

УДК 615.074:547.583.5:543.432

КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНИЛОВИХ ТА МЕФЕНАМОВОЇ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

Н.П.Кобзар, С.Г.Исаєв, О.М.Свечнікова, О.О.Павлій, Т.А.Костіна, В.А.Ханін

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: N-фенілантранілова кислота; метод двофазного титрування; потенціометричне титрування

Розроблена методика кількісного визначення 5-бром-, 3-нітро-, 5-нітро-, 6-нітро-, 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот. Сутність методу полягає у прямому титруванні розчином луку двофазної системи, котра складається з органічної фази, яка містить речовину, що аналізується, та водної фази, яка містить індикатор. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення водного шару. Результати кількісного визначення N-фенілантранілових кислот за методом двофазного титрування характеризуються високою точністю та репрезентативністю, ніж у методі потенціометричного титрування, що використовувався раніше.

THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF N-PHENYLANTHRANILIC AND MEFENAMIC ACIDS BY THE BIPHASE TITRATION METHOD

N.P.Kobzar, S.G.Isaev, Ye.N.Svechnikova, O.A.Pavliy, T.A.Kostina, V.A.Khanin

The new method of the quantitative determination of 5-brom-, 3-nitro-, 5-nitro-, 6-nitro-, 3,5-dinitro-N-phenylanthranilylic acids has been developed. The method means direct titration of the biphasic system, which includes the organic phase containing the substance analyzed and the aqueous phase with an indicator, by an alkaline solution. The final point of titration is determined by the colour change of the water layer. The results of the quantitative determination of N-phenylanthranilylic acids obtained by the biphasic titration method are more accurate and representative than those obtained by the potentiometric determination method previously used for the derivatives mentioned.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ И МЕФЕНАМОВОЙ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВУХФАЗНОГО ТИТРОВАНИЯ

Н.П.Кобзарь, С.Г.Исаев, Е.Н.Свечникова, О.А.Павлий, Т.А.Костина, В.А.Ханин

Разработана методика количественного определения 5-бром-, 3-нитро-, 5-нитро-, 6-нитро-, 3,5-динитро-N-фенилантраниловых кислот. Сущность метода заключается в прямом титровании раствором щелочи двухфазной системы, состоящей из органической фазы, содержащей анализируемое вещество, и водной фазы, содержащей индикатор. Конечную точку титрования определяют по изменению окраски водного слоя. Результаты количественного определения N-фенилантраниловых кислот методом двухфазного титрования характеризуются высокой точностью и репрезентативностью, чем ранее использовавшийся метод потенциометрического титрования.

N-фенілантранілові кислоти (N-ФАК) та їх похідні широко використовуються в медицині як протизапальні, анальгезуючі засоби для лікування запальних захворювань суглобів, м'язів, шкіри та слизових оболонок. Вони також привертають увагу дослідників як вихідні продукти для синтезу препаратів акридинового і фенотіазинового ряду [1-10]. Тому розробка методів кількісного визначення вищезазначених сполук представляє безумовний практичний інтерес.

За даними літератури [11] N-ФАК визначають методом потенціометричного титрування в неводних і змішаних розчинниках, оскільки у воді ре-

човини практично не розчинні. Вказаний метод точний, але тривалий у виконанні. Тому розробка експресної, простої та надійної методики кількісного визначення заміщених N-ФАК є актуальною. Для досліджуваних нами заміщених N-ФАК методи кількісного аналізу відсутні.

Нами був розроблений експресний метод кількісного визначення N-фенілантранілових кислот. За основу був обраний метод двофазного титрування у присутності індикатора, що не екстрагується органічними розчинниками [12]. Суть методу полягає у прямому титруванні стандартним водним розчином натрію гідроксиду двофазної

Таблиця 1

Результати кількісного визначення 5-бром-N-фенілантранілової кислоти методом двофазного титрування з різними кислотно-основними індикаторами

Індикатор	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
0,1% спиртовий розчин фенолфталеїну	0,1024	98,85	$\bar{x} = 99,55$ $S = 0,5408$ $S_{\bar{x}} = 0,242$ $\Delta x = 0,67$ $\varepsilon = 0,67\%$
	0,1264	99,13	
	0,1448	100,02	
	0,1688	100,06	
	0,1824	99,70	
0,04% спиртовий розчин м-крезолового пурпурного	0,1058	98,95	$\bar{x} = 99,70$ $S = 0,4462$ $S_{\bar{x}} = 0,200$ $\Delta x = 0,55$ $\varepsilon = 0,56\%$
	0,1266	99,66	
	0,1422	99,82	
	0,1602	100,04	
	0,1814	100,02	
0,1% спиртовий розчин тимолфталеїну	0,1056	99,11	$\bar{x} = 99,44$ $S = 0,396$ $S_{\bar{x}} = 0,177$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$
	0,1212	99,28	
	0,1456	99,90	
	0,1608	99,10	
	0,1824	99,84	

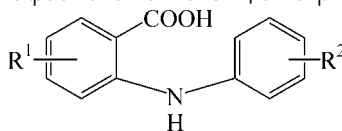
системи, що складається з органічної фази, в якій розчинена кислота, яка визначається, та водної фази, де знаходиться індикатор. При титруванні розчином натрію гідроксиду порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль N-ФАК переходить

у водну фазу. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення індикатора у водному шарі.

Визначені оптимальні умови двофазного титрування неописаних в літературі N-ФАК. В якості

Таблиця 2

Результати кількісного визначення заміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного та потенціометричного титрування



Сполука	R ¹	R ²	Потенціометричне титрування			Двофазне титрування		
			наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики
1	2	3	4	5	6	7	8	9
I	5-Br	H	0,1026	99,70	$\bar{x} = 99,76$ $s = 0,310$ $S_{\bar{x}} = 0,139$ $\Delta x = 0,38$ $\varepsilon = 0,39\%$	0,1056	99,11	$\bar{x} = 99,44$ $s = 0,396$ $S_{\bar{x}} = 0,177$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$
			0,1208	99,36		0,1212	99,28	
			0,1412	99,66		0,1456	99,90	
			0,1596	100,21		0,1608	99,10	
			0,1818	99,85		0,1824	99,84	
II	5-Br	2'-CH ₃	0,1034	100,08	$\bar{x} = 100,05$ $s = 0,269$ $S_{\bar{x}} = 0,121$ $\Delta x = 0,33$ $\varepsilon = 0,33\%$	0,1041	99,41	$\bar{x} = 99,69$ $s = 0,354$ $S_{\bar{x}} = 0,158$ $\Delta x = 0,44$ $\varepsilon = 0,44\%$
			0,1194	100,42		0,1223	99,56	
			0,1434	99,82		0,1427	100,31	
			0,1590	99,77		0,1611	99,62	
			0,1806	100,19		0,1833	99,56	
III	5-Br	4'-CH ₃	0,1049	100,42	$\bar{x} = 99,87$ $s = 0,323$ $S_{\bar{x}} = 0,144$ $\Delta x = 0,40$ $\varepsilon = 0,40\%$	0,1010	99,70	$\bar{x} = 99,95$ $s = 0,364$ $S_{\bar{x}} = 0,163$ $\Delta x = 0,45$ $\varepsilon = 0,45\%$
			0,1231	99,67		0,1212	99,44	
			0,1435	99,75		0,1456	100,22	
			0,1619	99,89		0,1608	100,19	
			0,1841	99,63		0,1824	100,22	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IV	5-Br	4'-OCH ₃	0,1033	99,10	$\bar{x} = 99,55$ $s = 0,407$ $s_{\bar{x}} = 0,182$ $\Delta x = 0,51$ $\varepsilon = 0,51\%$	0,1024	99,33	$\bar{x} = 99,66$ $s = 0,396$ $s_{\bar{x}} = 0,177$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$
			0,1218	99,30		0,1184	99,40	
			0,1419	100,17		0,1424	100,28	
			0,1603	99,66		0,1580	99,46	
			0,1825	99,50		0,1796	99,84	
V	5-Br	4'-OC ₂ H ₅	0,1070	99,84	$\bar{x} = 99,63$ $s = 0,316$ $s_{\bar{x}} = 0,141$ $\Delta x = 0,39$ $\varepsilon = 0,39\%$	0,1102	99,41	$\bar{x} = 99,69$ $s = 0,436$ $s_{\bar{x}} = 0,195$ $\Delta x = 0,54$ $\varepsilon = 0,54\%$
			0,1264	99,32		0,1208	99,14	
			0,1516	99,64		0,1396	100,16	
			0,1668	99,33		0,1608	100,08	
			0,1884	100,04		0,1806	99,65	
VI	5-Br	3',4'-(CH ₃) ₂	0,1076	98,77	$\bar{x} = 99,40$ $s = 0,416$ $s_{\bar{x}} = 0,186$ $\Delta x = 0,52$ $\varepsilon = 0,52\%$	0,1036	99,46	$\bar{x} = 99,44$ $s = 0,358$ $s_{\bar{x}} = 0,160$ $\Delta x = 0,44$ $\varepsilon = 0,45\%$
			0,1258	99,42		0,1236	98,83	
			0,1522	99,63		0,1480	99,61	
			0,1664	99,31		0,1628	99,52	
			0,1888	99,88		0,1848	99,77	
VII	3-NO ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1410	99,84	$\bar{x} = 99,75$ $s = 0,284$ $s_{\bar{x}} = 0,127$ $\Delta x = 0,35$ $\varepsilon = 0,35\%$	0,1304	99,80	$\bar{x} = 99,59$ $s = 0,216$ $s_{\bar{x}} = 0,097$ $\Delta x = 0,27$ $\varepsilon = 0,27\%$
			0,1252	99,61		0,1290	99,49	
			0,1245	99,92		0,1285	99,40	
			0,1385	99,33		0,1277	99,42	
			0,1236	100,05		0,1269	99,85	
VIII	3-NO ₂	2'-CH ₃ 6'-NO ₂	0,1142	99,86	$\bar{x} = 100,13$ $s = 0,350$ $s_{\bar{x}} = 0,156$ $\Delta x = 0,43$ $\varepsilon = 0,43\%$	0,1195	99,72	$\bar{x} = 99,51$ $s = 0,333$ $s_{\bar{x}} = 0,149$ $\Delta x = 0,41$ $\varepsilon = 0,42\%$
			0,1098	100,07		0,1209	99,03	
			0,1158	100,04		0,1224	99,61	
			0,1204	99,95		0,1230	99,32	
			0,1194	100,74		0,1263	99,86	
IX	5-NO ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1045	100,03	$\bar{x} = 99,62$ $s = 0,319$ $s_{\bar{x}} = 0,143$ $\Delta x = 0,40$ $\varepsilon = 0,40\%$	0,1108	100,23	$\bar{x} = 99,72$ $s = 0,385$ $s_{\bar{x}} = 0,172$ $\Delta x = 0,48$ $\varepsilon = 0,48\%$
			0,1206	99,51		0,1098	99,24	
			0,1334	99,30		0,1126	99,93	
			0,1286	99,89		0,1132	99,73	
			0,1180	99,39		0,1144	99,48	
X	6-NO ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1252	99,60	$\bar{x} = 99,94$ $s = 0,296$ $s_{\bar{x}} = 0,132$ $\Delta x = 0,37$ $\varepsilon = 0,37\%$	0,1306	99,51	$\bar{x} = 99,29$ $s = 0,407$ $s_{\bar{x}} = 0,182$ $\Delta x = 0,51$ $\varepsilon = 0,51\%$
			0,1294	99,65		0,1295	98,78	
			0,1207	100,06		0,1269	99,82	
			0,1233	100,14		0,1270	99,02	
			0,1279	100,25		0,1206	99,31	
XI	6-NO ₂	2'-CH ₃ 6'-NO ₂	0,1108	99,81	$\bar{x} = 99,50$ $s = 0,393$ $s_{\bar{x}} = 0,176$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$	0,1126	100,11	$\bar{x} = 99,73$ $s = 0,336$ $s_{\bar{x}} = 0,150$ $\Delta x = 0,42$ $\varepsilon = 0,42\%$
			0,1125	99,50		0,1138	99,27	
			0,1130	99,05		0,1170	99,84	
			0,1105	99,96		0,1158	99,93	
			0,1094	99,17		0,1162	99,52	
XII	3,5-(NO ₂) ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1146	99,45	$\bar{x} = 99,25$ $s = 0,190$ $s_{\bar{x}} = 0,085$ $\Delta x = 0,24$ $\varepsilon = 0,24\%$	0,1186	99,85	$\bar{x} = 100,12$ $s = 0,319$ $s_{\bar{x}} = 0,143$ $\Delta x = 0,40$ $\varepsilon = 0,40\%$
			0,1155	99,30		0,1205	99,79	
			0,1162	99,05		0,1184	100,10	
			0,1138	99,05		0,1176	100,32	
			0,1207	99,40		0,1192	100,55	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
XIII	3,5-(NO ₂) ₂	2'-CH ₃ 6'-NO ₂	0,1405	100,20	$\bar{x} = 100,11$ $s_x = 0,291$ $s_{\bar{x}} = 0,130$ $\Delta x = 0,36$ $\varepsilon = 0,36\%$	0,1305	99,85	$\bar{x} = 99,93$ $s_x = 0,246$ $s_{\bar{x}} = 0,110$ $\Delta x = 0,31$ $\varepsilon = 0,31\%$
			0,1355	99,90		0,1204	100,06	
			0,1338	100,41		0,1276	100,28	
			0,1304	99,72		0,1294	99,64	
			0,1306	100,32		0,1322	99,82	
XIV	H	2',3'-(CH ₃) ₂	0,1302	99,50	$\bar{x} = 99,78$ $s_x = 0,284$ $s_{\bar{x}} = 0,127$ $\Delta x = 0,35$ $\varepsilon = 0,35\%$	0,1328	100,25	$\bar{x} = 99,60$ $s_x = 0,476$ $s_{\bar{x}} = 0,213$ $\Delta x = 0,59$ $\varepsilon = 0,59\%$
			0,1295	100,15		0,1292	99,81	
			0,1290	99,49		0,1284	99,00	
			0,1317	99,87		0,1276	98,96	
	(Мефенамова кислота)	0,1306	99,90	0,1304		99,98		

органічного розчинника використовувався н-октанол, у якому добре розчиняються досліджувані кислоти. Експериментально підібране співвідношення об'ємів водної та органічної фаз (2:1). Як індикатори можна використовувати 0,1% спиртовий розчин фенолфталеїну, 0,04% спиртовий розчин м-крезолового пурпурного та 0,1% спиртовий розчин тимолфталеїну. Але, як показали дослідження, найбільш прийнятним індикатором є тимолфталеїн (табл. 1).

Порівняльні результати визначень заміщених N-ФАК методом двофазного титрування та відомим потенціометричним методом у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) наведені в табл. 2.

Одержані дані кількісного визначення N-ФАК методом двофазного титрування характеризується точністю та репрезентативністю. Відносна невизначеність середнього результату за даною методикою не перевищує 0,6%. Розроблена методика експресна, проста у виконанні, надійна, чим вигідно відрізняється від методу потенціометричного титрування.

Експериментальна частина

Методика кількісного визначення 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (I) методом двофазного титрування

Точну наважку 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (0,1-0,18 г) розчиняють у 20 мл н-октанолу у

колбі з притертою пробкою. Додають 40 мл дистильованої води та 8-10 крапель тимолфталеїну. Титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду при інтенсивному перемішуванні до появи незначного синього забарвлення водного шару.

Сполуки II-XIV аналізують аналогічно.

Методика кількісного визначення 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (I) методом потенціометричного титрування

Точну наважку 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (0,1-0,18 г) розчиняють у 20 мл змішаного розчину діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) і титрують потенціометрично звільненим від карбонатів 0,1 М водним розчином натрію гідроксиду на іономірі I-160 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ-ЛМЛ) електродів. Точки еквівалентності визначили по першій похідній залежності E (мВ) - f (V_{NaOH}).

Сполуки II-XIV аналізують аналогічно.

Висновки

1. Розроблена методика кількісного визначення 5-бром-, 3-нітро-, 5-нітро-, 6-нітро-, 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування у системі октанол-вода.

2. Встановлено, що природа замісників та їх положення в молекулі N-фенілантранілових кислот не позначається на результаті кількісного визначення.

Література

1. Tsutomu Nakahara, Akiko Mitani, Maki Saito et al. // *Vascular Pharmacol.* — 2004. — Vol. 41, Iss. 1. — P. 21-25.
2. Kakoli Parai, Reza Tabrizchi // *Eur. J. of Pharmacol.* — 2002. — Vol. 448, Iss. 1. — P. 59-66.
3. Oza V.B., Petrassi H.M., Purkey H.E. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, Iss. 1. — P. 1-6.
4. Shalabh Sharmal, Virendra Kishor Srivastava, Ashok Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37, Iss. 8. — P. 689-697.
5. Masubuchi Y., Yamada S., Horie T. // *Biochem. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 58, Iss. 5. — P. 861-865.
6. Бризицький О.А., Свечнікова О.М., Ісаєв С.Г. // *ЖОФХ.* — 2003. — Т. 1, Вип. 3-4. — С. 59-64.
7. Ісаєв С.Г. // *Фізіологічно активні речовини.* — 1999. — №1 (27). — С. 38-40.
8. Ісаєв С.Г., Бризицький О.А., Свечнікова О.М. // *Мед. хімія.* — 2003. — Т. 5, №4. — С. 104-107.
9. Павлій О.О., Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г. та ін. // *Фармац. журн.* — 2006. — №3. — С. 68-73.
10. Chikina E.L., Isaev S.G., Svechnikova E.N., Zhegunova G.P. // *Proceeding of the IVTN — 2004 "Computer applications scientific reearches IVTN"*. — М., 2004. — P. 31.
11. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. *Методы анализа лекарств.* — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
12. Коренман И.М. *Методы количественного анализа.* — М.: Химия, 1989. — 124 с.

Надійшла до редакції 04.09.2006 р.