

ISSN 2227-7404

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА



ЗБІРНИК  
НАУКОВИХ ПРАЦЬ  
СПІВРОБІТНИКІВ НМАПО  
імені П.Л. Шупика

ВИПУСК 21  
КНИГА 4

Київ – 2012

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH OF UKRAINE

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF  
POSTGRADUATE EDUCATION

COLLECTION  
OF SCIENTIFIC WORKS  
of STAFF MEMBERS  
of NMAPE

EDITION 21  
BOOK 4

Kyiv – 2012

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ  
ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НОВИХ БІОЛОГІЧНО  
АКТИВНИХ РЕЧОВИН – АНІЛІДІВ МЕТОКСИ- ТА  
ХЛОРЗАМІЩЕНИХ 2-КАРБОКСИСУКЦИНАНІЛОВИХ  
КИСЛОТ**

*Девяткіна А.О., Ісаєв С.Г., Свєчнікова О.М.,\**  
*Алтухов О.О.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

\*Національний Харківський педагогічний  
університет ім. Г.С. Сковороди

*Резюме.* Розроблено методику кількісного визначення анілідів метокси- та хлорзаміщених 2-карбокисукцинанілових кислот шляхом двофазного титрування. 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. Методика характеризується високою точністю, простотою, експресністю. Відносна помилка визначень даною методикою не перевищує 0,5 %.

*Ключові слова:* антранілова кислота, бурштинова кислота, метод двофазного титрування.

### **ВСТУП**

Численні публікації вчених [1-4, 6, 7] свідчать, що ацільні похідні антранілової та бурштинової кислот виявляють високу фармакологічну активність та низьку токсичність. Аніліди метокси- та хлорзаміщених 2-карбокисукцинанілових кислот (I-VI) синтезовані шляхом дії на R-сукцинанілові кислоти  $\text{SOCl}_2$ . Однак, виділити хлорангідриди кислот у вільному стані не було можливим, оскільки вони перетворювалися у відповідні N-іміди, які без стадії виділення амідувалися 4,5-диметокси- або 3,5-дихлорантраніловою кислотами [1, 4]. Сполуки цього класу похідних за даними літератури [6], визначають методом потенціометричного титрування в неводних та змішаних розчинниках, який вимагає значних витрат часу. Тому розробка методів кількісного визначення анілідів 2-карбоксіантранілових кислот представляє безумовний практичний інтерес. Для досліджуваних нами анілідів заміщених 2-карбокисукцинанілових кислот методи кількісного аналізу відсутні.

Мета дослідження -- розробити експресну методику кількісного визначення анілідів 4,5-диметокси- та 4,6-дихлор-2-карбокисукцинанілових кислот методом двофазного титрування у системі октанол – вода.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Об'єктом дослідження обрані аніліди 4,5-диметокси- та 4,6-дихлор-2-карбокисукцинанілових кислот (I-VI), будова яких підтверджена даними

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

елементного, ІЧ-, УФ-, ПМР - спектрального аналізу та зустрічним синтезом. Вперше синтезовані сполуки (I-VI), що проявляють протизапальну, анальгетичну, репаративну, діуретичну, нейролептичну, антигіпоксичну та фунгістатичну активність.

Апаратура та реактиви для кількісного визначення мефенамінової та анілідів 4,5-диметокси- та 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілових кислот методом двофазного титрування: мікробюретка класу А (місткість – 5 мл); колба з притертою пробкою (місткість – 100 мл); n-октанол; 0,1% спиртовий розчин тимолфталейну; натрію гідроксид (0,1 М розчин). Всі реактиви та розчини готувалися згідно вимог ДФУ [1].

Потенціометричне титрування проводили у змішаному розчиннику «діоксан - вода» (60 об'ємних % діоксану) на іонометрі І-160 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ - ЛМЛ) електродів.

Методика кількісного визначення 2'-метиланіліду 4,5-диметокси-2-карбоксисукцинілової кислоти (I) методом двофазного титрування. Точну наважку 2'-метиланіліду 4,5-диметокси-2-карбоксисукцинілової кислоти (0,1-0,15 г) вміщують у колбу з притертою пробкою місткістю 100 мл, додають 20 мл октанову, потім додають 40 мл дистильованої води і 8-10 крапель 0,1% спиртового розчину тимолфталейну. Титрують 0,1 М розчином NaOH при інтенсивному перемішуванні до появи яскраво-рожевого забарвлення водного шару. Сполуки II-VI та мефенамінову кислоту аналізують аналогічно (табл. 2).

Методика кількісного визначення 2'-метиланіліду 4,5-диметокси-2-карбоксисукцинілової кислоти (I) методом потенціометричного титрування.

Точну наважку 2'-метиланіліду 4,5-диметокси-2-карбоксисукцинілової кислоти (0,1-0,15г) розчиняють у 20 мл змішаного розчину діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) і титрують потенціометрично звільненим від карбонатів 0,1М розчином натрію гідроксиду. Точки еквівалентності визначають по першій похідній залежності  $E$  (мВ) –  $f(V_{NaOH})$ . Сполуки II-VI та мефенамінову кислоту аналізують аналогічно (табл. 2).

Розрахунок кількісного визначення вмісту анілідів 4,5-диметокси- та 6-дихлор-2-карбоксисукцинілових кислот (I- VI), мефенамінової кислоти, %, проводять за формулою:

$$\% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

де  $V$  – об'єм 0,1М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки до молярності 0,1М розчину натрію гідроксиду;

$T$  – титр 0,1М розчину натрію гідроксиду за досліджуваною сполукою, г/мл

$m_n$  – маса наважки досліджуваної сполуки, г.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами розроблено експресний метод кількісного визначення анілідів

метокси- та хлорзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот. За основу був обраний метод двофазного титрування у присутності індикатора, що не екстрагується органічними розчинниками [5]. Суть методу полягає у прямому титруванні стандартним водним розчином натрію гідроксиду двофазної системи, що складається з органічної фази, в якій розчинена кислота, що визначається, та водної фази, де знаходиться індикатор. При титруванні розчином натрію гідроксиду порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль аніліду 2-карбоксисукцинанілової кислоти переходить у водну фазу. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення індикатора у водному шарі.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення 2'-метиланіліду 4,5-диметокси-2-карбоксисукцинанілової кислоти методом двофазного титрування з різними кислотно-основними індикаторами

Індикатор	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
0,04% спиртовий розчин м-крезолового пурпурного	0,5009	99,54	X = 99,63%
	0,7152	99,14	S = 0,377
	0,8051	100,15	S <sub>x</sub> = 0,1685
	1,1951	99,51	ΔX = 0,47
	1,5253	99,82	ε = 0,47%
0,1% спиртовий розчин фенолфталеїну	0,1094	100,08	X = 99,99%
	0,2020	99,55	S = 0,3011
	0,6088	100,30	S <sub>x</sub> = 0,135
	0,9114	99,82	ΔX = 0,37
	1,5017	100,18	ε = 0,37%
0,1% спиртовий розчин тимолфталеїну	0,1237	100,28	X = 100,11%
	0,1410	99,76	S = 0,290
	0,5012	100,41	S <sub>x</sub> = 0,130
	0,9014	100,26	ΔX = 0,67
	1,4012	99,84	ε = 0,67%

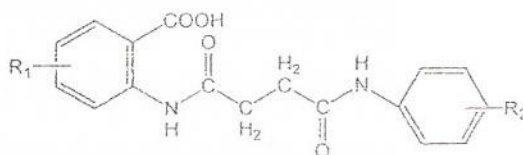
Визначені оптимальні умови двофазного титрування неописаних в літературі анілідів 4,5-диметокси- та 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових кислот. В якості органічного розчинника використовується н-октанол, у якому добре розчиняються досліджувані сполуки (I-VI). Вибір н-октанолу в якості розчинника обумовлений як доброю розчинністю, так і використанням суміші октанол-вода в якості модельної для оцінки ліпофільної активності біологічно активних речовин. Експериментально підібране співвідношення об'ємів водної та органічної фаз 2:1. В якості індикаторів можна використовувати 0,1% спиртовий розчин фенолфталеїну, 0,04% спиртовий розчин м-крезолового пурпурного та 0,1% спиртовий розчин тимолфталеїну. Згідно даних таблиці 1 видно, що більш прийнятним індикатором є спиртовий розчин фенолфталеїну, тому що при його застосуванні достатньо використовувати наважку досліджуваної речовини ≈ 0,1 грама (табл. 1).

# ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Порівняльні результати визначень мефенамінової кислоти та анілідів метокси- та хлорзаміщених 2-карбоксисукцинанілових кислот (I-VI) методом двофазного титрування та відомим потенціометричним методом у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення анілідів 4,5-диметокси- та 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілових та мефенамінової кислот методами двофазного та потенціометричного титрування



Сполука $\frac{R^1}{R^2}$	Метод двофазного титрування			Метод потенціометричного титрування		
	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2'-CH <sub>3</sub> (I)	0,1081	99,47	X = 99,23%	0,1029	99,82	X = 99,91%
	0,1190	99,05	S = 0,199	0,1088	99,93	S = 0,1710
	0,1209	99,05	S <sub>x</sub> = 0,089	0,1032	100,15	S <sub>x</sub> = 0,076
	0,1257	99,35	ΔX = 0,25	0,0958	99,74	ΔX = 0,18
	0,1180	99,00	ε = 0,25%	0,1018	99,91	ε = 0,18%
4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 3'-CH <sub>3</sub> (II)	0,1055	99,80	X = 99,93%	0,1041	99,79	X = 100,08%
	0,1022	99,44	S = 0,355	0,0992	100,36	S = 0,245
	0,1039	100,38	S <sub>x</sub> = 0,159	0,1011	100,21	S <sub>x</sub> = 0,109
	0,1152	100,20	ΔX = 0,44	0,1029	100,09	ΔX = 0,30
	0,1098	99,84	ε = 0,44%	0,1033	99,25	ε = 0,30%
4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 4'-NO <sub>2</sub> (III)	0,1070	100,22	X = 99,93%	0,1095	99,92	X = 99,91%
	0,1024	99,89	S = 0,458	0,1039	100,03	S = 0,171
	0,1022	99,31	S <sub>x</sub> = 0,205	0,1034	99,90	S <sub>x</sub> = 0,076
	0,0971	99,40	ΔX = 0,488	0,0975	100,00	ΔX = 0,18
	0,0987	100,28	ε = 0,49%	0,0972	99,70	ε = 0,18%
4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 4'-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> (IV)	0,1019	100,22	X = 99,93%	0,0979	100,30	X = 99,68%
	0,0988	100,16	S = 0,2835	0,1055	99,53	S = 0,404
	0,0993	99,83	S <sub>x</sub> = 0,127	0,1059	99,27	S <sub>x</sub> = 0,181
	0,0958	99,62	ΔX = 0,35	0,1042	99,45	ΔX = 0,09
	0,1027	99,78	ε = 0,35%	0,1044	99,84	ε = 0,09%
4,6-Cl 4'-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (V)	0,0995	99,93	X = 99,74%	0,1015	99,80	X = 99,59%
	0,1007	100,08	S = 0,281	0,1025	99,85	S = 0,216
	0,1002	99,78	S <sub>x</sub> = 0,125	0,0996	99,49	S <sub>x</sub> = 0,096
	0,1055	99,50	ΔX = 0,35	0,1037	99,47	ΔX = 0,27
	0,1033	99,41	ε = 0,35%	0,1048	99,35	ε = 0,27%
4,6-Cl 4'-COOCH <sub>3</sub> (VI)	0,1052	99,60	X = 99,87%	0,0980	100,15	X = 99,93%
	0,1059	99,92	S = 0,323	0,0983	99,82	S = 0,2835
	0,1055	100,45	S <sub>x</sub> = 0,144	0,1018	99,79	S <sub>x</sub> = 0,127
	0,1022	99,64	ΔX = 0,40	0,1035	99,60	ΔX = 0,35
	0,0980	99,75	ε = 0,40%	0,0994	99,82	ε = 0,35%
Мефена- мінова кислота	0,1302	99,30	X = 99,59%	0,1027	99,84	X = 99,71%
	0,1234	99,63	S = 0,265	0,1065	100,12	S = 0,527
	0,1099	99,65	S <sub>x</sub> = 0,118	0,1075	99,90	S <sub>x</sub> = 0,115
	0,1055	99,96	ΔX = 0,33	0,1054	99,52	ΔX = 0,32
	0,0981	99,44	ε = 0,33%	0,0952	99,53	ε = 0,32%

Одержані дані кількісного визначення методом двофазного титрування характеризується точністю та репрезентативністю. Відносна невизначеність середнього результату за даною методикою не перевищує 0,5%. Розроблена методика експресна, проста у виконанні, надійна, чим вигідно відрізняється від методу потенціометричного титрування.

Природа замісника та його положення в анілідному та антранілових фрагментах 2-карбоксисукцинілових кислот не відбувається на результатах кількісного визначення.

### ВИСНОВКИ

- Розроблена експресна методика кількісного визначення анілідів 4,5-диметокси- та 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілових кислот методом двофазного титрування у системі октаном – вода.
- Визначено оптимальні умови двофазного титрування у системі октанол – вода, підібрано індикатор, застосування якого дозволяє використовувати меншу кількість досліджуваної речовини.
- Розроблена методика характеризується простотою, експресністю, надійністю та досить високою точністю.

### Література

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково – експертний фармакопейний центр.» - 1-ше вид. – Харків: PIPER, 2001.- 556 с.; Доповнення 1.- Харків: PIPER, 2004.- 494 с.; Доповнення 2.- Харків: PIPER, 2008.- 608 с.
2. Ісаєв С.Г. Методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти // Фармацевтичний журн. – 2006. №1. – С. 60-65.
3. Ісаєв С.Г., Павлій О.І., Березнякова Н.Л. та ін. Біологічна активність анілідів 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти та їх солей з глюкозаміном // Ліки. – 2006.- №1/2.- С.76-80.
4. Ісаєв С.Г., Єрьоміна З.Г., Зупанець І.А. та ін. Синтез та біологічна активність  $\beta$ -N-ацилгідрозидів 4-карбетоксисукцинілової кислоти // Медична хімія. – 2010. – Т.12, №4. – С. 60-63.
5. Коренман И.М. Новые титриметрические методы.- М.:Химия, 1983.- С.61-79.
6. Максютіна Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методи аналізу лікарств. – К.: Здоров'я, 1984. – 224с.
7. Черних В.П., Коваленко С.М., Гриценко І.С. та ін. Конструювання та синтез біологічно активних речовин з фармакофорами дикарбоксильної природи // Вісник фармації. – 1996. - №1/2. – С. 54-60.
8. Черних В.П. Драг - дизайн и создание новых лекарственных препаратов в ряду ациклических и гетероциклических производных дикарбоновых кислот // Наукові основи розробки лік. препаратів: матеріали наук. сес. від-ня хім. НАН України. – 1998. – С. 53-70.

**Количественное определение новых биологически  
активных веществ – анилидов метокси- и хлорза-  
мещенных 2-карбоксисукцынаниловых кислот**

**Десяткина А.А., Исаев С.Г., Свечникова Е.Н.,  
Алтухов А.А.**

*Резюме.* Разработана методика количественного определения анилидов метокси- и хлорзамещенных 2-карбоксисукцинаниловых кислот методом двухфазного титрования. 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. Методика характеризуется высокой точностью, простотой, экспрессивностью. Относительная ошибка определений данной методикой не превышает 0,5%.

*Ключевые слова:* антраниловая кислота, бурштиновая кислота, метод двухфазного титрования.

**Quantitation of new biologically active derivatives  
of anilides of metoxi- and chlorine-substituted  
2-carboxysuccinanic acids**

**A.O. Deviatkina, S.H. Isaiev, S.G. Sviechnikova, O.O. Altuhov**

*Summary.* The authors developed a technique for quantitation of anilides of metoxi- and chlorine-substituted 2-carboxysuccinanic acids by biphasic titration. The essence of the method lies in the direct titration of two-phase system, which consists of organic phase containing the substance being analyzed and the aqueous phase containing the indicator, with alkali solution. The titration final point is determined by change of aqueous layer color. The technique is characterized by high accuracy, simplicity and expressivity. Relative measurement error by the technique does not exceed 0.5%.

*Key words:* anthranilic, succinic acid, biphasic titration method.

**ЛЕТКІ СПОЛУКИ ПЛОДІВ ХУРМИ ВІРГІНСЬКОЇ  
(DIOSPYROS VIRGINIANA L.)**

**Джан Т.В.<sup>1,3</sup>, Коновалова О.Ю.<sup>1</sup>, Клименко С.В.<sup>2</sup>,  
Григор'єва О.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Київський медичний університет УАНМ

<sup>2</sup>Національний ботанічний сад ім.

М.М. Гришка НАН України

<sup>3</sup>Інститут фармакології та токсикології НАМН України

*Резюме.* Визначений якісний склад та кількісний вміст летких сполук плодів 8 генотипів хурми віргінської (*Diospyros virginiana L.*), ідентифіковано 112 речовин. Встановлено, що в складі летких сполук плодів домінують

Зб. наук. праць співробіт. НМАПО  
імені П.Л.Шупика 21(4)/2012