

УДК: 543.8:547.435

М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, А.І.БАТАЛОВ, В.В.БОЛОТОВ

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АЗОТНИХ ІПРИТІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ ОКСИДУВАННЯ ДИНАДКИСЛОТАМИ

Українська фармацевтична академія, м.Харків

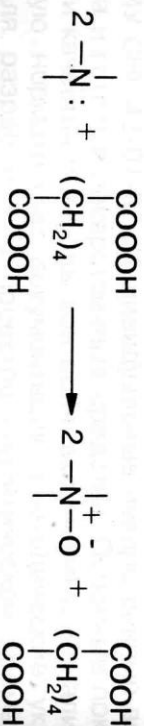
Опрацьований метод кількісного визначення азотних іпритів, в основі якого лежить реакція окислення продуктів їх лужного гідролізу динадкислотами. Надлишок останніх визначають йодометрично. Запропонований метод відрізняється високою чутливістю і не поступається за точністю інструментальним.

Азотні іприти (третинні галогідзаміщені аліфатичні аміни) знаходять застосування як бойові отруйні речовини шкірно-набрякаючої дії, протипухлинні препарати алкілюючого типу дії, а також входять до складу засобів, що використовуються для лікування псоріазу [1,2].

Солі вказаних амінів із галогеноводневими кислотами аналізують аргентометричним [3] чи потенціометричним титруванням з використанням іоноселективних електродів [4]. Для визначення ковалентно зв'язаних атомів галогену речовини попередньо піддають лужному гідролізу або спалюють за методом Шенігера. Повідомлений метод потенціометричного титрування гідрохлоридів цих речовин хлорною кислотою в середовищі оцтової кислоти [5].

Як видно, прийняті для кількісного визначення цих речовин є або не специфічними, або недостатньо чутливими і вимагають в багатьох випадках застосування вимірювальних приладів.

Раніше [7] одним із авторів запропоновано вибірковий і високочутливий метод кількісного визначення третинних аліфатичних амінів, що ґрунтується на реакції N-оксидування цих речовин надлишком аліфатичної динадкислоти у водному середовищі з наступним визначенням витраченого в реакції реагенту методом йодометричного титрування. Кількісне окисдування більшості третинних амінів завершується протягом 10-30 хвилин і протікає за схемою:



Спроба застосувати згаданий метод безпосередньо для визначення азотних іпритів привела до негативних результатів, що, ймовірно, є наслідком часткового утворення в умовах реакції нереакційноздатних стосовно динадкислоти циклічних етиленамонієвих іонів — проміжних продуктів гідролізу азотних іпритів [1,6]. Згідно даних літератури [6] повний гідроліз азотних іпритів досягається при нагріванні речовин до 85-90°C із надлишком 10%-ного розчину луку на протязі 35-40 хв. Тому нами було прийнято рішення піддати азотні іприти перед аналізом повному гідролізу у вищезгаданих умовах. Це привело до позитивних результатів.

Як аналітичний реагент використовували динадкислову кислоту, яку одержували за відомою методикою [7]. Вибір реагенту зумовлений його задовільною розчинністю у воді і доброю стійкістю одержаних розчинів [7].

Оптимальні умови окисдування гідроксизаміщених третинних аліфатичних амінів — продукти гідролізу відповідних азотвмісних іпритів були встановлені експериментально раніше [7] і наведені в табл. 1.

Таблиця 1

**Оптимальні умови окисдування третинних аліфатичних гідроксиамінів — аналогів відповідних азотних іпритів**

№	Сполука — азотний іприт-аналог	pH	Час окисдування, хв
1	N-Метил-2,2'-дигідроксидетиламіну гідрохлорид — N-метил-2,2'-дихлордигетиламіну гідрохлорид	8.5	15
2	2,2',2''-Тригідрокситриетиламіну гідрохлорид — 2,2',2''-трихлортриетиламіну гідрохлорид	8.0 — 8.5	10
3	N, N-Диметил-2-гідроксидетиламіну гідрохлорид — N, N-Диметил-2-хлоретиламіну гідрохлорид	9.0 — 9.5	30

**Методика визначення.** Приблизно 1.25 ммоль гідрохлориду відповідного азотного іприту (точна наважка) кількісно переносять до мірної колби на 25 мл, доводять об'єм водою до мітки. Відбирають 1.00 мл одержаного розчину і переносять до конічної колби місткістю 100 мл із притертим корком, додають 10 мл 2.5 М розчину гідроксиду натрію. Колбу закорковують, поміщають до водяного нагрівника на 35 хв, періодично струшуючи. Гідролізат охолоджують до кімнатної

температури і нейтралізують надлишок луку 10 мл 1.25 М розчину сульфатної кислоти, одночасно змиваючи залишки луку з аналізованою речовиною з корка. Визначають рН одержаного розчину за допомогою універсального індикаторного папірця, на який наносять розчин заповненим капілярно. Якщо необхідно, до розчину додають краплями 0.1 М розчин гідроксиду натрію чи 0.05 М розчин сульфатної кислоти до досягнення значення рН, вказаного в табл. 1. Після цього до розчину додають 10.00 мл 0.02 М розчину динатридіпінової кислоти, виготовленого за методом [7], перемішують і залишають до завершення реакції на час, вказаний в табл. 7. Після закінчення взаємодії до розчину додають 1 мл 0.5%-ного розчину сульфатної кислоти і 1 мл 10%-ного розчину йодиду калію. Колбу закорковують, розчин перемішують протягом 30 секунд і титрують вивільнений йод 0.01 М розчином тіосульфата натрію, використовуючи як індикатор розчин крохмалю.

Паралельно проводять контрольний дослід в аналогічних умовах.

Різниця об'ємів розчину тіосульфата натрію, витраченого на титрування в контрольному і основному досліді, перераховують на вміст відповідного іприту.

Результати кількісного визначення азотних іпритів приведені в табл. 2. Вони переконливо свідчать про можливість кількісного визначення вказаних речовин даним методом із достатньо високою точністю (відносне стандартне відхилення не перевищує 0.5%).

Таблиця 2

**Результати визначення хлорзаміщених аліфатичних третинних амінів йодометричним методом за реакцією з динатридіпіновою кислотою ( $n = 5$ ;  $R = 0.95$ )**

№	Сполука	Взято, мг	Знайдено, мг $x \pm \delta$	$S_x$
1	N-Метил-2,2'-дигідроксидетиламіну гідрохлорид	10.25 15.27 19.35	10.03 $\pm$ 0.04 15.30 $\pm$ 0.05 19.26 $\pm$ 0.05	0.004 0.003 0.003
2	2,2',2''-Тригідрокситриетиламіну гідрохлорид	10.10 0.01	10.12 $\pm$ 0.03 10.03 $\pm$ 0.04	0.002 0.004
3	N, N-Диметил-2-гідроксиетиламіну гідрохлорид	1.50	7.51 $\pm$ 0.025	0.003

Запропонований метод вигідно відрізняється від відомих: дозволяє визначати значно нижчі концентрації (до  $10^{-4}$ – $10^{-5}$  М) іпритів в порівнянні із методами, відомими з доступних джерел літератури [3-5], не поступається їм за точністю і не вимагає застосування вимірних приладів.

Метод може бути рекомендований для аналізу проб водних розчинів азотних іпритів у військових польових хімічних лабораторіях, а також для їх визначення в лікарських формах.

Таким чином, запропоновано новий метод та опрацьована методика кількісного визначення третинних галогідзаміщених аліфатичних амінів (азотних іпритів), яка відрізняється високою точністю та чутливістю.

### Література

1. Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология противоопухолевых препаратов.— К.: Наук.думка, 1985.— 268 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х ч.— Ч.1.— 12-е изд.— М.: Медицина, 1994.— 736 с.
3. Государственная Фармакопея СССР.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— С.474.
4. Байлесску Г., Кошофре В. Применение ионселективных мембранных электронных электродов в органическом анализе: Пер. С англ.— М.: Мир, 1980.— С.71-75.
5. Seglie A., Malatesta R. // Farmaco Ed. Scient.— 1955.— V.10.— №5.— Р.257-262.
6. Соболевский Л.З., Яковлев Л.Я. Синтезы отравляющих веществ.— Оборониз, 1939.— С.176-178.
7. Блажеевский Н.Е., Зинчук В.К. // Журн.аналит.химии.— 1989.— Т.15.— №9.— С.1662-1665.

УДК: 543.8:547.435

### Колічественное определение азотистых ипритов по реакции окисления дипероксислотами

Н.Е.Блажеевский, А.И.Баталов, В.В.Болотов

Научные основы разработки лекарственных средств:

Материалы Научной сессии Отделения химии НАН Украины, 1998.— С.394-398.

Разработан метод количественного определения азотистых ипритов, в основу которого положена реакция окисления продуктов их щелочного гидролиза дипероксислотами. Избыток последних определяют йодометрически. Предлагаемый метод



отличается высокой чувствительностью и не уступает по точности инструментальным.

Табл.2. Лит.7.

УДК: 543.8:547.435

# **Quantitative analysis of nitrogen mustards by oxidation with the aid of diperoxyacids**

*N.E.Blazhnevsky, A.I.Batalov, V.V.Bolotov*

The Scientific Principles of Drugs Elaboration:

The transactions of Scientific session of Chemistry department of Ukrainian National Academy of Science, 1998.—P.394-398.

A method has been developed for the quantitative analysis of nitrogen mustards, based on the oxidation of their products of alkaline hydrolysis with the aid of diperoxyacids. The excess of the latter is defined iodometrically. The proposed method is distinguished by high sensitivity and has not been proven to be less accurate than instrumental methods.

Tabl.2. Ref.7.

УДК 543.544.45

А.И.ГРИЗОДУБ, М.Г.ЛЕВИН, В.П.ГЕОРГИЕВСКИЙ

# **О МЕХАНИЗМЕ УДЕРЖИВАНИЯ В ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МНОГОКОМПОНЕНТНЫМИ ПОДВИЖНЫМИ ФАЗАМИ НА ГЕТЕРОГЕННЫХ СОРБЕНТАХ**

*Государственный научный центр лекарственных средств, г. Харьков*

Проведено обсуждение механизма адсорбции в жидкостной хроматографии с многокомпонентными подвижными фазами. Показано, что в случае гетерогенного сорбента наиболее адекватно отражает эксперимент модель единого адсорбционного центра. Обсужден физический смысл параметров данной модели и ее возможности для стандартизации сорбентов и подвижных фаз. Проведено обсуждение концепции эффективной концентрации многокомпонентной подвижной фазы и показано, что данная концепция позволяет построить единый эмпирический ряд одно- и многокомпонентных подвижных фаз.

Одной из важных проблем жидкостной хроматографии вообще и тонкослойной хроматографии в частности является проблема стандартизации сорбентов и подвижных фаз.

Для ее решения развивались различные теоретические подходы, которые в той или иной мере способствовали ее решению, однако сама проблема все еще остается достаточно острой. Данное обстоятельство может свидетельствовать о недостаточной правильном и полном понимании нами природы хроматографического процесса.

С этой точки зрения представляется полезным рассмотрение физического смысла развитых нами ранее [1,2] подходов – модели единого адсорбционного центра (МЕЦ) и концепции эффективной концентрации подвижной фазы, которые хорошо согласуются с экспериментом для самых различных типов сорбентов в многокомпонентных подвижных фазах.

Данные вопросы носят достаточно общий физико-химический характер, поскольку прямо связаны с механизмом удерживания в жидкостной хроматографии с многокомпонентными подвижными фазами на гетерогенных сорбентах.

**Модель единого адсорбционного центра.** Рассмотрим в качестве примера адсорбцию хроматографируемых соединений на поверхности привитого сорбента на основе силикагеля (на таких сорбентах проводятся 90-95% всех анализов в ВЭЖХ). Согласно данным литературы [3], лишь около 50% всех активных центров исходного силикагеля закрываются привитыми группами, т.е. поверхность привитого сорбента