

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 | |

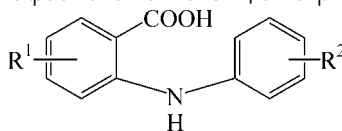
системи, що складається з органічної фази, в якій розчинена кислота, яка визначається, та водної фази, де знаходиться індикатор. При титруванні розчином натрію гідроксиду порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль N-ФАК переходить

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 І-160 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ-ЛМЛ) електродів. Точки еквівалентності визначили по першій похідній залежності Е (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.