

Л. М. Юсупова, С. Ю. Гармонов, Р. Ш. Мархабуллина

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУБСТАНЦИИ
5,7-БИС-(МЕТА-НИТРОФЕНИЛАМИНО)-4,6-ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА
МЕТОДОМ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ**

Ключевые слова: 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксан, потенциометрическое титрование.

Изучены физико-химические свойства и спектральные характеристики субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана методами УФ-, ИК-спектроскопии. Разработана методика количественного определения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана методом потенциометрического титрования. Методика характеризуется высокой точностью, надежностью и чувствительностью.

Key words: 5,7-bis-(meta-nitrophenylamino)-4,6-dinitrobenzofuroxan, potentiometric titration.

Physical and chemical properties, UV-, IR-spectra of 5,7-bis-(meta-nitrophenylamino)-4,6-dinitrobenzofuroxan substance were examined. A new method of quality determination of the substance of 5,7-bis-(meta-nitrophenylamino)-4,6-dinitrobenzofuroxan using potentiometric titration method was developed. The method has high precision, reliability and sensitivity.

Введение

Среди производных бензофураксанов синтезирована субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана, обладающая антигельминтными свойствами [1,2]. При своей малой токсичности ЛД₅₀ 3500 мг/кг субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана обладает высокой эффективностью [3].

Для стандартизации фармацевтической субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана необходимо изучить ее физические и физико-химические свойства, разработать точные и надежные методы анализа.

Целью исследований является изучение физических и физико-химических свойств субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана, разработка методики количественного определения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана методом потенциометрического титрования в водно-органической среде.

Экспериментальная часть

По внешнему виду субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана представляет собой аморфный порошок оранжевого цвета. Первоначально было проведено исследование растворимости субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана согласно критериям Государственной Фармакопеи Российской Федерации [4]. Установлено, что субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана практически не растворяется в воде, этаноле 96 %, хлороформе, умеренно растворима в ацетоне и диметилформамиде, мало растворима в ацетонитриле и легко растворима в диметилсульфоксиде.

Для идентификации субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана

на были использованы методы УФ-, ИК-спектроскопии.

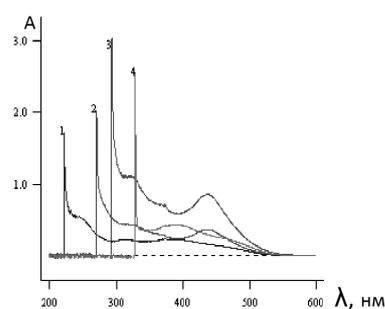


Рис. 1 – Электронные спектры поглощения в растворителях 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана (8 мкг/мл): 1 – ацетонитрил, 2 – диметилформамид, 3 – диметилсульфоксид, 4 – ацетон

На рисунке 1 представлены электронные спектры поглощения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана, которые сняты на спектрофотометре СФ-56 [5]. Согласно рисунку 1 электронный спектр поглощения 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана в диметилсульфоксиде и в диметилформамиде имеет максимум поглощения при 437 ± 2 нм, электронный спектр поглощения 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана в ацетоне и в ацетонитриле имеет максимум поглощения при 375 ± 2 нм.

ИК-спектр субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана снят на ИК-спектрометре Bruker ALPNA с приставкой НПВО Alpha-E. В ИК-спектре 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана присутствуют следующие характеристические полосы поглощения (см^{-1}): 3319 (NH связи), 1602 (бензофураксанный цикл), 1553 и 1529 (NO_2 группы) (рис. 2).

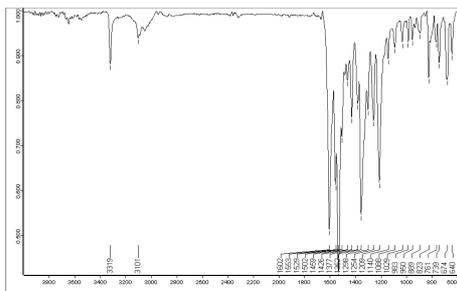


Рис. 2 – ИК-спектр поглощения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана

Для определения температуры плавления субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана применяли метод дифференциальной сканирующей калориметрии.

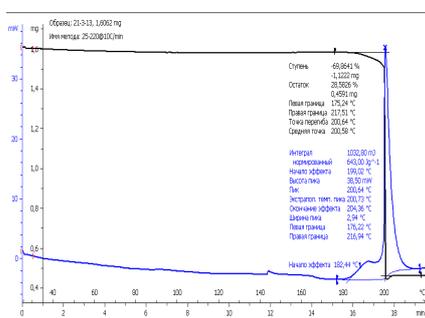


Рис. 3 – Дериватограмма субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана

Согласно рисунку 3 установлено, что субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана плавится с разложением при температуре 200,7 °C.

Важным этапом при создании лекарственного препарата является разработка точных и надежных методов его анализа. В результате отсутствия стандартного образца субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана для его количественного определения был разработан метод потенциометрического титрования в водно-органической среде. Метод потенциометрического титрования характеризуется высокой чувствительностью и точностью. Этот метод является ведущим для определения содержания действующего вещества в фармацевтических субстанциях [4, 6].

Вследствие наличия у субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана слабо выраженных кислотных свойств, в качестве титранта выбран 0,1 моль/л едкий натр [7].

Потенциометрическое титрование проводилось на иономере ЭВ-74 со стеклянным индикаторным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения. В мерном стакане вместимостью 100 мл растворили 0,01 г (точная навеска) субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана в 25 мл ацетонитрила и добавили 25 мл воды сверхчистой, полученной на установке Millipore

Waters. В полученный раствор погрузили электроды и тщательно перемешали с помощью магнитной мешалки. После добавления каждой порции титранта (0,025 мл) раствор тщательно перемешивали и фиксировали значение электродного потенциала. Титрование проводили до достижения значения электродного потенциала относительно постоянным. Также был проведен холостой опыт, согласно которому холостой объем 0,1 моль/л едкого натра составил 0,025 мл.

По полученным данным построили график зависимости величины электродного потенциала от объема титранта, и получили кривую потенциометрического титрования (рис. 4).

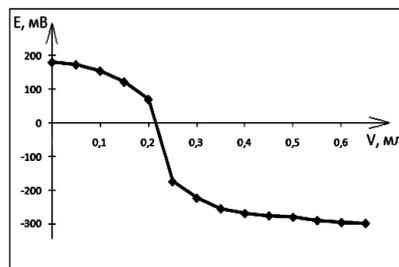


Рис. 4 – Кривая потенциометрического титрования субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана

Начальное значение электродного потенциала субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана в смеси вода-ацетонитрил (50 %-50 %) составило 180 мВ.

Содержание активного вещества в субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана в % рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{(V - V_K) \cdot 0,0498 \cdot K_n \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

где V – объем 0,1М раствора натра едкого, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл; V_K – объем 0,1М раствора натра едкого, пошедший на титрование в контрольном опыте, мл; K_n – коэффициент поправки 0,1М раствора натра едкого; m – навеска 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

Результаты и их обсуждение

Содержание активного вещества в очищенной субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана составило 99,99 %. Проведена проверка разработанной методики потенциометрического титрования субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана на модельных образцах, полученных из очищенной субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана.

Правильность аналитической методики количественного определения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофураксана методом потенциометрического титрования проверена на модельных образцах с содержанием от

80 до 120 % от теоретической концентрации субстанции. Результаты анализа трех модельных образцов представлены в табл. 1, из которой видно, что коэффициент вариации результатов количественного определения 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в модельных образцах равен 1,015 % и не превышает 2 %. Это доказывает возможность применения разработанной методики для количественного определения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана.

Таблица 1 – Определение субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в модельных образцах (n = 9, P = 0,95)

Заложено, г	Найдено		Метрологические характеристики
	г	%	
0,008	0,0079	98,75	n=9, f=8, P=95 % t (95 %, 8)=2,31 □x=99,99 % S ² =1,03 S=1,015 % S _r =1,015 % Δ □x=0,78 %
0,008	0,0080	100,00	
0,008	0,0080	100,00	
0,010	0,0099	99,00	
0,010	0,0102	102,00	
0,010	0,0101	101,00	
0,012	0,0120	100,00	
0,012	0,0119	99,17	
0,012	0,0120	100,00	

Выводы

1. Изучены физико-химические свойства субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана.

2. Изучены спектральные характеристики субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана методами УФ-, ИК- спек-

троскопии, оценена возможность применения этих методов для идентификации и подтверждения структуры субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана.

3. Разработана и доказана правильность методики количественного анализа субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана методом потенциометрического титрования.

Литература

1. Л.М. Юсупова, С.Ю. Гармонов, И.М. Захаров, А.Р. Быков, Т.В. Гарипов, И.Ф. Фалыхов. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофуросана. Вестн. Казан. технол. ун-та. №1, с. 103-111, 2004.
2. Л.В. Спатлова, Л.М. Юсупова. Кинетика взаимодействия 5,7-дихлоро-4,6-динитро-бензофуросана с 3,5-дихлороанилином. Вестн. Казан. технол. ун-та. №19, с. 29-34, 2011.
3. Пат. 2009112924/15(017596) от 5. 05.2010 г. Антигельминтная композиция на основе соли четвертичного фосфония и замещенного динитробензофуросана. И.В. Галкина, С.Н. Егорова, Л.М. Юсупова, Р.Ф. Мавлиханов, Н.А. Лутфуллина, Н.В. Воробьева, Е.В. Тудрий, Л.В. Спатлова, Ю.Г.Штырлин, В.И. Галкин, М.Х. Лутфуллин.
4. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 12 изд., ч. 1, М., 2007.
5. Л.М. Юсупова, Р.Ш. Мархабуллина, С.Ю. Гармонов. Спектрофотометрическое определение 5,7-бис-(метанитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в лекарственных формах. Вестн. Казан. технол. ун-та. Т. 16 №5, с. 139-141, 2013.
6. United States Pharmacopoeia (2007).
7. Л.М. Юсупова, Р.Ш. Мархабуллина, С.Ю. Гармонов. Исследование кислотно-основных свойств субстанции 5,7-бис-(метанитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана. Вестн. Казан. технол. ун-та. Т.16 №5, с. 145-147, 2013.

© Л. М. Юсупова – д-р хим. наук, проф. каф. ХТОСА КНИТУ; С. Ю. Гармонов – д-р хим. наук, проф. каф. аналитической химии, сертификации и менеджмента качества КНИТУ; Р. Ш. Мархабуллина – асп. каф. ХТОСА КНИТУ, remark@bk.ru.