική μορφή
κυανή

Δείκτες

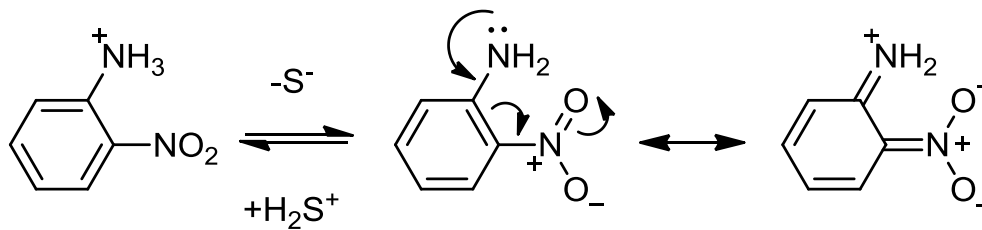
Αζωιώδες (βενζόλιο)



όξινη μορφή
ερυθρή

αλκαλική μορφή
κυανή

ο-νιτρανιλίνη



όξινη μορφή
κίτρινη

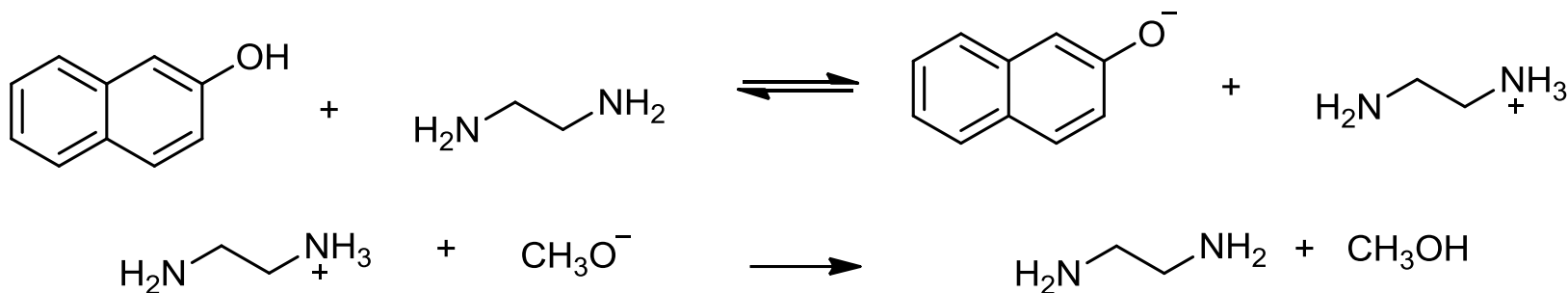
αλκαλική μορφή
πορτοκαλέρυθρη

Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις όξινων ενώσεων – Παραδείγματα

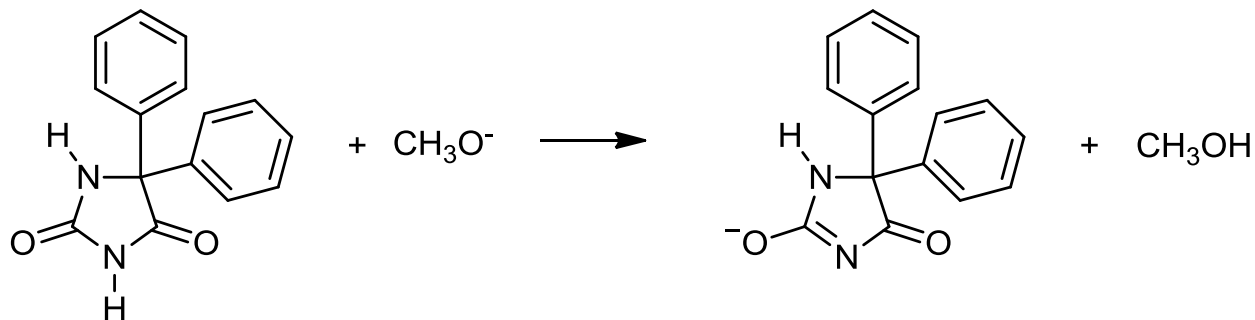
β-ναφθόλη:

ογκομέτρηση με μεθοξυλικό νάτριο 0,1 N σε αιθυλενοδιαμίνη (ο-νιτρανιλίνη)



φαινυντοΐνη:

ογκομέτρηση με μεθοξυλικό νάτριο 0,1 N σε DMF (αζωϊώδες)

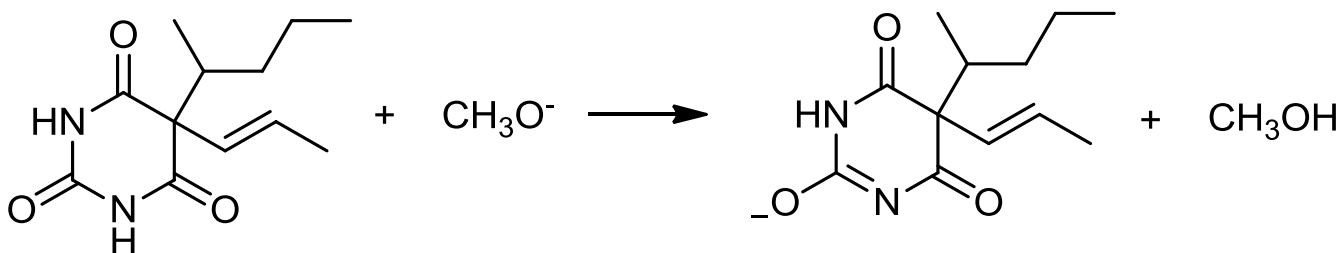


Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις όξινων ενώσεων – Παραδείγματα

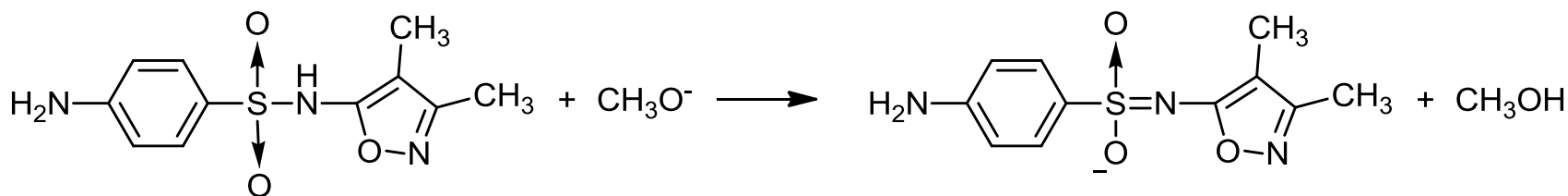
σεκοβαρβιτάλη:

ογκομέτρηση με μεθοξυλικό νάτριο 0,1 N σε DMF (κυανό της θυμόλης)



σουλφισοξαζόλη:

ογκομέτρηση με μεθοξυλικό λίθιο 0,1 N σε DMF (κυανό της θυμόλης)

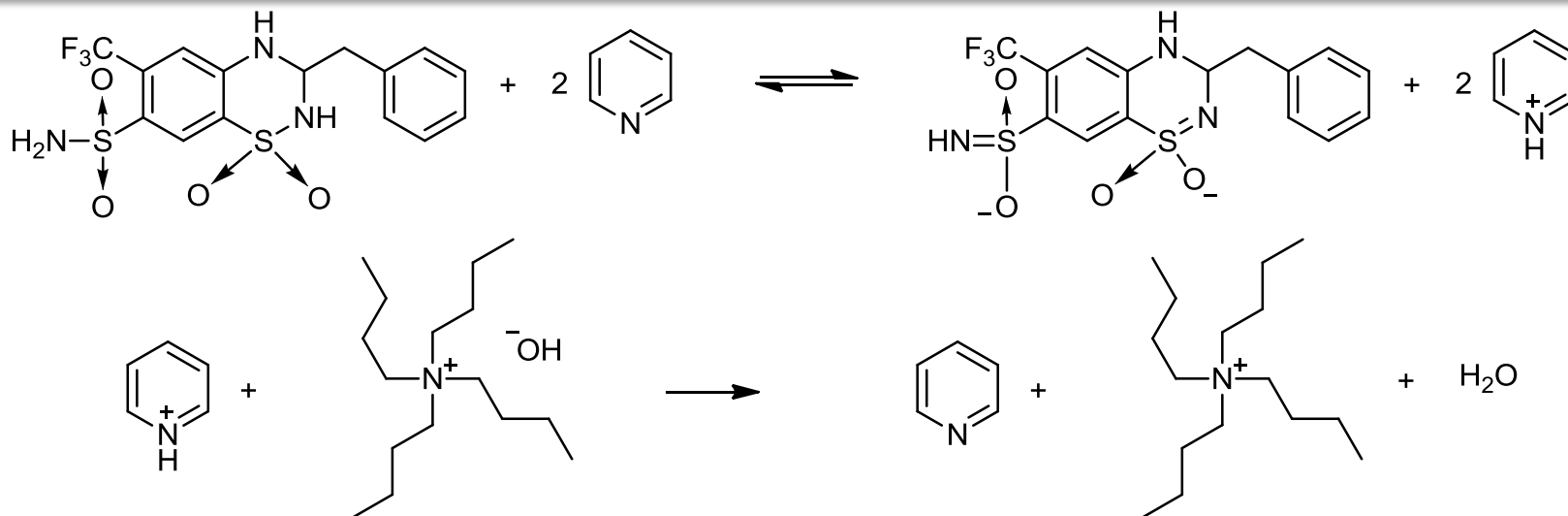


Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις όξινων ενώσεων – Παραδείγματα

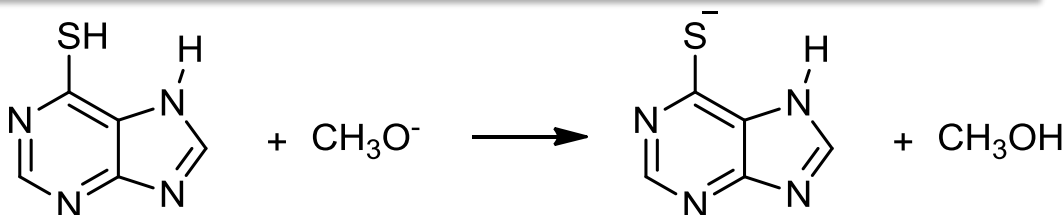
βενδροφλουαζίδη:

ογκομέτρηση με TBA 0,1 N σε πυριδίνη (ποτενσιομετρικά)



μερκαπτοπουρίνη:

ογκομέτρηση με μεθοξυλικό νάτριο 0,1 N σε DMF (κυανό της θυμόλης)



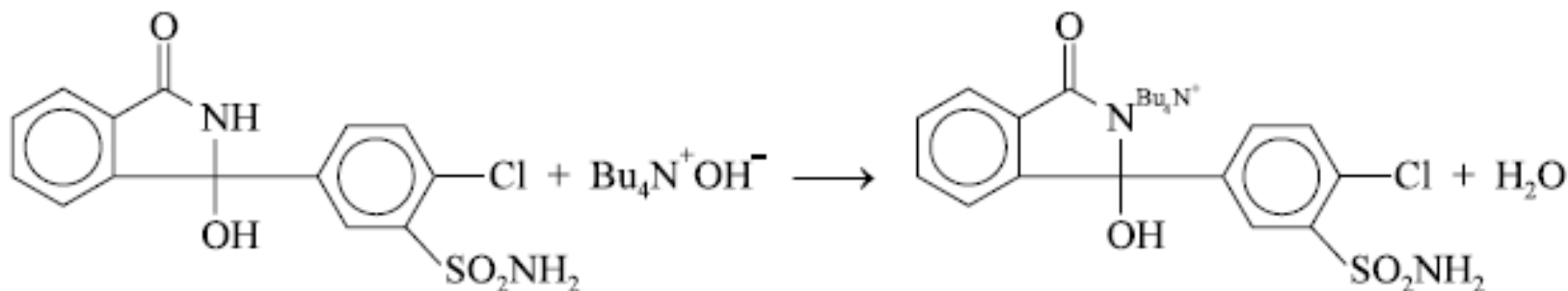
Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις όξινων ενώσεων – Παραδείγματα

χλωροθαλιδόνη:

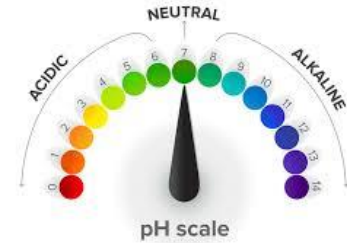
ογκομέτρηση με TBA 0,1 N σε DMF (κυανό της θυμόλης ή ποτενσιομετρικά)

Κάθε mL 0,1 N TBA είναι ισοδύναμο με 0,03388 g χλωροθαλιδόνης



SOS

Δεν ξεχνώ τους λευκούς προσδιορισμούς



Ογκομετρήσεις βάσεων

1. Ασθενείς οργανικές βάσεις

Αλειφατικές, ετεροκυκλικές, αρωματικές, ετεροαρωματικές αμίνες
 Εδώ υπάγονται οι περισσότερες οργανικές βάσεις

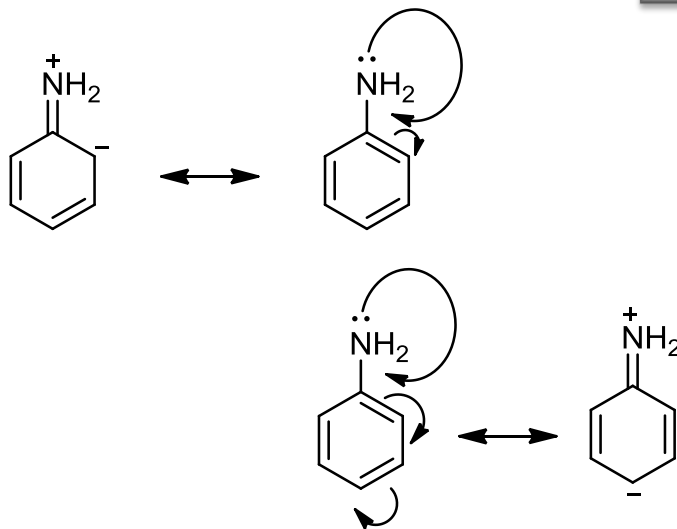
Αλειφατικές,
 ετεροκυκλικές



ετεροαρωματικές
 αμίνες



ετεροαρωματικές αμίνες
 με ηλεκτρονιοδέκτη σε ο
 ή π θέση



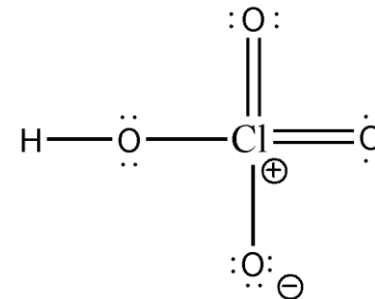
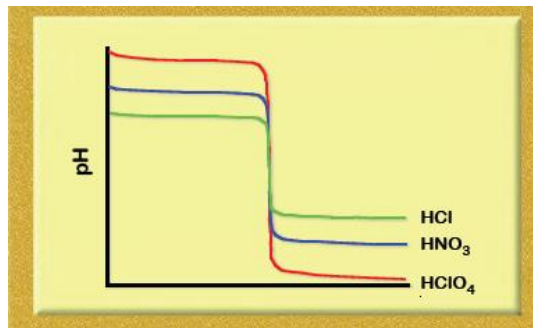
2. Αμίδια

Τα αμίδια παρουσιάζουν πολύ ασθενή βασικό χαρακτήρα

3. Άλατα οργανικών οξέων

Το ανιόν του οργανικού οξέος συμπεριφέρεται ως βάση (συζυγής βάση Ασθενούς οργανικού οξέος)

Σε αυτές τις κατηγορίες, χρησιμοποιείται ως ογκομετρικό διάλυμα το υπερχλωρικό οξύ μέσα σε παγόμορφο οξικό οξύ. Πρόκειται για πολύ ισχυρό οξύ λόγω της πολύ πολωμένου δεσμού O-H, από το έντονο επαγωγικό φαινόμενο



-Ιοντίζεται σύμφωνα με την ισορροπία:



πολύ ισχυρό οξύ

οξύ που ογκομετρεί

Εμπορικά διαλύματα $\text{HClO}_4 \rightarrow$ υδατικό διάλυμα ~72% σε HClO_4

ακατάλληλο για μη υδατική ογκομέτρηση

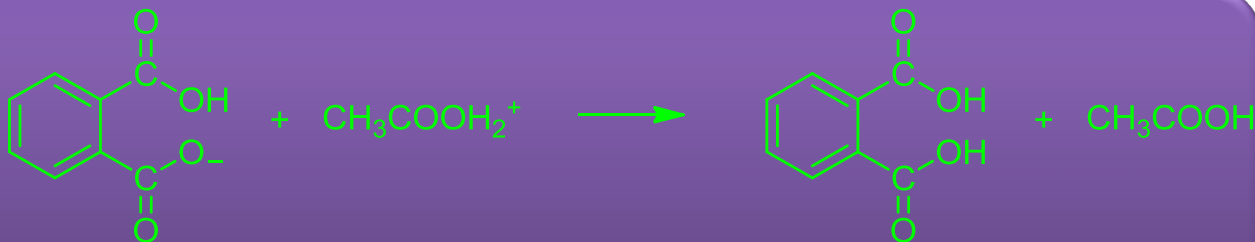
Προστίθεται οξικός ανυδρίτης για δέσμευση του νερού



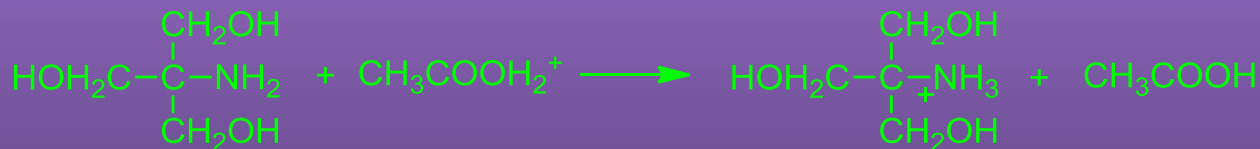
Σήμερα: Εμπορικά διαθέσιμα διαλύματα 0,1 N σε παγόμορφο οξικό οξύ

Τιτλοδότηση $\text{HClO}_4 / \text{CH}_3\text{COOH}$

όξινο φθαλικό κάλιο

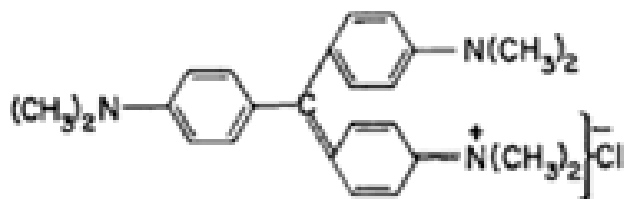


τρεις (υδροξυμεθυλο)αμινομεθάνιο TRIS

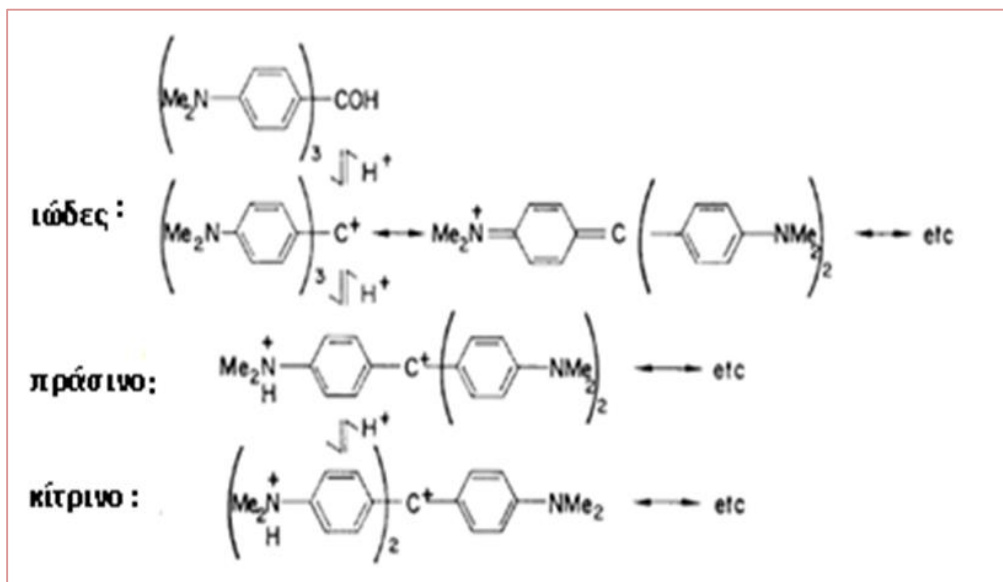


Δείκτες

Διαλύτης	Αλλαγή χρώματος	
	Όξινη	Βασική
κρυσταλλικό ιώδες (0.5% σε CH ₃ COOH)	Πρασινοκιτρινωπή	Ιώδης
ερυθρό της κιναιδίνης (0.1% σε MeOH)	Άχρωμη	Ερυθρή
Κίτρινο του μετανιλίου (0.1% σε EtOH)	Ερυθρή	Κίτρινη
Κυανό Oracet-B (0.5% σε CH ₃ COOH)	Ροδέρυθρη	Κυανή
ο-Ναφθολοφθαλεΐνη (0.5% σε CH ₃ COOH)	Βαθυπράσινη	Πρασινοκύανη

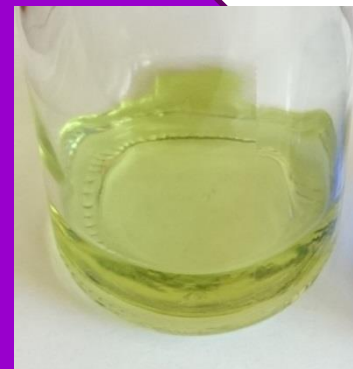


Κρυσταλλικό ιώδες



Κρυσταλλικό ιώδες

Περιοχή μεταλλαγής pH: 0,0 – 1,8



Πλήρης πρώτη εξαφάνιση
ιώδους χροιάς

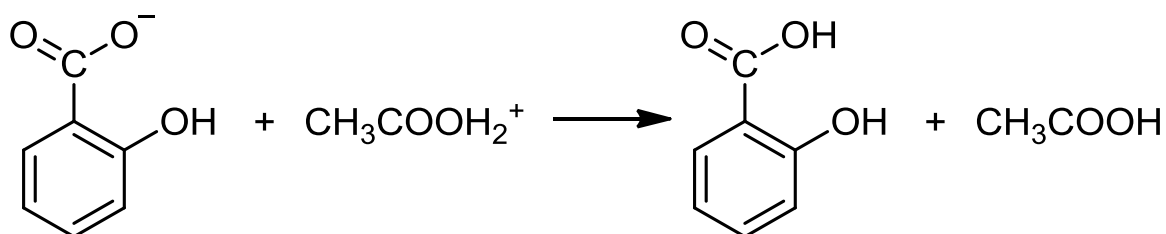
ΤΕΛΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

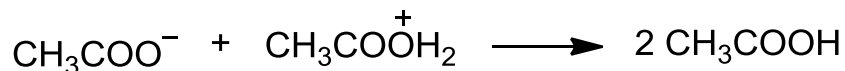
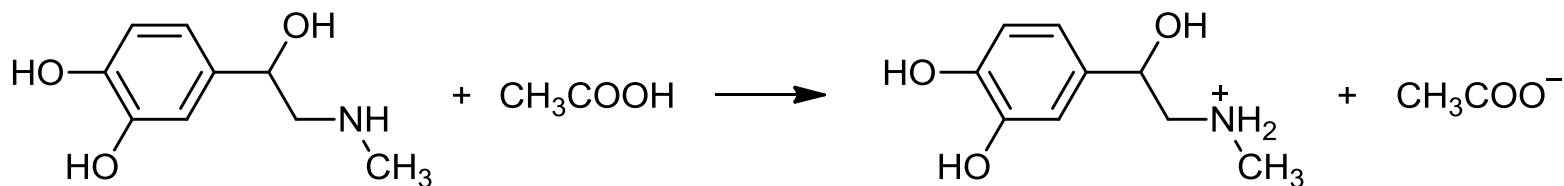
Σαλικυλικό νάτριο:

ογκομέτρηση με HClO_4 (0,1 N) / CH_3COOH (ιώδες της γεντιανής ή κρυσταλλικό ιώδες)



Αδρεναλίνη:

ογκομέτρηση με HClO_4 (0,1 N) / CH_3COOH (ιώδες της γεντιανής)

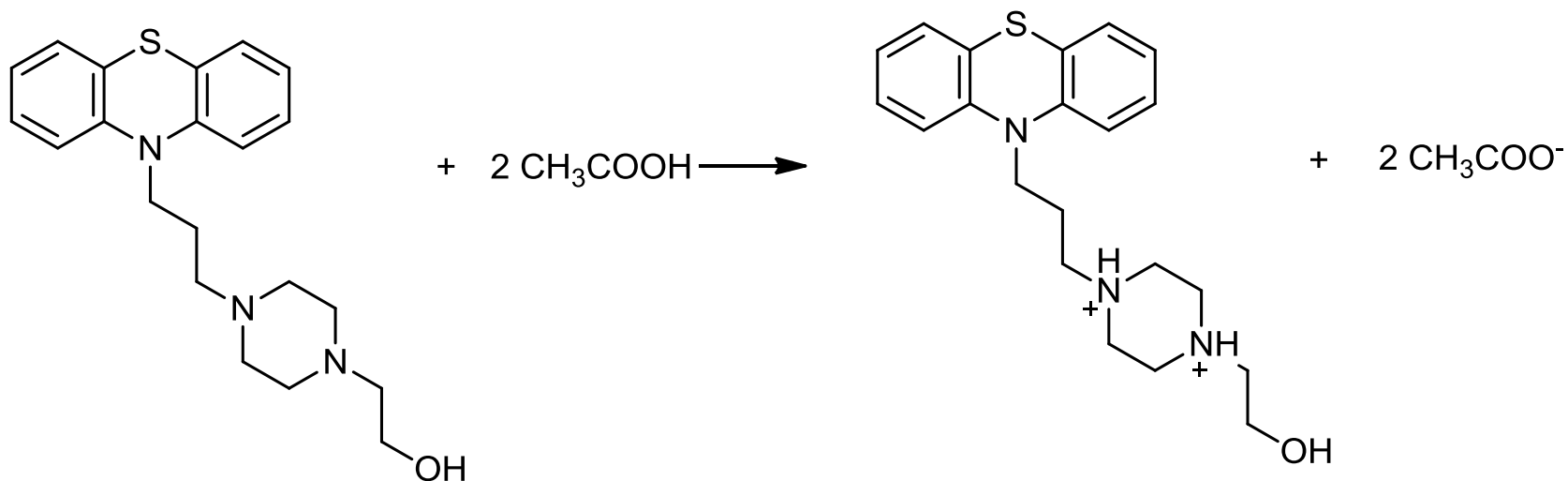


Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

Περφαιναζίνη:

ογκομέτρηση με HClO_4 (0,1 N) / CH_3COOH (ιώδες της γεντιανής ή κρυσταλλικό ιώδες)



Μη υδατικές ογκομετρήσεις

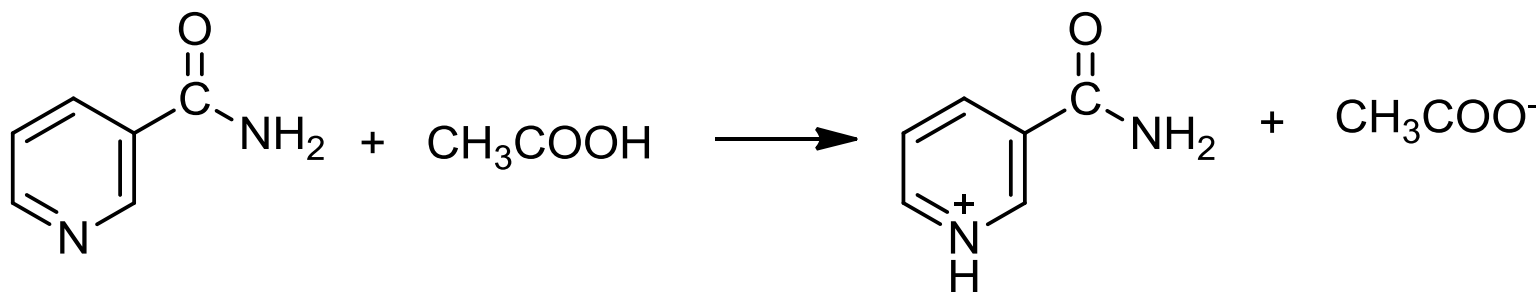
Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

Νικοτιναμίδιο:

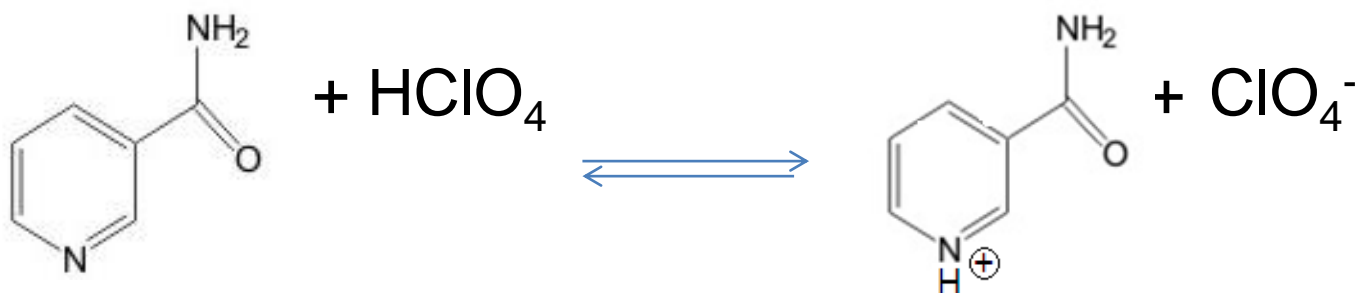
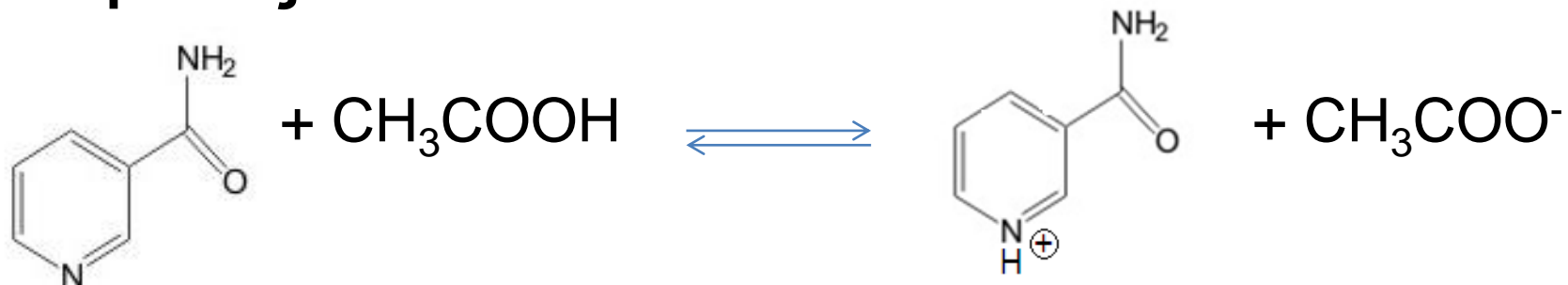
ογκομέτρηση με HClO_4 (0,1 N) / CH_3COOH (ιώδες της γεντιανής ή κρυσταλλικό ιώδες)

Το πυριδινικό N έχει ασθενή βασικότητα

-Το νικοτιναμίδιο (οργανική βάση) είναι πολύ ασθενής βάση και απαιτεί μη υδατική ογκομέτρηση για να προσδιορισθεί



-Αντιδράσεις



Στις μη υδατικές ογκομετρήσεις γράφουμε όλες τις αντιδράσεις για να αποδώσουμε το μηχανισμό. Η ολική χρήσιμη για υπολογισμούς

Μη υδατικές ογκομετρήσεις

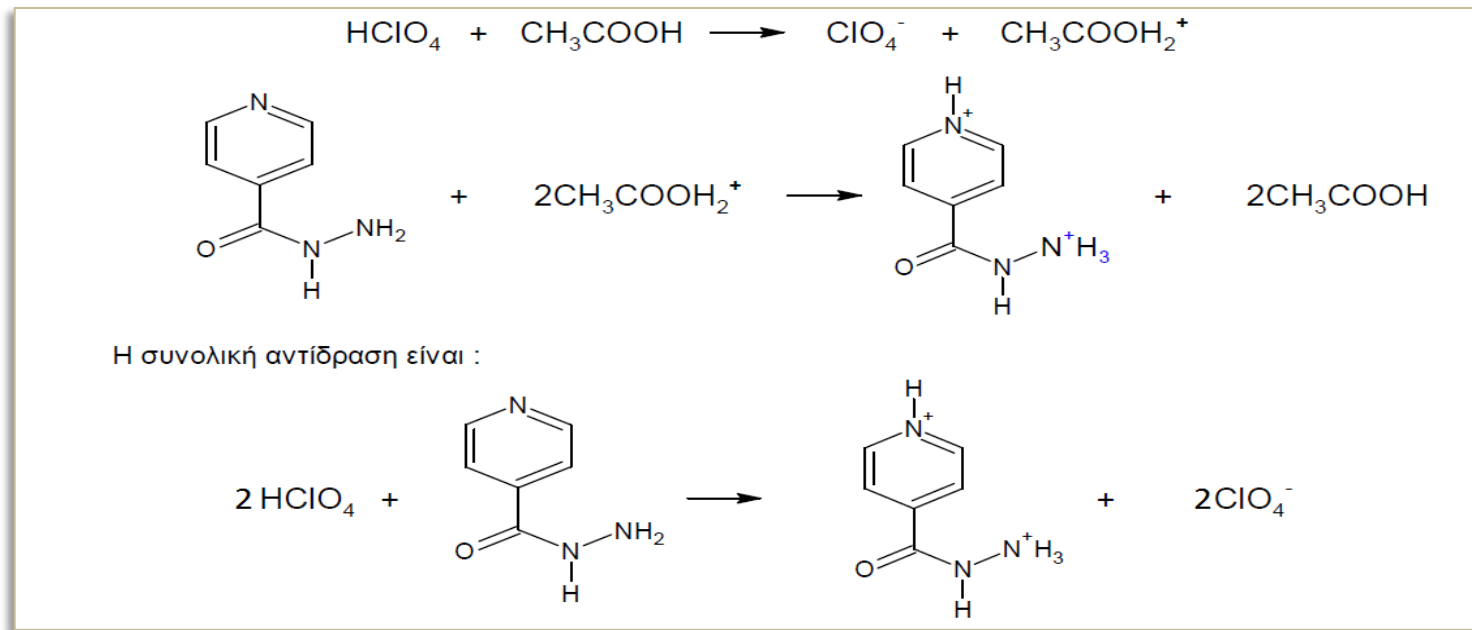
Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

4. Καρβοϋδραζίδια

Ισονιαζίδιο:

ογκομέτρηση με HClO_4 (0,1 N) / CH_3COOH (ιώδες της γεντιανής ή κρυσταλλικό ιώδες)

Καρβοϋδραζίδιο



Στοιχειομετρία 1:2!!!!

Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

5. Άλατα οργανικών βάσεων

Προσδιορισμός αλάτων οργανικών βάσεων με υδραλογόνα (υδροχλωρικά/υδροβρωμικά άλατα & χλωριούχα/βρωμιούχα άλατα τεταρτοταγών βάσεων του αμμωνίου).

-Η μέθοδος προσδιορισμού τους βασίζεται στο ότι ο δεσμός μεταξύ Hg^{2+} και αλογόνου X^- είναι ισχυρότερος από το δεσμό μεταξύ Hg^{2+} και CH_3COO^- . Έτσι, αν σε διάλυμα αλογονοϊόντων σε οξικό οξύ προσθέσω $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Hg}$, τότε ισχύει:



Έχω π.χ. οξική χλωροπρωμαζίνη πλέον, αντί για υδροχλωρική

Μη υδατικές ογκομετρήσεις

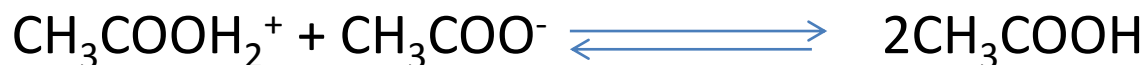
Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

5. Άλατα οργανικών βάσεων

Προσδιορισμός αλάτων οργανικών βάσεων με υδραλογόνα (υδροχλωρικά/υδροβρωμικά άλατα & χλωριούχα/βρωμιούχα άλατα τεταρτοταγών βάσεων του αμμωνίου).

- ✓ Τα αλογονούχα άλατα του υδραργύρου και ο οξικός υδράργυρος διίστανται ελάχιστα εντός του οξικού οξέος.
- ✓ Η περίσσεια του οξικού υδραργύρου δεν επηρεάζει το σχηματισμό οξικών ανιόντων

Η ισοδύναμη ποσότητα των CH_3COO^- που ελευθερώνεται ογκομετρείται με HClO_4 με δείκτη κρυσταλλικό ιώδες ή πορτοκαλόχρουν του μεθυλίου

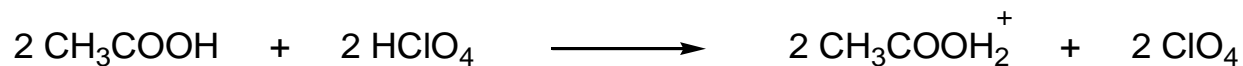
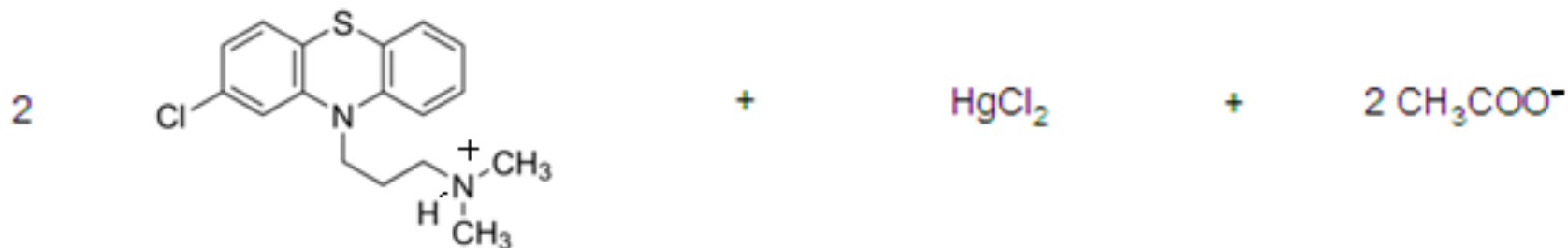


Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

Υδροχλωρική χλωροπρομαζίνη:

ογκομέτρηση με HClO_4 (0,1 N) / CH_3COOH
(ιώδες της γεντιανής ή πορτοκαλόχρουν του μεθυλίου)



Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

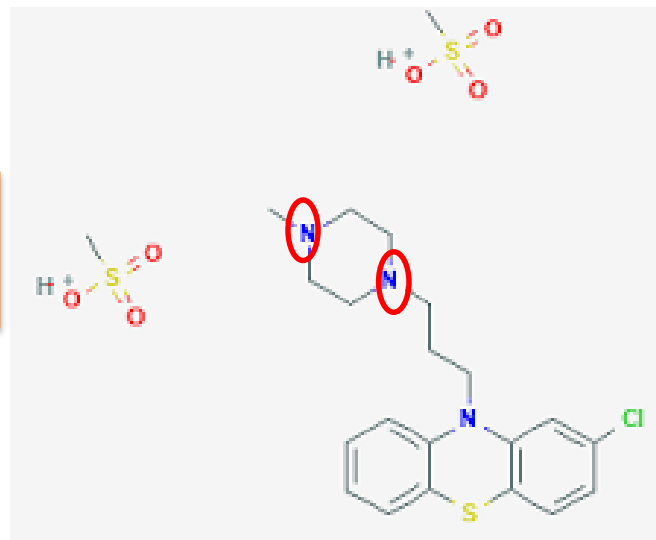
5. Άλατα οργανικών βάσεων

Προσδιορισμός αλάτων οργανικών βάσεων με ισχυρά οξέα εκτός από υδραλογόνα

- ✓ Το άλας διασπάται με διάλυμα αλκάλειως
- ✓ Η βάση που ελευθερώνεται εκχυλίζεται με οργανικό διαλύτη (π.χ. χλωροφόρμιο, αιθέρα)
- ✓ Η οργανική στοιβάδα ογκομετρείται μετά από ή χωρίς εξάτμιση με υπερχλωρικό οξύ σε παγόμορφο οξικό οξύ

Μεθανοσουλφονική προχλωροπεραζίνη:

(ιώδες της γεντιανής)



Μη υδατικές ογκομετρήσεις

Ογκομετρήσεις βασικών ενώσεων – Παραδείγματα

5. Άλατα οργανικών βάσεων

Προσδιορισμός αλάτων οργανικών βάσεων με ασθενή οξέα

- ✓ Είναι εφικτή η άμεση ογκομέτρηση του άλατος με υπερχλωρικό οξύ
- ✓ Ογκομετρείται το ανιόν του οξέος που είναι η συζυγής βάση

Μηλεϊνική προχλωροπεραζίνη:
(ιώδες της γεντιανής)

Ογκομέτρηση των **όξινων** μηλεϊνικών ανιόντων

