

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.В. Петренко

УДК 615.074:547.583.5:543.432

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ N-(R-БЕНЗОІЛ)-3,5-ДИБРОМАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ЗА МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

© С.Г. Ісаєв, Д.О. Мамедова, О.М. Свечнікова, О.В. Колісник, З.Г. Єрьоміна, І.А. Сокурєнко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблено методику кількісного визначення N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот за методом двофазного титрування. Методика характеризується високою точністю, простотою, експресністю. Відносна помилка визначень даною методикою не перевищує 0,5 %.

Ключові слова: N-R-антранілові кислоти, кількісне визначення.

Вступ. Широкий спектр біологічної активності, низька токсичність і відносно прості умови синтезу примушують науковців постійно проводити пошук біологічно активних речовин серед похідних N-R-антранілових кислот [1-3, 6]. Важливим аспектом у проведенні біофармацевтичних досліджень N-R-антранілових кислот є розробка методів їх кількісного визначення. Сполуки цього класу, за даними літератури [4, 5], визначають методом потенціометричного титрування в неводних і змішаних розчинниках, що вимагає значних витрат часу. Метою цієї роботи була розробка експресної методики кількісного визначення N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот, які важко розчинні у воді.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження обрано N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти, синтезовані шляхом ацилювання 3,5-дибромантранілової кислоти хлорангідридами орто-галогенбензойних кислот у присутності піридину [6]. Апаратура та реактиви для кількісного визначення N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот за методом двофазного титрування: мікробюретка, місткістю 5 мл; колба з притертою пробкою, місткістю 100 мл; н-октанол, фенолфталеїн (0,1% спиртовий розчин), натрію гідроксид (0,1М розчин).

Потенціометричне титрування проводили у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) на потенціометрі ЕВ-74 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ-ЛМ1) електродів.

За літературними джерелами, N-R-антранілової кислоти визначають методом потенціометричного титрування у неводних та змішаних розчинниках [4, 5], оскільки у воді ці сполуки практично не розчинні. Вказаний метод точний, але тривалий у виконанні. Для досліджуваних нами N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот експресні методики кількісного визначення в літературі не описані.

За основу обрано метод двофазного (екстракційного) титрування з використанням індикатора, що не екстрагується. Суть методу полягає у прямому титруванні 0,1М розчином NaOH двофазної системи, що складається з органічної фази (н-октанол), в якій знаходиться аналізована речовина, і водної, де знаходиться індикатор (1% етанольний розчин фенолфталеїну). При цьому порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль N-ацилантранілової кислоти переходить у водну фазу. Експериментальними дослідженнями визначено оптимальні умови двофазного титрування. Оптимальний об'єм органічної фази – 20 мл, водної – 40 мл, індикатор – фенолфталеїн.

Методика кількісного визначення: N-(2',4'-дихлорбензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти (0,1-0,15г) розчиняють у 20 мл н-октанолу у колбі з притертою пробкою, додають 40 мл дистильованої води та 8-10 крапель фенолфталеїну і титрують 0,1М розчином NaOH при інтенсивному перемішуванні до появи незначного синього забарвлення водного шару.

Сполуки II – V та мефенамову кислоту VI аналізують аналогічно.

Методика кількісного визначення N-(2',4'-дихлорбензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти методом потенціометричного титрування

Точну наважку N-(2',4'-дихлорбензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти (0,1 – 0,15 г) розчиняють у 20 мл змішаного розчину діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) і титрують потенціометрично звільненим від карбонатів 0,1М водним розчином натрію гідроксиду на потенціометрі ЕВ-74 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ-ЛМЛ) електродів. Точки еквівалентності визначили за першою похідною залежністю $E (mV) = f(V_{NaOH})$.

Сполуки II-V та мефенамову кислоту аналізу-

ють аналогічно.

Результати й обговорення. Порівняльні результати визначень N-(R-бензоіл)-3,5-дибро-

мантранілових кислот методом двофазного титрування та відомим потенціометричним у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних %

Таблиця 1. Результати кількісного визначення N-(R-бензоіл)-3,5-дибромантранілових кислот методами двофазного та потенціометричного титрування

Сполука	Метод двофазного титрування			Метод потенціометричного титрування		
	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
I	2	3	4	5	6	7
2',4'-Cl I	0,1233	100,25	$\bar{X} = 99,94$	0,1305	99,02	$\bar{X} = 99,29$
	0,1209	99,65	$S = 0,296$	0,1205	98,78	$S = 0,407$
	0,1255	100,06	$S \bar{X} = 0,132$	0,1295	99,82	$S \bar{X} = 0,182$
	0,1238	100,14	$\Delta \bar{X} = 0,37$	0,1274	99,02	$\Delta \bar{X} = 0,51$
	0,1244	99,61	$\bar{\epsilon} = 0,37\%$	0,1270	99,51	$\bar{\epsilon} = 0,51\%$
2'-Cl,5'-Br II	0,1402	100,32	$\bar{X} = 100,11$	0,1205	99,64	$\bar{X} = 99,93$
	0,1395	99,90	$S = 0,291$	0,1304	100,06	$S = 0,246$
	0,1392	100,41	$S \bar{X} = 0,130$	0,1276	100,28	$S \bar{X} = 0,110$
	0,1388	99,72	$\Delta \bar{X} = 0,36$	0,1194	99,85	$\Delta \bar{X} = 0,31$
	0,1377	100,20	$\bar{\epsilon} = 0,36\%$	0,1237	99,82	$\bar{\epsilon} = 0,31\%$
2'-Cl,3'-NO ₂ III	0,1270	99,39	$\bar{X} = 99,25$	0,1386	99,95	$\bar{X} = 99,50$
	0,1247	99,30	$S = 0,190$	0,1205	99,50	$S = 0,393$
	0,1240	99,05	$S \bar{X} = 0,085$	0,1184	99,05	$S \bar{X} = 0,176$
	0,1233	99,05	$\Delta \bar{X} = 0,24$	0,1376	99,82	$\Delta \bar{X} = 0,49$
	0,1254	99,44	$\bar{\epsilon} = 0,24\%$	0,1192	99,17	$\bar{\epsilon} = 0,49\%$
2'-Cl,3',5'-NO ₂ VI	0,1195	100,33	$\bar{X} = 100,12$	0,1224	100,10	$\bar{X} = 99,73$
	0,1177	99,79	$S = 0,319$	0,1230	99,27	$S = 0,336$
	0,1225	100,10	$S \bar{X} = 0,143$	0,1254	99,84	$S \bar{X} = 0,150$
	0,1237	99,84	$\Delta \bar{X} = 0,40$	0,1194	99,93	$\Delta \bar{X} = 0,42$
	0,1202	100,55	$\bar{\epsilon} = 0,40\%$	0,1225	99,53	$\bar{\epsilon} = 0,42\%$
2'-Cl,3',5'-Br V	0,1294	99,52	$\bar{X} = 99,78$	0,333	99,84	$\bar{X} = 100,13$
	0,1305	100,17	$S = 0,284$	0,1280	100,03	$S = 0,350$
	0,1307	99,47	$S \bar{X} = 0,127$	0,1312	100,04	$S \bar{X} = 0,156$
	0,1310	99,87	$\Delta \bar{X} = 0,35$	0,1298	99,97	$\Delta \bar{X} = 0,43$
	0,1284	99,88	$\bar{\epsilon} = 0,35\%$	0,1299	100,70	$\bar{\epsilon} = 0,43\%$
Мефенамова кислота VI	0,1271	100,03	$\bar{X} = 99,62$	0,1194	99,44	$\bar{X} = 99,44$
	0,1195	99,51	$S = 0,319$	0,1238	98,83	$S = 0,358$
	0,1187	99,30	$S \bar{X} = 0,143$	0,1242	99,61	$S \bar{X} = 0,160$
	0,1100	99,89	$\Delta \bar{X} = 0,40$	0,1209	99,52	$\Delta \bar{X} = 0,44$
	0,1245	99,39	$\bar{\epsilon} = 0,40\%$	0,1304	99,79	$\bar{\epsilon} = 0,44\%$

діоксану) наведено в таблиці 1.

Одержані дані кількісного визначення нових речовин (I-V) та мефенамової кислоти (VI) методом двофазного титрування характеризуються точністю та репрезентативністю. Відносна помилка визначення даною методикою не перевищує 0,5%. Розроблена методика експресна, надійна, що вигідно

відрізняється від методу потенціометричного титрування. Природа замісників та їх положення в бензольному кільці неантранілового фрагмента N-(R- бензоіл)-3,5-дибромантранілових кислот не впливає на результати кількісного визначення.

Висновки. 1. Розроблена методика кількісного визначення неописаних в літературі N-(R-

бензоїл)-3,5-дибромантранілових та мефенамо-
вої кислот за методом двофазного титрування у
системі октанол-вода.

Література

1. Ісаєв С.Г. Методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти // Фармац. журн. – 2006. – № 1. – С. 60-65.
2. Ісаєв С.Г. Біологічна активність анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти та їх солей з глюкозаміном // Ліки. – 2006. – № 1/2. – С. 76-80.
3. Ісаєв С.Г. Синтез, фізико-хімічні властивості анілідів 2-карбокси-6-нітроглутаранілових кислот та їх біологічна активність // Актуальні питання фармац. та ме-

2. Встановлено, що природа замісників та їх положення в молекулі N-(R- бензоїл)-3,5-дибромантранілових кислот не позначається на результаті кількісного визначення.

дичної науки і практики. – 2001. – Вип. 7. – С. 33-38.

4. Коренман И.М. Методы количественного анализа. – М.: Химия, 1989. – С. 124.

5. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984. – С. 224.

6. Ткач А.О., Ісаєв С.Г., Сальнікова С.І. Синтез, будова N-ацильних похідних 3,5-дихлорантранілової кислоти, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей // Вісник фармації. – 1998. – № 1(17). – С. 22-23.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ N-(R-БЕНЗОИЛ)-3,5-ДИБРОМАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВУХФАЗНОГО ТИТРОВАНИЯ

С.Г. Исаев, Д.А. Мамедова, Е.Н. Свечникова, Е.В. Колесник, З.Г. Еремина, И.А. Сокуренько

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: разработано методику количественного определения N-(R-бензоил)-3,5-дибромантранило-
вых кислот путем двухфазного титрования. Она характеризуется высокой точностью, простотой, экспрес-
сностью. Относительная ошибка определений данной методикой не превышает 0,5 %.

Ключевые слова: N-R-антраниловые кислоты, количественное определение.

QUANTITIVE DETERMINATION OF BIOLIGICALY ACTIVE OF N-(R-BENZOIL)-3,5-DIBROMOANTHRANILIC ACIDS BY THE BIFACE TITRATION METHOD

S.G. Isaev, D.A. Mamedova, E.M. Svechnikova, E.V. Kolesnik, Z.G. Yeryomina, I.A. Sokurenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the authors worked out the method of quantitative determination of N-(R-benzoil)-3,5-dibromoanthranilic acids by means of biface titration. The method is simple, reliable, rapid. Relative error of determinations by above – mentioned method doesn't exceed 0,5%.

Key words: N-R-anthranilic acids, quantitative determination.