

615.21/26(043.3)

A86

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ УКРАИНЫ ПО ХИМИЧЕСКОЙ,
НЕФТЕХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНСКИМ
ПРЕПАРАТАМ (ГОСХИМПРОМ УКРАИНЫ)
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для служебного пользования

Экз. № 067

На правах рукописи

А Р Т Е М Ч Е Н К О Степан Степанович

РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ АНАЛИЗА НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ С ПРОИЗВОДНЫМИ ХИНОНИМИНОВ

15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

ХАРЬКОВ - 1992

Работа выполнена на кафедре аналитической химии
Запорожского медицинского института

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук,
профессор А. Н. Гайдужевич
доктор фармацевтических наук
А. И. Григодуб
доктор фармацевтических наук,
профессор В. А. Полков

Будущая организация: Государственный НИИ по стандартиза-
ции и контролю лекарственных средств

Защита диссертации состоится "23" июня 1992 г.
в "10" часов на заседании специализированного совета
Д 038.06.01 Государственного научного центра лекарственных
средств (ГНЦЛС) по адресу: 310085, г. Харьков, ул. Астрономи-
ческая, 33.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦЛС.

_____ 1992 г.

06:01.

Н. А. Казаринев

615.21/26(043.3)
A86

Актуальность проблемы. Постоянное увеличение ассортимента лекарственных средств различного химического строения и состава требует расширения научных исследований в области разработки новых, а также совершенствования и унификации существующих методов фармацевтического анализа.

Критический обзор патентной и научной литературы показывает, что преимущественное развитие получают инструментальные способы анализа как наиболее объективные, высокочувствительные, экспрессные и экономичные. В этом отношении выгодно отличается своей доступностью и простотой реализации спектрофотометрия в видимой области спектра. Общей проблемой развития этого метода анализа является поиск легкодоступных, достаточно селективных, высокочувствительных цветореагентов. Существующий ассортимент цветореагентов не всегда может быть использован в количественном спектрофотометрическом анализе лекарственных средств. В этой связи поиск избирательных органических реагентов на отдельные функциональные группировки в молекулах лекарственных средств и создание на этой основе простых в выполнении способов их количественного определения является актуальной проблемой практической фармации.

Диссертационная работа посвящена решению этой проблемы - разработке простых, высокочувствительных методик анализа некоторых лекарственных веществ различного химического строения на основе реакций с цветореагентами, производными 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинониминол и спектрофотометрии в видимой области спектра.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Запорожского медицинского института Министерства здравоохранения Украины, является фрагментом комплексной темы "Разработать фотометрические способы качественного и количественного анализа некоторых лекарственных средств на основе применения карбонилсодержащих цветореагентов", утвержденной ГКНТ СССР (регистрационный номер 01.9.10 004791, шифр темы ВН 10.06.0000.91).

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является разработка избирательных, высокочувствительных и простых

8/11-045433
5456

ЗАПОРІЗЬКИЙ
МЕДИЦИНСЬКИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
БІБЛІОТЕКА

в выполнении спектрофотометрических методик анализа лекарственных веществ из классов фенолов, тиолов, аминов и солей слабых кислот и оснований.

Для реализации этой цели были поставлены следующие основные задачи:

1. Установить оптимальные условия количественного образования продуктов взаимодействия N-хлор-, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил- и N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина, N-фенилсульфонил-2-(ацетилацетонил-2')-1,4-нафтохинонимина и его 2-малонил-производных, N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина и его производных с лекарственными веществами из классов фенолов, тиолов, аминов и солей слабых кислот и оснований;

2. Рассчитать аналитические показатели чувствительности реакций;

3. Выявить основные закономерности между строением реагентов, их физико-химическими свойствами и аналитическими характеристиками реакций;

4. Предложить способ математического прогнозирования аналитических и метрологических характеристик методик количественного определения с использованием реагентов, производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминов и N-п-толилсульфонил-2-дикеталкил-1,4-нафтохинониминов;

5. Изучить химический состав и строение образующихся в реакциях продуктов для дальнейшего прогнозирования способов анализа лекарственных веществ.

Научная новизна работы. Теоретическое обоснование применения производных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинониминов для качественного и количественного определения лекарственных средств из классов фенолов, тиолов, аминов и солей слабых кислот и оснований.

Применение ЭМ для прогнозирования строения реагентов с заданными аналитическими свойствами в ряду производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминов и N-п-толилсульфонил-2 дикеталкил-1,4-нафтохинониминов.

Установление оптимальных условий реакций N-хлор-, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина и его 2-хлор-производного, N-фенилсульфонил-, N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинони-

мина и его 2-хлор-, 2-дихетозалкил-производных, N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина и его производных с 55 лекарственными и модельными веществами, производными фенолов, тиолов, аминов и солей слабых кислот и оснований.

Расчет аналитических показателей чувствительности реакций лекарственных веществ с изучаемыми цветореагентами.

В результате выполненных исследований предложено 72 новых, высокочувствительных, простых в выполнении способа количественного определения 55 лекарственных веществ в индивидуальном виде и в 164 составах прописей лекарственных форм заводского и экстенпорального изготовления, основанных на реакциях с производными 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинониминов в сочетании со спектрофотометрией в видимой области спектра, что имеет важное научно-практическое значение.

Способы определения некоторых изученных лекарственных средств защищены 33 авторскими свидетельствами на изобретение.

Практическое значение работы. Расширен ассортимент цветореагентов для количественного спектрофотометрического анализа и разработаны способы качественного и количественного определения 55 лекарственных веществ из классов фенолов, тиолов, аминов, солей слабых кислот и оснований как в индивидуальном виде, так и в лекарственных формах заводского и экстенпорального изготовления.

Новые методики количественного определения включены в ведомости изменения к 2 фармакопейным статьям.

МЗ СССР изданы "Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов экстенпоральных лекарственных форм" (Москва, 1991 г.).

МЗ Украины изданы "Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках" (Киев, 1989 г.).

Минздравом Украины для контрольно-аналитических служб ПО "Фармация" изданы информационные письма "Количественное определение мезатона в экстенпоральных лекарственных формах" и "Количественное определение кофеин-бензоата натрия в экстенпоральных лекарственных формах", которые внедрены в практическую работу контрольно-аналитических лабораторий ПО "Фармация" Киевского, Ивано-Транковского и Запорожского облисполкомов.

Материалы исследований вошли в отчет по НИР, отмеченный дипломом III степени МинЕУВа Украины за лучшую научную работу, выполненную в учебных заведениях в 1981-1985 г. г.

Типовые методики спектрофотометрического определения лекарственных средств с применением органических реагентов N-хлор- и N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина экспонировались на ВДНХ СССР в павильоне "Здравоохранение" (Москва, 1985 г.).

Результаты исследований нашли применение в учебном процессе при изложении курса фармацевтической химии на кафедрах фармацевтических факультетов ряда медицинских институтов.

Методика определения полиамидных добавок электролитов цинкования позволила контролировать при их производстве выбросы в окружающую среду, что дало возможность организовать широкомасштабный выпуск добавок для процесса щелочного цинкования, внедрение которого в 1986-1989 г. г. дало экономический эффект 3,8 млн. руб.

Апробация работы. Материалы исследований доложены на: Всесоюзной научно-практической конференции "Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств" (Харьков, 1982 г.); 4-м съезде фармацевтов Украины (Запорожье, 1984 г.); 5-й Всесоюзной конференции по аналитической химии органических соединений (Москва, 1984 г.); 11-12 конференциях молодых ученых Запорожского медицинского института (1983-1985 г. г.); Всесоюзной научно-практической конференции "Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки" (Харьков, 1986 г.); 4-м съезде фармацевтов Литвы (Каунас, 1987 г.); 3-й Межинститутской областной конференции молодых ученых (Запорожье, 1988 г.); научно-практической конференции "Химические проблемы отраслей народного хозяйства тюменского региона и пути их решения" (Тюмень, 1989 г.); научно-практической конференции "Прогрессивные методы диагностики процессов, материалов, электролитов и чистоты окружающей среды" (Куйбышев, 1989 г. , 1990 г.); 4-й Межинститутской областной конференции молодых ученых (Запорожье, 1990 г.); научно-практической конференции "Безотходная технология химических, нетехнических, гальванических производств и в стройиндустрии" (Куйбышев, 1990 г.); 5-й Всесоюзной конференции по аналитической химии органических веществ (Москва, 1991 г.);

8-я Всесоюзной конференции по химии дикарбонильных соединений (Рига, 1991 г.); научно-практической конференции "Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики" (Курск, 1991 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 77 работ, включая 33 авторских свидетельства на изобретение.

На защиту выносятся следующие результаты экспериментальных исследований и их теоретическое обоснование;

Разработанные новые способы качественного и количественного определения 55 лекарственных веществ из классов аминов, фенолов, тиолов и солей слабых кислот и оснований как в индивидуальном виде, так и в виде сложных лекарственных форм, на основе использования цветореагентов из группы хинониминов и спектрофотометрии в видимой области.

Изученные условия и химизм реакций N-хлор-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина, N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина, N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина, N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина, N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина с исследуемыми лекарственными веществами.

Выявленные основные закономерности между строением производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина и N-п-толилсульфонил-2-дикетоалкил-1,4-нафтохинонимина и их аналитическими и метрологическими характеристиками.

Полученные результаты, указывающие на целесообразность и перспективность широкого применения вышеуказанных цветореагентов в практике фармацевтического анализа.

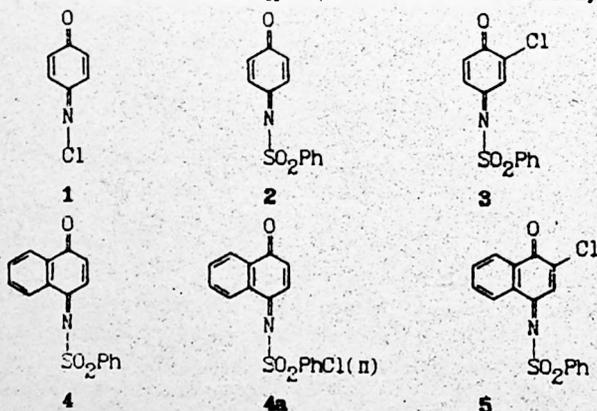
Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 332 страницах машинописного текста, содержит 65 табл., 44 рис. Состоит из введения, восьми глав и выводов. Библиографический указатель включает 379 литературных источников, из них 182 на иностранных языках.

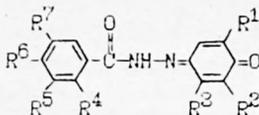
Изложению собственных исследований предшествует обзор литературы, посвященный применению производных хинонимина в анализе, критическому рассмотрению описанных в НТД и известных спектрофотометрических методов определения исследуемых лекарственных веществ.

Диссертация - научное исследование, содержащее решение актуальной задачи по научному прогнозированию и созданию простых в выполнении, высококачественных инструментальных способов анализа лекарственных средств по функциональным группам с внедрением новых цветореагентов и методик фотометрического контроля качества лекарственных средств, что имеет важное научно-практическое значение для теории и практики фармации.

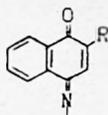
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ литературных данных показал, что по степени изученности аналитических свойств и применения в анализе производные хинониминов распределяются в следующий ряд: N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимин (2) и его производные нашли ограниченное применение в качестве реагентов для кинетического определения фенолов; N-хлор-1,4-бензохинонимин (1), N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимин (3), N-фенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин (4), N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин (4а), N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин (5), N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимин (6) и его производные, N-фенилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин (7) и его производные в органическом функциональном анализе не применяются.





6 (а-у)



7(а-д)

а- R = -CH(COCH₃)₂
 б- R = -CH(CORh)₂
 в- R = -CH(COOC₂H₅)CC₄H₉
 г- R = -CH(COOCCH₃)₂
 д- R = -CH(C₆H₅O₂)цикло

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ N-ХЛОР-1,4-БЕНЗОХИНОНИМИНА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ И МОДЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ПРОИЗВОДНЫМИ ФЕНОЛОВ, ТИОЛОВ, ТИОАМИДОВ И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

Предварительными исследованиями установлено, что N-хлор-1,4-бензохинонимин взаимодействует с образованием окрашенных продуктов с лекарственными веществами из классов ароматических аминов, фенолов, тиолов, тиоамидов и с меркапто-группой.

Экспериментально установленные оптимальные условия проведения реакций показывают, что количество реагента и pH реакционной среды оказывают существенное влияние на выход окрашенных продуктов реакции и стабильность их во времени и определяются индивидуальными свойствами лекарственных веществ. Так, концентрация растворов N-хлор-1,4-бензохинонимина в этаноле или пропанол-2 колеблется в пределах от 0,014% до 0,1%, а вводимый его объем - от 3 до 7 мл. pH буферного раствора меняется в пределах от 9,0 (примахин) до 13,0 (фенол, тимол). Время стабильности оптической плотности при этом находится в интервале от 6 мин (мезатон) до 2 часов (хинозол).

Анализ данных табл. 1 показывает, что по максимуму поглощения все продукты реакции исследуемых веществ с N-хлор-1,4-бензохинониминном можно разделить на четыре группы.

В первую группу входят соединения, имеющие в своей структуре меркапто- и тио-группу. Их продукты реакции с N-хлор-1,4-бензохинониминном имеют максимум поглощения в области 390-445 и 458-472 нм соответственно и мало отличаются по величине чувствительности. Предел обнаружения их составляет 0,59-1,09 мкг/мл. Исключение составляет тиамин бромид, предел обнаружения которого 1,28 мкг/мл.

Во вторую группу входят соединения, производные двухатомных фенолов (резорцин, норадrenalина гидротартрат), продукты реакций которых имеют максимум поглощения в области 445-455 нм.

Таблица 1

аналитические показатели чувствительности реакции
N-хлор-1,4-бензохинонимин - вещество

Вещество	М. м.	λ_{max} нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$a \cdot 10^2$	$W_s \cdot 10^2$	C_{min} мкг/мл
Хинзол	389,40	612	34,5	8,97	1,13	0,56
Энтеросептол	305,50	670	28,7	9,38	1,07	0,53
Ленол	94,11	645	4,54	4,82	2,07	1,04
Резорцин	110,13	450	5,03	4,57	2,19	1,09
Тимол	150,22	624	24,5	16,3	0,613	0,307
Рутин	664,60	660	12,4	1,86	5,37	2,69
Норадреналина						
гидротартрат	337,29	448	15,1	4,48	2,23	1,12
Мезатон	203,67	650	0,50	2,45	4,09	2,04
Меркаптопурин	170,19	425	0,94	5,53	1,81	0,91
Меркалол	114,17	390	0,65	5,67	1,76	0,88
Цистеин	121,16	423	0,85	7,03	1,42	0,71
Протионамид	179,20	470	1,20	6,68	1,50	0,75
Тиамин бромид	435,20	445	1,16	2,66	3,76	1,88
Примахин	455,34	700	1,44	3,17	3,15	1,58
3-метил-1,2,4- триазаолин-5-тион	115,15	420	9,77	8,48	1,18	0,59
2-(аминотиосоксомо тил)ацетогидразид	133,17	460	6,10	4,58	2,18	1,09

Третья группа веществ представлена одноатомными фенолами, продукты которых имеют максимум поглощения в области 610-670 нм. Предел обнаружения лекарственных веществ, производных фенолов, составляет 0,307-2,69 мкг/мл. Лекарственные вещества, имеющие близкое строение (хинолол, энтеросептол) имеют практически одинаковый предел обнаружения (0,56 и 0,52 мкг/мл соответственно).

Четвертую группу представляет препарат, имеющий в своей структуре ароматическую амино группу - примахин. Максимум поглощения его продукта реакции с N-хлор-1,4-бензохинониминном лежит в области 690-710 нм, а предел обнаружения - 1,60 мкг/мл.

Приведенный выше анализ показывает, что реакция с N-хлор-1,4-бензохинониминном является высокочувствительной и её можно

использовать для идентификации веществ, содержащих фенольный гидроксил, меркапто-, тио-группы и производных ароматических аминов.

Для изучения реакции N-хлор-1,4-бензохинонимина на примере энтеросептола и хинозола спектрофотометрическими методами (табл. 4) был установлен состав образующихся продуктов. Методом препаративной хроматографии было проведено их выделение, а индивидуальность подтверждена данными тонкослойной хроматографии в нескольких системах растворителей. Для выделенных продуктов были измерены УФ- (рис. 1), ИК-спектры, определен элементный состав.

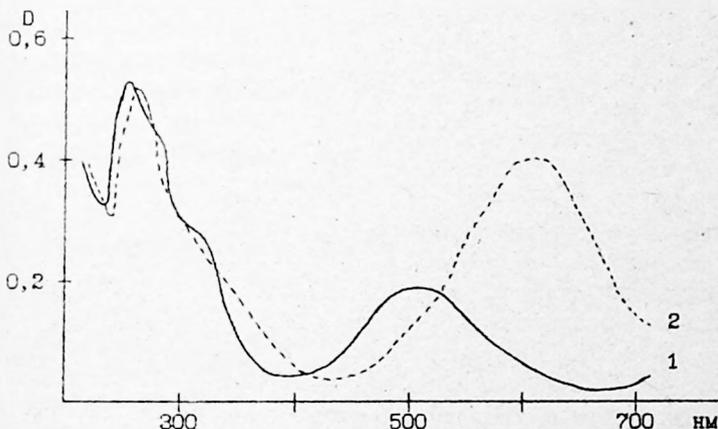
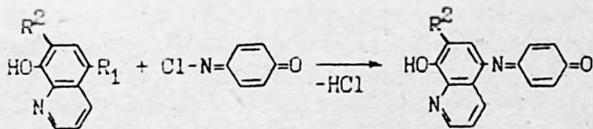


Рис. 1. Спектр поглощения продукта реакции N-хлор-1,4-бензохинонимин - хинозол в этаноле (1) и буферном растворе с pH 10 (2)

Анализ результатов проведенных исследований показал сходство выделенных продуктов с известными хинониминовыми красителями, что дало основание описать их образование следующей схемой:



9(a, б)

1

10(a, б)

где: R¹=H; R²=H - хинозол (9a) ИК: 1675(1655); 1640; 1360
 R¹=Cl; R²=I - энтеросептол (9б) 1335(1320);

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ N-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-1,4-БЕНЗОХИНОНИМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ И МОДЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ С ПЕРВИЧНОЙ АРОМАТИЧЕСКОЙ АМИНОГРУППОЙ

N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимин (2) и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимин (3) проявили высокую аналитическую активность к лекарственным веществам с первичной ароматической аминогруппой.

Экспериментально установлено, что оптимальное количество 0,3% раствора N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина индивидуально в реакциях с лекарственными веществами и колеблется от 3,0 мл (сульфантрал) до 9,0 мл (норсульфаол, апрессин). Реакция протекает быстро - оптическая плотность достигает максимума на 4-14 мин и не меняет своего значения в течение 10-50 мин. Исключение составляет апрессин, для которого оптимальное время измерения оптической плотности продуктов реакции находится в интервале от 22 до 50 мин от начала реакции.

Для лекарственных веществ, реагирующих с N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинониминном оптимальное количество цветореагента составляет 1,0-4,0 мл 0,3% раствора. При этом реакция протекает медленнее - оптическая плотность достигает максимального значения на 16-24 мин и остается постоянной в течение 16-54 мин.

Изучение спектров поглощения образовавшихся продуктов реакции лекарственных и модельных веществ с N-фенилсульфонил- и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинониминном (табл. 2) показало, что все исследуемые вещества, имеющие незаамещенную ароматическую аминогруппу, образуют с N-фенилсульфонил-1,4-бензохинониминном окрашенные продукты реакции, максимум поглощения которых находится в области 520-555 нм. В отличие от них, апрессин, имеющий остаток гидразина, образует продукты реакции с максимумом поглощения в области 450-474 нм.

Исследуемые лекарственные вещества, содержащие ароматическую аминогруппу, с N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинониминном образуют продукты реакции с максимумом поглощения в области 410-445 нм.

Следовательно, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимин и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимин образуют с лекарственными и модельными веществами, производными аромати-

ческих аминов, различные по строению продукты реакции.

Таблица 2

Аналитические показатели чувствительности реакции
N-фенилсульфонил- и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-
бенаохинонимин - вещество

Реагент, Вещество	М. м.	λ_{max} нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$\alpha \cdot 10^2$	$w_s \cdot 10^2$	C_{min} мкг/мл
N-фенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин						
Натрия п-амино-						
салицилат	211,15	550	5,95	2,83	3,54	1,77
Стрептоцид	172,21	535	5,10	2,96	3,38	1,69
Норсульфазол	255,32	535	5,99	2,35	4,26	2,13
Новокаин	272,78	540	6,57	2,41	4,15	2,08
Новокаинамид	271,79	538	12,4	4,55	2,20	1,10
Сульфантрол	341,30	540	3,66	1,07	9,31	4,66
Дихлоргидрат п-ами-						
нобеназамида	208,12	545	3,33	1,60	6,25	3,13
Апрессин	196,64	462	3,57	1,81	5,52	2,76
Фенилпиперидол	176,22	375	4,74	2,69	3,72	1,86
N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин						
Натрия п-амино-						
салицилат	211,15	430	2,20	1,04	9,59	4,79
Стрептоцид	172,21	420	5,10	2,96	3,38	1,69
Сульфадиметоксин	310,30	435	5,61	1,81	5,64	2,77
Букарбан	271,40	435	2,11	0,776	0,129	6,44

Анализ показателей чувствительности реакций (табл. 2) свидетельствует, что N-фенилсульфонил-1,4-бенаохинонимин - достаточно чувствительный реагент для лекарственных веществ с ароматической аминогруппой и остатком гидразина. Величина предела обнаружения для них находится в интервале 1,10-4,66 мкг/мл.

N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бенаохинонимин - также достаточно чувствительный реагент для лекарственных веществ с ароматической аминогруппой. Величина предела обнаружения - 1,69-6,44 мкг/мл. Однако, если в случае стрептоцида величина предела обнаружения по реакции с обоими реагентами одинакова - 1,69 мкг/мл, то в случае натрия п-аминосалицилата наблюдается

снижение чувствительности реакции в 2,7 раза при использовании в качестве цветореагента N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина.

При исследовании состава продуктов реакций (табл. 4) натрия п-аминосульфата и стрептоцида с N-фенилсульфонил-1,4-бензохинониминном было отмечено изменение окраски реакционных смесей от желтой до темно-красной в зависимости от состава раствора. Так, при соотношении 1:1 образуется продукт реакции с максимумом поглощения в области 420-440 нм, а при соотношении реагент - вещество 2:1 - с максимумом поглощения в области 525-560 нм. N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимин реагирует с исследуемыми веществами в мольном соотношении 2:1 с образованием продукта реакции с максимумом поглощения в области 420-440 нм.

В оптимальных условиях проведения реакции были выделены и очищены препаративной хроматографией окрашенные продукты. В процессе их выделения было обращено внимание на высокую лабильность конечных (рис. 2) продуктов реакций N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина. Индивидуальность полученных соединений под-

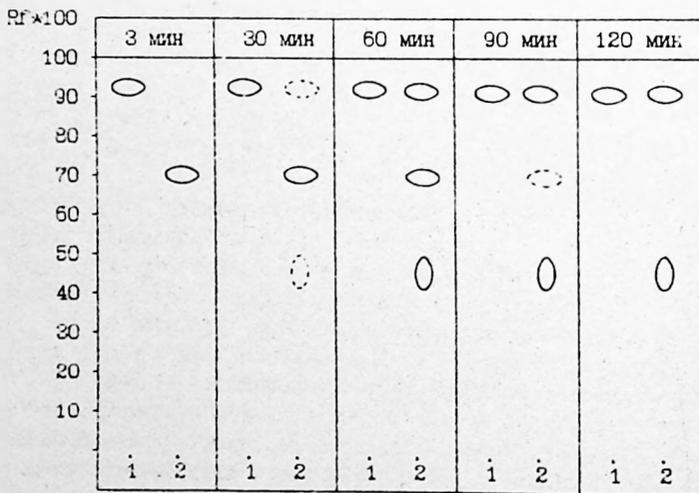
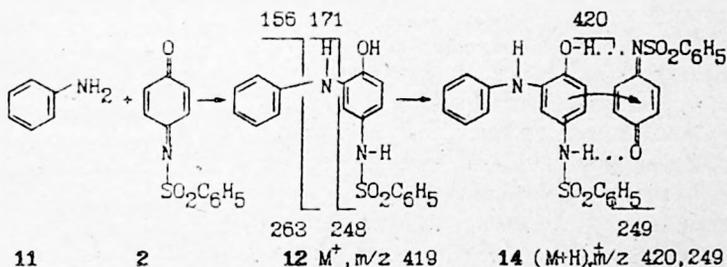


Рис. 2. Изменение состава раствора продукта реакции N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина со стрептоцидом во времени (1-реагент; 2-продукт реакции). Система бутанол-1-этилацетат-вода (20:20:4)

тверждена данными тонкослойной хроматографии в нескольких системах растворителей.

Для выделенных продуктов были измерены УФ-, ИК- и масс-спектры, рассчитаны по правилу Фигера-Вудварда предполагаемые полосы поглощения, определен элементный состав.

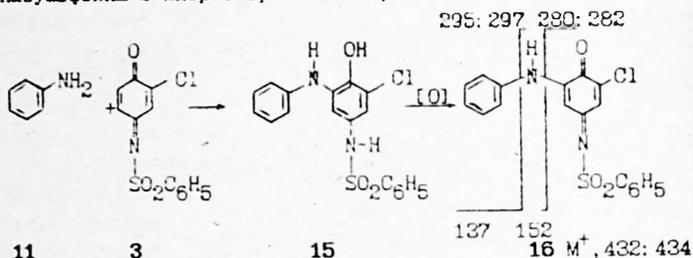
Высокая лабильность продукта реакции *N*-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина, высокая скорость (2-8 мин) и узкий интервал pH его образования (6,0-7,0), хроматографическая идентификация продуктов его разложения на выделенный промежуточный продукт и реагент, соответствие полосы его поглощения в видимой области (530-555 нм) полосе переноса заряда π -комплексов *N*-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина с соединениями-донорами электронов (527-575 нм), известных из литературы, результаты масс-спектрального анализа дают основания считать, что конечным продуктом реакции является комплекс с переносом заряда общей формулы (14). Следовательно, взаимодействие *N*-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина с лекарственными веществами, производными ароматических аминов, происходит по схеме:



с образованием π -комплекса с полосой переноса заряда в области 530-555 нм.

Низкая скорость образования окрашенного продукта реакции (20-23 мин), отсутствие полосы поглощения в области 530-550 нм, анализ УФ- и ИК- и масс-спектров свидетельствуют об образовании окрашенного продукта реакции *N*-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина с натрия *p*-азиносалицилатом и стрептоцидом общей формулы (16). На основании этого, можно считать, что реакция *N*-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина с лекарственными веществами, производными ароматических аминов, протекает по приведенной ниже схеме с образованием *N*-фе-

нилсульфонил-2-хлор-6-ариламино-1,4-бензоксиинимина:



**ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ N-П-ХЛОРФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-1,4-НАФТО-
КИНОНИМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ**

N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин проявили аналитическую активность к лекарственным веществам с подвижным атомом водорода амино-, имино- и метиленовой групп.

Реакция лекарственных и модельных веществ с N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинониминсом протекает в среде ацетона в присутствии до 20% воды (амбен, натрия п-аминосалицилат) или универсального буферного раствора с pH 7,0 (изоверин, сферофизин бенасат, дофамин, сиднофен, норадреналина гидротартрат). Оптимальное количество реагента индивидуально для каждого определяемого вещества и находится в интервале от 1,5 мл 0,1% раствора (дофамин, норадреналина гидротартрат) до 6,0 мл 0,3% раствора (полиэтиленполиамин). Реакция протекает достаточно быстро - 5-10 мин (для алифатических аминов - 15-20 мин), а продукт реакции довольно устойчивый - величина оптической плотности остается постоянно не менее 40 мин.

Реакция N-п-толилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина с исследуемыми веществами протекает в самых разнообразных условиях, определяемых их индивидуальным строением. Так, реакция реагента с апрессинном протекает при комнатной температуре в среде диметилформамида, пиперазина адипинатом - в среде ацетона, сарозамидом - дисксана. Устойчивый во времени (более 40-90 мин) продукт реакции получается на 7-10 минуте при добавлении 2-5 мл 0,5% раствора реагента в соответствующем растворителе.

Реакция с норсульфазол-натрием и метилурацилом протекает при нагревании реакционной смеси в течение 2-3 мин при температуре кипящей водяной бани в среде диметилсульфоксида или пропанола-2 соответственно с использованием более концентрированных растворов реагента - 5 мл 1%-ного раствора.

Изучение спектров поглощения образовавшихся в реакциях N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-бензохинонимина окрашенных продуктов (табл. 3) показало, что лекарственные вещества с алифатической аминогруппой имеют максимум поглощения в области 490-500 нм (амбен, дофамин, норадреналина гидротартрат). В этой же области лежит максимум поглощения продукта реакции реагента с полиэтиленполиамином - 490 нм. Лекарственные вещества с имино-группой (сиднофен, сферофизина бензоат) и с ароматической аминогруппой (натрия п-аминосалицилат) имеют максимум поглощения в области 535-570 нм. Исключение в представленном ряду составляет изоверин - лекарственное вещество с алифатической аминогруппой, которое имеет максимум в области 645-655 нм. Это

Таблица 3

Аналитические показатели чувствительности реакций N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина и N-тозил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина с исследуемыми веществами

Реагент, Вещество	М. м.	λ_{max} , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$a \cdot 10^2$	$\rho_s \cdot 10^2$	C_{min} , мкг/мл
N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин						
Амбен	151,17	490	6,39	4,26	2,34	1,17
Дофамин	153,19	490	5,44	3,55	2,81	1,41
Норадреналина г/г	337,26	500	6,70	1,80	5,56	2,78
Изоверин	247,26	650	12,4	5,00	2,00	1,00
Сферофизина бензоат	442,57	570	4,31	0,973	1,03	5,14
Сиднофен	239,69	535	18,4	7,69	1,30	0,650
Натрия п-амино-						
салицилат	211,15	540	8,21	3,89	2,57	1,29
Полиэтиленполиамин	103,17	490	4,41	4,27	2,34	1,17
N-п-тозилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин						
Апрессин	196,64	537	11,4	5,79	1,72	0,86
Барбитал	248,26	485	2,81	1,13	8,85	4,43
Пиперазина адипинат	232,28	500	9,01	3,88	2,58	1,29
Норсульфазол-натрий	385,39	505	9,44	2,45	4,08	2,04
Метилурацил	126,18	542	3,79	3,00	3,33	1,67

Таблица 4

Результаты определения состава продуктов реакции
цветореагентов с лекарственными веществами

Реагент - вещество	λ _{max} , нм	Молярные соотношения реагент : вещество при определении методами:			
		Непрерывных изменений	Отношения наклонов	Молярных отношений	Прямой линии
N-Хлор-1,4-бензохинонимин					
Хинозол	612	2:1	2:1	2:1	2:1
Энтероселтол	670	1:1	1:1	1:1	1:1
N-Фенилсульфонил-1,4-бензохинонимин					
Натрия ПАСК	430	1:1	1:1	1:1	1:1
	550	2:1	2:1	2:1	2:1
Стрептоцид	430	1:1	1:1	1:1	1:1
	550	2:1	2:1	2:1	2:1
N-Фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимин					
Натрия ПАСК	430	2:1	2:1	2:1	2:1
Стрептоцид	430	2:1	2:1	2:1	2:1
N-п-Хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин					
Изосерин	650	4:1	4:1	4:1	4:1
Дофамин	490	2:1	2:1	2:1	2:1
N-2-Оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимин					
Натрия сульфат	515	2:1	2:1	2:1	2:1
Натрия тетраборат	499	2:1	2:1	2:1	2:1
Натрия бензоат	509	1:1	1:1	1:1	1:1
Натрия ЭДТА	518	1:1	1:1	1:1	1:1
N-п-Толлилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин					
Натрия гидрокарбонат	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
Натрия бензоат	620	1:1	1:1	1:1	1:1
Натрия тетраборат	620	2:1	2:1	2:1	2:1
Калия малат	620	2:1	2:1	2:1	2:1

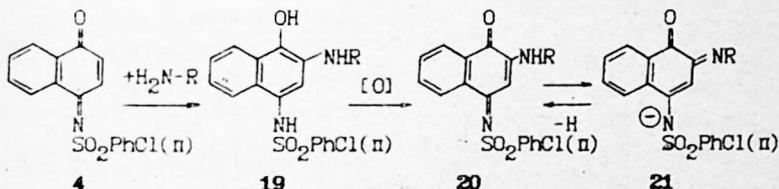
можно, повидимому, объяснить наличием более длинной углеродной цепи между реакционными центрами - амино- и имино-группами.

Аналитические показатели чувствительности реакции (табл. 3), рассчитанные в оптимальных условиях, показывают, что величина предела обнаружения для лекарственных веществ находится в

интервале 1,00-2,78 мкг/мл (сферофина бензоат - 5,14 мкг/мл).

N-п-толилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин с исследуемыми лекарственными веществами образует окрашенные продукты, имеющие максимумы в области 485-542 нм, что совпадает с интервалом максимумов поглощения алифатических и ароматических аминов в реакциях N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина. Величина предела обнаружения лекарственных веществ находится в интервале 0,86-4,43 мкг/мл.

Из данных литературы известно, что N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин и его 2-хлор- производные вступают в реакции с алифатическими аминами по приведенной ниже схеме с образованием аминофенола (19), окисляющегося второй молекулой реагента до соответствующего 2-алкил(арил)-аминонафтохинонимина (20), который в присутствии акцептора протона, в качестве которого выступает буферный раствор или слабоосновный растворитель (ацетон), перегруппировывается в анион орто-хиноидной формы, обуславливающий появление интенсивного окрашивания. В УФ-спектре полученных производных наблюдается полоса поглощения в области 475-490 нм, что совпадает с полученными значениями λ_{max} окрашенных продуктов с лекарственными веществами с алифатической аминогруппой.



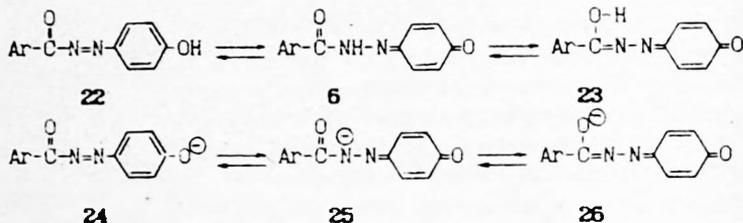
Для подтверждения этой схемы, было проведено изучение состава продуктов реакции N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина с изоверином и дофамином (табл. 4).

Анализ полученных результатов показывает, что дофамин, имеющий одну алифатическую аминогруппу, взаимодействует с N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин в соотношении 2:1, что подтверждает приведенную схему реакции. Изоверин, имеющий два реакционных центра - амино- и имино-группы, взаимодействует с 4 молекулами реагента, что также подтверждает схему взаимодействия и объясняет сильное bathochromное смещение максимума поглощения продукта реакции за счёт присоединения двух молей реагента.



ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ N-БЕНЗОИЛАМИДО-1,4-БЕНЗОХИНОНИМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С АНИОННЫМИ ОСНОВАНИЯМИ

Анализ строения N-Бензоиламидо-1,4-бензохинонимина и его производных показал, что они могут находиться в виде трех таутомерных форм: азо- (22), хинонгидазонной (6) и хинонимидольной (23), причем каждая из них может существовать и в виде



мезомерных анионов (24-26).

Проведенное изучение ИК и УФ-спектров поглощения различных производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина подтвердило наличие таутомерных форм N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимининов и показало, что содержание азо-формы в бензоилиминах увеличивается с уменьшением полярности растворителя, а образование мезомерных анионов в присутствии акцепторов протона сопровождается изменением окрашивания растворов. Исходя из этого, для изучения реакции в качестве модельных соединений были выбраны лекарственные вещества из класса солей слабых кислот: сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий и этазол-натрий, а в качестве реакционной среды был выбран диоксан.

На первом этапе работы изучались аналитические свойства (скорость стабилизации, величины оптической плотности (ОП), устойчивость продукта реакции во времени, величина предела обнаружения лекарственных веществ, воспроизводимость методик количественного определения) производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина с самыми различными заместителями на примере реакции с модельными веществами (табл. 5).

Комплексный анализ результатов, приведенных в табл. 5, показывает, что по совокупности качеств (скорость реакции, стабильность окрашенного продукта, величина предела обнаружения, воспроизводимость способов количественного определения) наилучшим растворителем для проведения реакции с производными N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина является диоксан, а устой-

Таблица 5

Аналитические и метрологические характеристики реакций
N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминнов

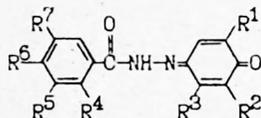
№ реагента	Растворитель	Сульфацил-натрий				Норсульфазол-натрий				Этазол-натрий			
		λ_{max}	Устойчивость ОП, мин	C_{min} , мкг/мл	S^2	λ_{max}	Устойчивость ОП, мин	C_{min} , мкг/мл	S^2	λ_{max}	Устойчивость ОП, мин	C_{min} , мкг/мл	S^2
ба	ацетон	494	15	0,363	6,42	494	5	0,416	4,19	495	30	0,460	2,59
	ацетон+вода	490	30	0,938	1,26	490	25	1,12	4,84	490	25	1,32	3,10
	диоксан	502	30	0,410	2,69	503	50	0,486	0,706	503	35	0,574	1,31
	диоксан+вода	500	20	0,260	2,94	500	30	0,299	4,56	500	35	0,326	2,69
бв	этанол	485	55	0,078	250	485	50	0,081	219	485	40	0,110	246
	диоксан	470	10	0,641	4,01	470	10	0,755	4,04	470	20	0,827	4,12
бг	этанол	488	35	0,665	9,65	488	15	1,01	12,4	488	15	1,64	10,9
	ацетон	498	25	0,309	8,31	490	55	0,804	14,4	485	35	0,998	1,23
бж	диоксан	465	8	0,505	8,84	470	15	0,662	9,69	470	10	0,997	8,02
бм	ацетон	490	110	1,55	0,115	457	50	0,609	3,97	455	15	0,223	2,61
бн	диоксан	467	10	0,630	1,34	465	10	0,572	14,7	465	15	0,744	5,38
бо	диоксан	460	15	0,498	0,804	455	45	0,520	4,03	460	20	0,607	5,33
бп	диоксан	445	10	7,15	10,5	445	10	5,91	12,3	446	25	11,3	9,57

чивость продуктов реакции, величина предела обнаружения и воспроизводимость методов количественного определения находятся в сложной зависимости от строения реагента.

Так как химизм взаимодействия между исследуемыми реагентами и лекарственными веществами основан на протонодонорных свойствах реагентов, были измерены величины рКа 19 производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина в 90% диоксане (табл. 6) и проведена сравнительная оценка рКа реагентов с усредненными

Таблица 6

Свойства N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминов



6 (a-y)

No	РЕАГЕНТ							λ_{max}	$\epsilon_A \cdot 10^{-4}$	pKa	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷			X	$\pm \Delta \bar{x}$
6a.	Br	Br	H	H	H	H	H	497	3,57	6,68	0,030
6б.	CH ₃	Br	H	H	H	H	H	502	3,10	8,19	0,018
6в.	H	H	H	H	H	H	H	490	4,44	9,22	0,041
6г.	CH ₃	H	H	H	H	H	H	487	4,01	9,41	0,080
6д.	C ₄ H ₉	H	H	H	H	H	H	481	3,69	9,66	0,030
6е.	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	482	3,11	9,61	0,109
6ж.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	466	3,85	10,16	0,054
6з.	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	H	H	478	3,27	10,38	0,057
6и.	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	H	H	H	H	H	460	3,42	10,62	0,047
6к.	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	478	3,12	9,69	0,043
6л.	H	H	H	OH	H	H	H	475	3,10	7,24	0,064
6м.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	OH	H	H	H	451	2,66	7,94	0,017
6н.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Br	H	472	4,22	9,79	0,045
6о.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	NO ₂	H	H	464	2,74	8,94	0,046
6п.	C ₄ H ₉	H	H	H	H	CH ₃ O	H	459	12,9	10,25	0,061
6р.	Br	Br	H	OH	H	H	H	515	2,11	5,33	0,042
6с.	H	H	H	OH	H	H	Br	482	0,646	5,42	0,095
6т.	Br	Br	H	OH	H	H	Br	520	1,44	9,38	0,105
6у.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃ O	H	491	3,75	10,79	0,050

аналитическими характеристиками изучаемых реакций (табл. 7, рис. 3).

Данные табл. 6 показывают, что значения pK_a находятся в зависимости от характера заместителей в остатке хинона или бензоила.

Как видно из рис. 3 и данных табл. 7, с уменьшением величины pK_a наблюдается возрастание устойчивости продукта реакции и улучшение воспроизводимости способов количественного определения.

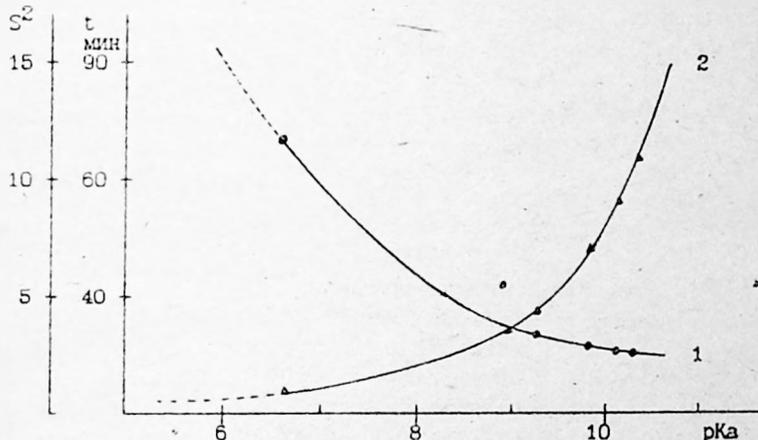


Рис. 3. Влияние pK_a реагентов на устойчивость продуктов реакции (1) и воспроизводимость результатов (2).

Таблица 8

Сравнительная оценка химических и аналитических свойств N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминол (усредненные данные, растворитель - диоксан)

Реагент	pK_a	K_a	$\epsilon_A \cdot 10^{-4}$	$\Delta t, \text{мин}$	$C_{\text{гид}}, \text{мкг/мл}$	S^2
ба.	6,68	$2,09 \cdot 10^{-7}$	2,57	45	0,49	1,01
бо.	8,94	$1,15 \cdot 10^{-9}$	2,74	23	0,54	3,39
бв.	9,22	$5,03 \cdot 10^{-10}$	4,44	13	0,74	4,06
бг.	9,79	$1,62 \cdot 10^{-10}$	4,22	12	0,65	7,14
бж.	10,16	$6,92 \cdot 10^{-11}$	3,85	11	0,72	8,85
бз.	10,25	$5,62 \cdot 10^{-11}$	12,9	11	5,98	10,5

Анализ взаимосвязи строения изучаемых соединений с их рКа позволил определить константы заместителя по типу констант Гаммета для заместителей в различных положениях N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминов (табл. 8). Полученные значения

Таблица 8

Константы заместителей и инкременты некоторых групп N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминов

Заместитель	Константы					Инкременты					E хинон- имина	E фенола
	беназол		хинон			беназол		хинон				
	σ_M	σ_P	σ_O	σ_M	σ_O	σ_M	σ_P	σ_O	σ_M	σ_O		
CH ₃				-0,69	0,19				0	-4	-0,043	0,024
C ₂ H ₅				-0,47						-12	-0,093	0,046
C(CH ₃) ₃				-0,70				1				0,009
OCH ₃			-0,63									
OH			1,98						-15		0	-0,007
NO ₂	1,22							-26				
Br	1,82	0,37			1,27		8			18	0,025	-0,030

констант заместителя коррелируются со значениями рКа N-бензоиламидо-1,4-бензохинониминов:

- для заместителей в остатке беназоила

$$pK_a = 10,2(+0,06) - 1,08(+0,05)\sigma \quad r = -0,9979 \quad (1)$$

- для заместителей в остатке хинона

$$pK_a = 9,23(+0,009) - 0,996(+0,007)\sigma \quad r = -0,9999 \quad (2)$$

Величины сдвигов максимумов поглощения в УФ-спектрах реагентов коррелируются с величинами констант заместителей (6):

- для заместителей в остатке беназоила

$$\Delta\lambda = 9,63(+1,59) + 14,8(+1,30)\sigma \quad r = 0,9923 \quad (3)$$

- для заместителей в остатке хинона

$$\Delta\lambda = 16,8(+0,90)\sigma - 4,46(+1,14) \quad r = 0,9929 \quad (4)$$

Найденные для различных производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина значения рКа коррелируются с величинами рКа₀ соответствующих бензойных кислот:

$$pK_a = 2,46(+0,21) + 1,85(+0,054)pK_{a0} \quad r = 0,9987 \quad (5)$$

Значения коэффициентов заместителей хорошо коррелируются со значениями окислительно-восстановительных потенциалов соответствующих хинонимин(6) и фенолов(7):

$$E = 0,523(+0,006) + 0,055(+0,007)\sigma \quad r = 0,9825 \quad (6)$$

$$E=0.442(+0,001) + 0,025(+0,0017)6 \quad r=0,9977 \quad (7)$$

Это дает возможность вычисления значений рКа для N-бензоил-амидо-1,4-бензохинониминол, исходя из строения и физико-химических свойств исходных продуктов синтеза.

Проведенное изучение взаимосвязи строения, значений рКа производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина со значениями рКа бензойных кислот, окислительно-восстановительных потенциалов соответствующих фенолов и хинониминол; определение констант заместителей и их инкрементов позволило решить задачу получения реагентов с заданными аналитическими свойствами.

Для решения этой задачи была исследована корреляция между показателями кислотности реагентов, их молярными коэффициентами поглощения анионных форм и величинами предела обнаружения, устойчивости окрашенного продукта реакции и воспроизводимостью способов количественного определения, описываемые следующими уравнениями:

$$\Delta t(\text{мин}) = 1/\exp(6,58(+0,517) - 0,412(+0,0558) \text{pKa}), \quad (8)$$

$$C_{\text{min}}(\text{мкг/мл}) = \exp(2,79 \cdot 10^{-5}(+1,66 \cdot 10^{-6}) - 1,52(+0,105) \cdot \xi_A), \quad (9)$$

$$S^2 = \exp(0,646(+0,0487) \cdot \text{pKa} - 4,40(+0,451)), \quad (10)$$

Подставляя значения рКа из уравнений (1), (2) в уравнения (8), (10) получим:

$$\Delta t = 1/\exp(2,38 - 0,4456) \quad (\text{для заместителя в бензоиле}) \quad (11)$$

$$\Delta t = 1/\exp(2,78 - 0,4106) \quad (\text{для заместителя в хиноне}) \quad (12)$$

$$S^2 = \exp(2,19 - 0,6986) \quad (\text{для заместителя в бензоиле}) \quad (13)$$

$$S^2 = \exp(1,56 - 0,6436) \quad (\text{для заместителя в хиноне}) \quad (14)$$

Полученные корреляционные уравнения были использованы для поиска реагентов с заданными аналитическими характеристиками. Решая уравнения (8-14) относительно требуемых значений стабильности ($\Delta t > 70$ мин), предела обнаружения ($C_{\text{min}} = 0,5$ мкг/мл), величины дисперсии ($S^2 = 1,0$), были получены характеристики необходимого производного N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина: $\text{pKa} < 5,66$, $\xi_A < 29800$, суммарный коэффициент заместителей не менее 3,14.

Проведенные расчеты с использованием найденных констант заместителей показали, что необходимо синтезировать N-2-окси-бензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимин или N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимин. Измеренные значения рКа

этих синтезированных соединений показали правильность проведенных расчетов структуры реагентов N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина и N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина - значения рКа для них составляют 5,33 и 5,42 соответственно, а молярные коэффициенты поглощения анионных форм не превышают 21500.

Изучение избирательности N-2-окси-5-бром-1,4-бензохинонимина и N-2-окси-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина показало, что положительную реакцию дают лекарственные и модельные вещества из класса солей органических и минеральных кислот, значения рКа которых лежат в пределах 1-14 (табл. 9).

Оптимальное количество реагента определяется природой анализируемого вещества и находится в пределах 0,5-2,0 мл 0,1%-ного диоксанового раствора. Реакция протекает быстро -

Таблица 9

Аналитические показатели чувствительности реакций N-2-окси-5-бром-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина и N-2-окси-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина с исследуемыми лекарственными веществами

Реагент, Вещество	М. м.	λ_{max} нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$a \cdot 10^2$	$w_s \cdot 10^2$	C_{min} мкг/мл
N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимин						
Сульфацил-натрий	254,24	475	17,9	7,05	1,42	0,710
Норсульфазол-натрий	385,39	475	20,1	7,24	1,38	0,690
Этазол-натрий	305,34	475	17,8	5,80	1,72	0,860
Бензат натрия	144,11	478	16,0	11,1	0,901	0,450
Кофеин-бензоат натрия		475		10,5	0,352	0,480
N-2-окси-бензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимин						
Сульфацил-натрий	254,24	503	31,8	12,5	0,800	0,400
Норсульфазол-натрий	385,39	496	19,4	7,01	1,43	0,713
Этазол-натрий	306,34	498	19,6	6,41	1,56	0,780
Сфероцилина бензоат	442,60	499	27,7	6,25	1,60	0,800
Натрия сульфат	322,20	515	35,8	11,1	0,901	0,451
Натрия тиосульфат	248,19	517	29,5	11,9	0,842	0,420
Натрия тетраборат	381,42	499	16,4	4,31	2,32	1,16
Натрия ЭДТА	372,24	518	22,5	6,03	1,66	0,829
Натрия салицилат	161,11	499	21,7	13,5	0,740	0,370
Натрия цитрат	357,17	495	18,6	5,22	1,92	0,958

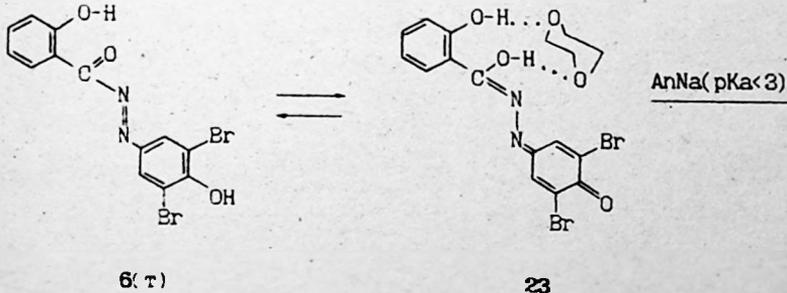
оптическая плотность стабилизируется на 5-15 мин и остаётся неизменной в течение 30-45 мин в случае применения N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина и в течение 55-115 мин - в случае N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина.

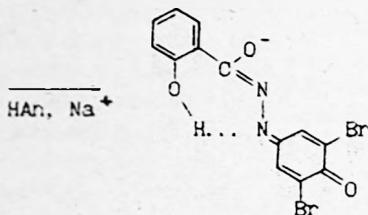
Аналитические показатели чувствительности изучаемых реакций (табл. 9) показывают, что оба реагента относятся к высокочувствительным - величина предела обнаружения для реакций N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина находится в интервале 0,45-0,86 мкг/мл, для N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина - 0,37-1,16 мкг/мл.

Установление состава (табл. 4) окрашенных продуктов, хроматографическое изучение выделенных в оптимальных условиях реакции веществ показало их индивидуальность, а данные изучения их УФ-, ИК-спектров подтвердило, что окрашивание обусловлено наличием в реакционной смеси мезомерных анионов, несколько отличающихся по своим свойствам для различных модельных веществ и обуславливаемых взаимодействием растворителя с анализируемым веществом и реагентом, а также влиянием пространственного расположения молекул реагента и продуктов реакции.

Для объяснения этих эффектов, при помощи ЭВМ были рассчитаны энергии образования (ММЕ) различных пространственных форм молекул реагента и продуктов его реакций. На основании расчётов и результатов ранее проведенных спектральных исследований, можно предположить следующую схему реакций:

При растворении N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина (6т) в диоксане, происходит образование хинон-имидольной формы (23), стабилизированной диоксаном (ММЕ 74,3 ккал/моль). Введение в диоксановый раствор слабого акцептора протона - натрия сульфата (рKa сопряженной кислоты 0/1,94), трилона Б (рKa 2,00/2,67), по силе сопряженной кислоты не

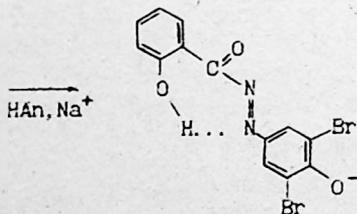
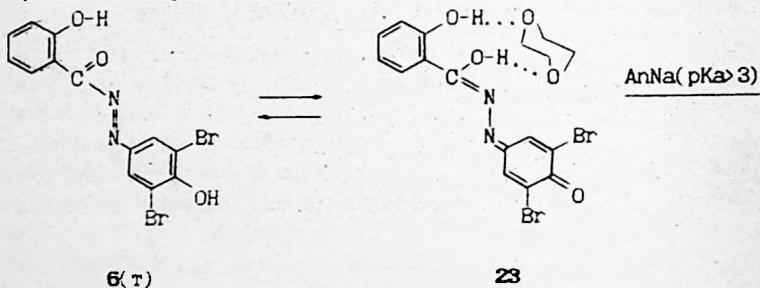




26

превышающей кислотность реагента, происходит внедрение катиона в макроцикл (23) и, как следствие, ослабление водородной связи с фенольным гидроксидом остатка салициламида (ММЕ 95,4 ккал/ моль). Это приводит к возрастанию подвижности системы 2-оксибензоиламида и вращению ее вокруг связи С-С с образованием энергетически более выгодного аниона (26) (ММЕ 56,1 ккал/ моль).

При взаимодействии реагента (6т) с сильными акцепторами протона - натрия бензоатом (рКа 4,20), натрия тетраборатом



24

(рКа 3,74/7,70) - происходит образование аниона азо-формы (24) (ММЕ 67 ккал/моль).

Такое объяснение механизма реакции хорошо согласуется с данными УФ-, ИК-спектров выделенных продуктов, их хроматографическим поведением и значениями рКа сопряженных кислот анионных оснований.

Проведенные экспериментальные исследования полностью подтвердили правильность теоретического выбора цветореагентов с заданной совокупностью аналитических свойств, что позволило значительно ускорить и облегчить поиск новых цветореагентов.

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ 2-ДИКЕТОАЛКИЛ-ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-НАФТОХИНОНИМИНОВ С НЕКОТОРЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Закономерности между химическими свойствами и аналитическими характеристиками цветореагентов, позволили провести целенаправленный поиск новых соединений из класса хинониминов, способных образовывать окрашенные продукты с анионными основаниями. В качестве таковых могут выступать 2-дикетоалкил-производные N-п-толилсульфонил-1,4-нафтохинониминов, из которых для изучения аналитических свойств были выбраны N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин (7а), N-п-толилсульфонил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-1,4-нафтохинонимин (7б), N-п-толилсульфонил-2-(2',4'-дикето-4'-этоксипропил-3')-1,4-нафтохинонимин (7в), N-п-толилсульфонил-2-(1',3'-дикето-1',3'-диметоксипропил-2')-1,4-нафтохинонимин (7г), N-п-толилсульфонил-2-(5',5'-диметил-1',3'-дикетодипропилоксил-3')-1,4-нафтохинонимин (7д).

Учитывая изученные ранее закономерности между стабильностью окрашенных продуктов реакции, величиной дисперсии и рКа реагентов, для решения вопроса о целесообразности дальнейших исследований аналитических свойств производных N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина, были измерены величины рКа этих веществ. Результаты измерения рКа показали, что их значения находятся в интервале 4,80-6,02 и вполне удовлетворяют вычисленным ранее критериям ($pK_a < 5,98$) к реагентам, образующим окрашенные продукты в реакциях протонного обмена.

Экспериментально установлено, что N-п-толил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин и его производные образуют окрашенные в синий цвет (λ_{max} 624 нм) продукты с лекар-

ственными веществами - солями слабых кислот, а также веществами, содержащими алифатическую аминогруппу.

Оптимальными условиями являются: водно-ацетоновая среда, комнатная температура, использование 5-20-кратного избытка реагентов в виде 0,02-0,2% растворов в ацетоне, количество которых определяется индивидуально для каждого анализируемого вещества. При этом оптическая плотность стабилизируется на 5-й мин и не меняет своего значения более 2-х часов.

Аналитические показатели чувствительности (табл. 10) свидетельствуют, что реакция N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина с исследуемыми лекарственными веществами характеризуется высокой чувствительностью - предел обнаружения находится в интервале 0,22-1,59 мкг/мл. Для лекарственных веществ, определяемых по реакции с N-тозил-2-

Таблица 10

Аналитические показатели чувствительности реакции N-п-толилсульфонил-2-дикетоалкил-1,4-нафтохинонимин-нов с лекарственными веществами

Реагент, Вещество	М.и.	λ_{\max} нм	$\lg \cdot 10^{-3}$	$a \cdot 10^2$	$W_S \cdot 10^2$	C_{\min} мкг/мл
1	2	3	4	5	6	7

N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин (рКа 5,65)

Езрбитал-натрий	206,18	624	8,85	4,29	2,33	1,17
Тиопентал-натрий	370,32	624	14,3	3,86	2,59	1,30
Гексенал	258,26	624	8,86	3,43	2,92	1,46
Этаминал-натрий	248,26	624	8,61	3,47	2,88	1,44
Калия малат	210,27	624	8,65	4,12	2,42	1,21
Натрия гидрокарбонат	84,010	624	8,24	9,81	1,02	0,510
Лития карбонат	73,888	624	16,6	22,5	0,444	0,222
Натрия гидроштрат	263,12	624	8,29	2,15	3,18	1,59
Трисамин	121,14	624	6,18	5,10	1,96	0,980
Сульфацил-натрий	254,24	624	9,00	3,54	2,82	1,41
Норсульфазол-натрий	385,41	624	8,56	2,22	4,51	2,25
Этазол-натрий	306,35	624	6,19	2,02	4,95	2,48

N-п-толилсульфонил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-1,4-нафтохинонимин (рКа 6,02)

Натрия гидрокарбонат	84,010	594	6,7	7,98	1,26	0,63
----------------------	--------	-----	-----	------	------	------

1	2	3	4	5	6	7
Оксациллина натрие- вая соль	441,41	594	2,16	0,489	20,5	10,2
Темисал	362,23	594	7,5	2,07	4,80	2,40
N-п-толилсульфонил-2-(2',4'-дикето-4'-этоксипропил-3')						
-1,4-нафтохинонимин (pKa 5,31)						
Натрия гидрокарбонат	94,010	610	10,2	12,4	0,82	0,41
Оксациллина натрие- вая соль	441,41	610	8,4	1,90	5,26	2,63
Темисал	362,23	610	6,59	1,82	5,49	2,75
N-п-толилсульфонил-2-(1',3'-дикето-1'3'-диметоксипропил-2')-1,4-нафтохинонимин (pKa 5,44)						
Натрия гидрокарбонат	94,010	598	9,5	11,3	0,88	0,44
Оксациллина натрие- вая соль	441,41	598	7,6	1,72	5,78	2,89
Темисал	362,23	598	8,1	2,24	4,46	2,23
N-п-толилсульфонил-2-(5',5'-диметил-1'3'-дикетодигексил-2')-1,4-нафтохинонимин (pKa 4,80)						
Натрия гидрокарбонат	94,010	600	10,8	12,9	0,78	0,39
Оксациллина натрие- вая соль	441,41	600	8,5	1,93	5,22	2,61
Темисал	362,23	600	9,3	2,57	3,90	1,95

(2',4'-дикето-4'-этоксипропил-3')-1,4-нафтохинонимин, N-тозил-2-(1',3'-дикето-1'3'-диметоксипропил-2')-1,4-нафтохинонимин и N-тозил-2-(5',5'-диметил-1',3'-дикетодигексил-2')-1,4-нафтохинонимин, величина предела обнаружения практически не отличается и находятся в интервале 0,39-2,89 мкг/мл. Заметно больше величина предела обнаружения реакций с N-тозил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-1,4-нафтохинонимин - 0,63-10,2 мкг/мл.

В качестве модельных веществ при изучении состава и строения окрашенных продуктов фотометрической реакции были выбраны натрия гидрокарбонат, натрия бензоат, натрия тетраборат и калия малат.

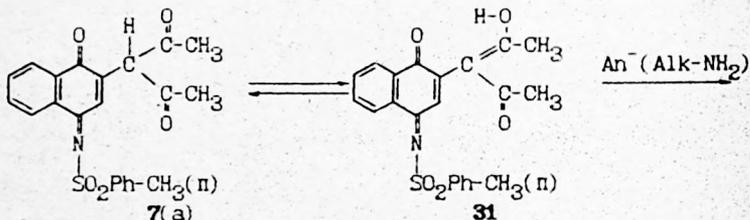
С учетом изучения мольных соотношений реагирующих веществ (табл. 4), в оптимальных условиях фотометрической реакции были

синтезированы окрашенные продукты N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил)-1,4-нафтохинонимина с натрия гидрокарбонатом, натрия бензоатом, натрия тетраборатом и калия малатом.

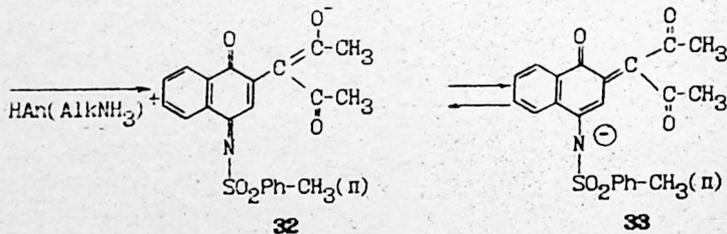
Хроматографические исследования выделенных продуктов подтвердили их индивидуальность и полную идентичность хроматографического поведения изучаемому реагенту.

Учитывая результаты изучения реакции N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина с акцепторами протона и идентичность выделенных продуктов по химическому составу и хроматографическому поведению исходному реагенту, логично предположить, что продуктом реакции является таутомерная форма N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина.

На основании данных литературы, результатов изучения УФ-, ИК-спектров выделенных продуктов, можно предположить следующую схему взаимодействия реагентов с исследуемыми лекарственными веществами:



Акцепторы протона, в качестве которых выступают анионы слабых кислот или основания, элиминируют подвижный водород у енольной формы реагента (31), вследствие чего происходит образование енолят-иона (32), переход которого в энергетически более выгодный анион орто-нафтохинонимина (33) сопровождается значительным bathochromным смещением полосы поглощения и появлением синего окрашивания.



Расчет энергии образования молекул различных структурных форм реагента и продуктов реакции, проведенный при помощи ЭЕМ, показал, что для (7a) она составляет 124 ккал/моль, для (31) - 146 ккал/моль, (32) - 56 ккал/моль и (33) - 38 ккал/моль. Эти данные показывают наибольшую устойчивость структуры (33) и подтверждают приведенную выше схему реакции.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ N-ХЛОР-, N-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-, N-БЕНЗОИЛАМИДО-1,4-БЕНЗО- И 1,4-НАФТОХИНОНИМИНОВ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНГРЕДИЕНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ЗАВОДСКОГО И ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Для изучения возможности применения N-хлор-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина, N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина, N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина, N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина, N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина для количественного определения изучаемых лекарственных веществ, первоначально были определены величины удельных показателей поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) и найдены интервалы концентраций, в пределах которых соблюдается подчиняемость светопоглощения закону Бера. Значения рассчитанных величин удельных показателей поглощения приведены в табл. 11.

Таблица 11

Границы определяемых концентраций исследуемых лекарственных и модельных веществ и значения удельных показателей поглощения

Реагент и объемы исследования	λmax, нм	Границы определяемых концентраций, мг/100мл	$E_{1\text{см}}^{1\%} (\bar{X} \pm S_t)$
N-хлор-1,4-бензохинонимин			
Хинозол	612	0,08-1,5	887 ± 6,23
Энтеросептол	670	0,5-1,2	938 ± 9,89
Фенол	645	0,64-1,44	482 ± 7,92
Резорцин	450	0,23-0,68	920 ± 9,34
Тимол	624	0,2-0,48	1630 ± 18,9

1	2	3	4
Рутин	650	1,6-3,6	186 ± 5,04
Норадреналина г/тарtrat	448	0,4-2,4	448 ± 10,0
Мезатон	650	0,8-3,6	245 ± 8,63
Меркаптопурин	425	0,4-0,7	553 ± 17,0
Мерказолил	390	0,2-0,6	566 ± 16,0
Пистеин	423	0,5-1,6	703 ± 19,0
Протионамид	470	0,4-1,3	667 ± 16,0
Тиамин бромид	445	1,6-7,2	266 ± 9,67
Примахин	700	0,6-3,6	317 ± 7,71
2-(аминогидроксо- тил)ацетогидразид	465	0,4-1,0	458 ± 6,43
3-метил-Δ-1,2,4- триазолин-5-тион	420	1,5-1,2	848 ± 9,45
N-фенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин:			
Натрия п-амино- салицилат	550	1,7-6,8	283 ± 9,27
Стрептоцид	535	0,8-2,2	296 ± 10,0
Норсульфазол	535	0,4-1,4	235 ± 6,34
Новокаин	540	0,8-2,0	241 ± 5,11
Новокаинамид	538	0,6-1,6	455 ± 16,0
Сульфатрол	540	1,2-3,6	107 ± 2,09
Дихлоргидрат п-ами- нобензамида	545	0,8-4,0	160 ± 2,04
Апрессин	462	0,8-4,0	181 ± 4,77
Фенилпиперидол	375	1,14-1,42	269 ± 6,86
N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин			
Натрия п-аминосалицилат	430	1,2-2,8	104 ± 2,11
Стрептоцид	420	1,2-2,0	296 ± 12,0
Сульфадиметоксин	435	1,2-2,0	180 ± 3,07
Буизарбан	435	2,0-2,8	77,6 ± 1,15
N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин			
Амбен	490	0,32-1,92	426 ± 4,42
Дофамин	490	0,60-1,40	355 ± 6,81
Изоберин	550	0,60-1,20	500 ± 9,90
Сферофизина бензоат	570	1,60-2,80	97,3 ± 4,57

1	2	3	4
Сиднофен	535	0,40-1,40	769 \pm 17,2
Натрия л-аминосалицилат	540	0,80-1,28	389 \pm 6,25
Норадреналина			
гидростартрат	500	1,20-1,80	180 \pm 6,41
Полиэтиленполиамин	490	0,03-0,45	432 \pm 12,1
N-п-толилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин			
Апрессин	537	0,80-2,80	579 \pm 16,3
Барбитал	485	1,60-4,80	113 \pm 1,42
Пиперазина адипинат	500	0,80-1,60	323 \pm 12,7
Норсульфазол-натрий	505	1,00-5,00	245 \pm 6,16
N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бенаохинонимин			
Сульфацил-натрий	475	0,64-1,12	710 \pm 23,0
Норсульфазол-натрий	475	0,32-0,64	723 \pm 25,4
Этазол-натрий	475	0,48-0,80	590 \pm 3,81
Бензоат натрия	478	0,30-0,50	1110 \pm 50,0
Кофеин-бензоат натрия	475	0,50-1,00	1050 \pm 31,5
N-2-окси-бензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бенаохинонимин			
Сульфацил-натрий	503	0,08-1,12	1250 \pm 20,9
Норсульфазол-натрий	496	1,28-2,24	701 \pm 15,4
Этазол-натрий	498	1,60-2,24	641 \pm 10,3
Сферосизина бензоат	499	0,48-0,80	546 \pm 13,1
Натрия сульфат	515	0,20-0,80	1110 \pm 24,8
Натрия тиосульфат	517	1,00-1,60	1190 \pm 11,8
Натрия тетраборат	499	0,96-1,44	685 \pm 9,66
Натрия ЭДТА	518	1,00-1,40	603 \pm 12,3
Натрия салицилат	499	0,48-0,96	1350 \pm 8,41
Натрия цитрат	495	0,96-1,44	522 \pm 6,29
N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин			
Барбитал-натрий	624	1,48-1,65	429 \pm 16,0
Тиопентал-натрий	624	1,78-2,07	386 \pm 10,1
Гексенал	624	0,95-1,03	343 \pm 9,56
Этамивал-натрий	624	0,60-1,00	347 \pm 11,8
Калия малат	624	1,05-1,26	412 \pm 16,1
Натрия гидрокарбонат	624	0,25-0,34	981 \pm 22,5
Лития карбонат	624	0,29-0,37	2250 \pm 72,5
Натрия гидроцитрат	624	0,63-1,16	316 \pm 9,82

1	2	3	4
Трисамин	624	0,58-0,87	510 \pm 16,6
Сульфацил-натрий	624	0,82-1,22	354 \pm 11,6
Норсульфазол-натрий	624	1,23-1,54	222 \pm 5,14
Этазол-натрий	624	1,22-1,47	202 \pm 7,22
N-п-толилсульфонил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-1,4-нафтохинонимин			
Оксациллина натриевая соль	594	4,80-5,30	48,9 \pm 1,49
N-п-толилсульфонил-2-(2',4'-дикето-4'-этоксипропил-3')-1,4-нафтохинонимин			
Темисал	610	0,401-0,811	182 \pm 5,12

Для получения более точных результатов анализа количественное определение проводили с применением растворов рабочих стандартных образцов (PCO) субстанций исследуемых лекарственных и модельных веществ, отвечающих требованиям ГФ X издания или другой НТД. Для этого из исходных стандартных растворов определенной концентрации готовили рабочие растворы такой концентрации, чтобы величина оптической плотности получаемых продуктов реакции была в пределах 0,2-1,5.

Для изучения возможности использования разработанных методик при исследовании качества лекарственных веществ, производных ароматических и алифатических аминов, тиоамидов, фенолов и с меркаптогруппой, солей различных кислот, разработанные способы подвергались сравнительной оценке на воспроизводимость относительно методик, описанных в нормативно-технической документации. Результаты сравнительной характеристики способов количественного определения в виде метрологических характеристик из 6 параллельных навесок приведены на рис. 4.

Сопоставительный анализ этих результатов показывает, что разработанные методики по воспроизводимости не уступают методикам НТД, а по экономичности, экспрессности и простоте выполнения превосходят их.

Количественное спектрофотометрическое определение ингредиентов в лекарственных формах заводского и экстенпорального изготовления проводили по методикам, разработанным на

основе изученных реакций лекарственных и модельных веществ с реагентами (1-7) с использованием растворов рабочего стандартного образца.

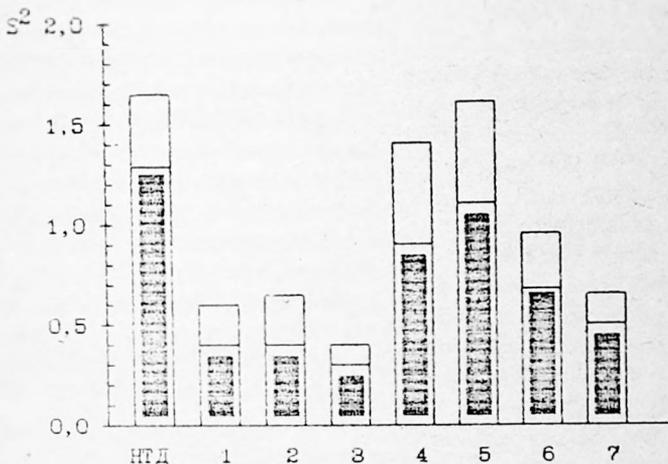


Рис. 4. Сравнительная метрологическая оценка методов НТД и спектрофотометрических с использованием соответствующих реагентов (1-7) (■ - дисперсия, □ - интервал)

Для упрощения вычислений результатов использовались коэффициенты пересчета, рассчитанные с учетом разведения, навески и концентрации растворов РСО.

При анализе лекарственных форм заводского изготовления предварительно было изучено влияние наполнителей, вспомогательных веществ и других ингредиентов на правильность получаемых результатов. Для этого проверялось содержание анализируемого ингредиента в искусственно приготовленных лекарственных формах, состав которых соответствовал требованиям НТД. Результаты анализа показали, что количественному определению ингредиентов в лекарственных формах не мешают вспомогательные вещества, наполнители, стабилизаторы и другие лекарственные вещества.

Обобщение проведенных экспериментальных исследований свидетельствует о том, что применение производных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонимина, в частности, N-хлор-1,4-бензохинонимина, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина и N-фенилсульфонид-2-

хлор-1,4-бензасхинонимина, N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина, N-п-толилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина, N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина, N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина, N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3)-1,4-нафтохинонимина в качестве цвето-реагентов, позволило решить проблему по созданию простых в выполнении, высокочувствительных, достаточно унифицированных методик количественного определения лекарственных и модельных веществ, содержащих в своей структуре ароматические и алифатические аминогруппы, фенольный гидроксил, меркапто-группу и анион органической или минеральной кислоты.

В общей сложности разработаны способы количественного определения 55 лекарственных веществ в индивидуальном виде и в 164 наименованиях прописей сложных лекарственных форм заводского и экстенпорального изготовления.

Методика количественного определения фенола в лекарственной форме "Раствор фенола в глицерине 3% и 5%" включена в ведомость изменений к ТС 42-1570-80.

Методика количественного определения резорцина в лекарственной форме "Раствор резорцино-салициловый спиртовой" включена в ведомость изменений к ВИС 42-1242-82.

Методика количественного определения мезатона включена в информационное письмо "Количественное определение мезатона в экстенпоральных лекарственных формах".

Методика количественного определения кофеин-бензоата натрия в экстенпоральных лекарственных формах включена в информационное письмо "Количественное определение кофеин-бензоата натрия в экстенпоральных лекарственных формах".

Методики определения ингредиентов в экстенпоральных лекарственных формах, основанные на реакциях с N-хлор-1,4-бензохинониминим, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинониминим, N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинониминим, N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3)-1,4-нафтохинониминим включены в "Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов лекарственных форм, изготовляемых в аптеках" и "Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов экстенпоральных лекарственных форм".

Методика количественного определения полиэтиленполиамида внедрена в технологический процесс получения противопен-

ных и брызгоулавливающих добавок бесцианистых электролитов цинкования ДХТИ-150А и ДХТИ-150Б. Внедрение спектрофотометрических методик контроля сточных вод в гальваническом производстве позволило внедрить эти добавки на 52 машиностроительных заводах с экономическим эффектом в 1986-1989 г. г. 2,8 млн. руб.

Проведенные исследования, помимо практического использования их в фармацевтическом анализе, дают возможность научного прогнозирования подобных реакций, разработке на этой основе способов анализа новых лекарственных веществ с аналогичными функциональными группами и внедрения реагентов близкого строения.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Впервые использованы в практике фармацевтического анализа как аналитические реагенты производные 1,4-бензохинонимина и 1,4-нафтохинонимина: N-хлор-1,4-бензохинонимин, N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимин, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимин, N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин, N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин, N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимин, N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимин, N-фенилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин и его 2-малонил-производные.

2. Экспериментально установлено, что N-хлор-1,4-бензохинонимин - высокочувствительный реагент для лекарственных и органических веществ, производных ароматических аминов, фенолов, тиолов, тиоамидов и с меркапто-группой; N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимин и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимин - избирательные реагенты для лекарственных веществ с первичной ароматической аминогруппой; N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимин - для лекарственных веществ с первичной и вторичной алифатической аминогруппами; N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимин - для лекарственных веществ с подвижным атомом водорода амино-, имино-, метиленовой групп; N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимин, N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимин, N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимин и его 2-малонил-производные - высокочувствительные реагенты для лекарственных веществ из классов

солей слабых кислот и алифатических аминов.

3. Изучены условия фотометрических реакций 21 реагента, производных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонимина с 56 лекарственными и органическими веществами различного химического строения.

Установлено, что оптимальные условия при использовании:

N-хлор-1,4-бензохинонимина - растворитель этанол или пропанол-2, среда универсального буферного раствора с pH 8-13;

N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина - растворитель этанол, водно-этанольная среда;

N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина - растворитель ацетон, водно-ацетоновая среда, присутствие буферного раствора с pH 7,0;

N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина - среда органического растворителя (диметилформамид, ацетон, диоксан, пропанол-2, диметилсульфоксид), комнатная температура, в некоторых случаях требует нагревания при температуре водяной кипящей бани (1-3 мин);

N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина и N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина - растворитель и среда - диоксан;

N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина и его производных - растворитель - ацетон, среда водно-ацетоновая.

4. Определены аналитические показатели чувствительности (молярный коэффициент поглощения, удельное поглощение, коэффициент Сендела, предел обнаружения) реакций N-хлор-1,4-бензохинонимина с 16 лекарственными веществами; N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина с 13; N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина с 13; N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинонимина и N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина с 15; N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-2')-1,4-нафтохинонимина с 15 лекарственными веществами.

5. На основе изучения УФ-, ИК-, масс-спектров, данных элементного анализа продуктов реакции N-хлор-1,4-бензохино-

имина с хинозолом и энтеросептолом; N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина с натрия п-аминосульфидом и стрептоцидом, N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина с изоверином и дофамином, N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина с натрия сульфатом, натрия бензоатом, натрия тетраборатом, тридоном В, N-бензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина с натрия тетраборатом, N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина с натрия гидрокарбонатом, натрия бензоатом, натрия тетраборатом, калия малатом методами непрерывных изменений, отношения наклонов, молярных отношений, прямой линии Асмуса установлены состав и химическое строение образующихся соединений.

Показано, что в реакциях N-хлор-1,4-бензохинонимина образуются индофеноловые красители; N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина - комплексы с переносом заряда; N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-бензохинонимина - 2-хлор-6-ариламино-1,4-бензохинонимины; N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинонимина и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина - N-аридсульфонил-2-N-алкиламино-1,4-нафтохинонимины; N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимина - мезомерные анионы азо- или хинонимидольной таутомерных форм; N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина - анионные формы орто-нафтохинониминов.

6. Установление химического строения продуктов реакций изученных реагентов с различными лекарственными веществами позволило прогнозировать изыскание цветореагентов для разработки новых способов количественного определения лекарственных веществ соответствующих классов.

7. Впервые измерены значения ρ_{Ka} 19 производных N-бензоиламидо-1,4-бензохинонимина в 80% диоксане и 5 производных N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинонимина в 80% ацетоне, определены константы заместителей по типу констант Гаммета.

Установлена корреляция между значениями ρ_{Ka} , молярными коэффициентами поглощения, константами заместителей реагентов и аналитическими, метрологическими характеристиками методик количественного определения лекарственных веществ.

Выведенные корреляционные уравнения позволили математически вычислить строение, а затем синтезировать N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинонимин и N-2-окси-5-бромбен-

зоиламидо-1,4-бензохинонимин с заранее заданными аналитическими свойствами (стабильность величины оптической плотности продукта реакции более 70 мин, предел обнаружения менее 0,5 мкг в 1 мл, величина дисперсии менее 1,0), подтвержденными результатами эксперимента.

8. Впервые разработаны высокочувствительные, простые в реализации способы идентификации и количественного определения 14 индивидуальных лекарственных веществ и 56 прописей их лекарственных форм по реакции с N-хлор-1,4-бензохинониминном; 14 лекарственных веществ и 35 прописей их лекарственных форм по реакции с N-фенилсульфонил-1,4-бензохинониминном и N-фенилсульфовил-2-хлор-1,4-бензохинониминном; 13 лекарственных веществ по реакции с N-п-хлорфенилсульфонил-1,4-нафтохинониминном и N-фенилсульфонил-2-хлор-1,4-нафтохинониминном; 15 лекарственных веществ и 24 прописей их лекарственных форм по реакции с N-2-окси-5-бромбензоиламидо-1,4-бензохинониминном, N-2-оксибензоиламидо-2,6-дибром-1,4-бензохинониминном; 16 лекарственных веществ и 48 прописей их лекарственных форм по реакции с N-п-толилсульфонил-2-(ацетилацетонил-3')-1,4-нафтохинониминном.

Вновь предложенные способы защищены 33 авторскими свидетельствами на изобретение.

9. Разработанные с использованием цветореагентов в сочетании со спектрофотометрией в видимой области спектра способы количественного определения лекарственных веществ по воспроизводимости результатов анализа не уступают методам, описанным в НТД, а по простоте выполнения, избирательности и чувствительности превосходят их.

10. Новые методики количественного определения включены в ведомости изменений к фармакопейным статьям ФС 42-1570-80, ВФС 42-1242-82, методические рекомендации, информационные письма, а так же используются на ряде предприятий для контроля технологического процесса.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1-33: А. с. 1051413, 1097849, 1097922, 1113720, 1113722, 1113723, 1114930, 1114932, 1114931, 1163221, 1163225, 1168833, 1169834, 1168835, 1190714, 1318867, 1397736, 1397809, 1397810, 1456951, 1456856, 1506339, 1509693, 1545756, 1559272, 1559273, 1617335, 1644004, 1656417, 1684638, 4821441, 4809944, 4915930.

34. Артёмченко С. С., Петренко В. В. Количественное определе-

ние мезатона в экстреморальных лекарственных формах: Информ. письмо по проблеме "Фармация" / МЗ УССР, 1984. - Вып. 12. - 3 с.

35. Артемченко С. С. Способ определения лекарственных средств, содержащих мериалтогруппу // В кн.: Пятая Всесоюзная конференция по аналитической химии органических соединений: Тез. докл. - М.: Наука, 1984. - С. 41-42.

36. Артемченко С. С. Спектрофотометрическое определение новокаина в лекарственных формах // Первая Межвузовская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков: Тез. докл. - Запорожье, 1985. - С. 7-8.

37. Артемченко С. С., Петренко В. В. Изучение фотометрической реакции N-Фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина // Химические проблемы отраслей народного хозяйства тюменского региона и пути их решения: Тез. докл. - Тюмень, 1989. - С. 104.

38. Артемченко С. С., Петренко В. В. Применение 1,4-беназохинонхлоримина при определении лекарственных веществ // Журн. аналит. химии. 1989. - Т. 44, вып. 9. - С. 1684-1688.

39. Артемченко С. С., Садивский В. М., Петренко В. В. Высокочувствительные способы определения производных п-аминобензолсульфонида / Корреспондент и экология гальванического производства. Экология-90: Тез. докл. - Куйбышев. - 1990. - С. 53.

40. Артемченко С. С., Садивский В. М., Петренко В. В. Фотометрическое определение стрептоцида в экстреморальных лекарственных формах // Фарм. журн. - 1990. - No 5. - С. 74-75.

41. Артемченко С. С., Баранова Н. В., Торспин Н. В. Поиск реагентов с заданными аналитическими свойствами для фотометрического определения солей органических кислот // Шестая Всесоюзная конференция по аналитической химии органических веществ: Тез. докл. - Москва, 1991. - С. 141.

42. Артемченко С. С., Баранова Н. В. Аналитический скрининг в ряду производных бензоилгидразонов 1,4-бензохинона / В кн.: Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики // Запорожье, 1991. - С. 352-354.

43. Артемченко С. С., Петренко В. В., Баранова Н. В. Производные хинониминов - новые аналитические реагенты для фотометрического определения лекарственных средств / В кн.: Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики // Запорожье, 1991. - С. 354-355.

44. Артемченко С. С., Соломонова С. Г. Применение N-тозил-2-хлор-1,4-нафтохинонимина в фотометрическом анализе лекарственных средств / В кн.: Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики // Запорожье, 1991. - С. 356-357.

45. Артемченко С. С., Петренко В. В., Соломонова С. Г. Спектрофотометрическое определение пиперазина адипината по реакции с N-тозил-2-хлор-1,4-нафтохинониминном // В кн.: Реализация научных достижений в практической фармации: Тез. докл. - Харьков. - 1991. - С. 150-151.

46. Артемченко С. С., Баранова Н. В. Беназоилгидразоны 1,4-бензохинона как реагенты для фотометрического определения некоторых лекарственных средств // В кн.: Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики: Тез. докл. - ч. 2. - Курск, 1991. - С. 111-112.

47. Дочинец Д. И., Артемченко С. С., Зоря Е. П. Применение

цветореагентов для анализа кислородсодержащих лекарственных средств // В кн.: Третья Межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Запорожье, 1989. - С. 40-41.

48. Изучение продуктов фотометрических реакций органических веществ с цветореагентами / С. С. Артемченко, В. М. Садивский, И. М. Кейтлин и др. // Прогрессивные методы диагностики процессов, материалов, электролитов и чистоты окружающей среды "Диагностика-89": Тез. докл. - Куйбышев, 1989. - С. 34.

49. Изучение условий идентификации и разработки чувствительных методов фотометрического анализа органических веществ по функциональным группам, включающим атомы кислорода, азота и предложить новые способы анализа лекарственных веществ / В. В. Петренко, С. С. Артемченко, В. П. Буряк и др. // Сб. реф. НИР и ОКР, сер. "Химия и химическая промышленность". - 1989. - № 36.

50. Изучение условий применения карбонилсодержащих цветореагентов и их производных, разработка способов качественного и количественного анализа лекарственных средств // В. В. Петренко, С. С. Артемченко, В. П. Буряк и др. // Сб. реф. НИР и ОКР, сер. 17 "Химия". - Бюл. регистрации. - 1988 г.

51. Использование производных 1,3- 1,4-дикетонных для создания унифицированных способов анализа лекарственных средств / В. В. Петренко, Ю. Т. Ротберг, С. С. Артемченко и др. // Седьмая Всесоюзная конференция по химии дикарбонильных соединений: Тез. докл. - Рига, 1991. - С. 153.

52. Кількісне визначення натрію цитрату та гідроксидатру реакцією з N-п-толуолсульфоніл-2-(2',4'-дікетоаміл-3')-нафтохіноніміном // І. М. Кейтлін, В. В. Петренко, С. С. Артемченко та ін. // Фарм. журн. - 1990. - № 6. - С. 41-45.

53. Количественное определение кофеин-бензоата натрия в экстемпоральных лекарственных формах / И. М. Кейтлин, В. В. Петренко, С. С. Артемченко, Н. И. Паршина // Информ. письмо по проблеме "Фармация". - МЗ УССР, 1990. - вып. 1. - 3с.

54. Методики спектрофотометрического определения норсульфазод-натрия в лекарственных формах / С. С. Артемченко, С. Г. Соломонова, В. В. Петренко и др. // Фарм. журн. - 1990. - № 4. - С. 66-67.

55. Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках / Т. В. Ковальчук, В. В. Петренко, С. С. Артемченко и др. // Киев. - ГАПУ МЗ УССР. - 1989. - 20 с.

56. Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов экстемпоральных лекарственных форм / В. А. Северцев, Н. С. Евтушенко, С. С. Артемченко и др. // Москва, МЗ СССР. - 1991. - 16с.

57. Новые хромогенные реагенты на сульфаниламидные препараты / С. С. Артемченко, В. В. Петренко, Н. П. Жовна и др. // Фарм. журн. - 1985. - № 1. - С. 42-44.

58. Определение кофеин-бензоата натрия и тимола в экстемпоральных лекарственных формах / Н. В. Баранова, В. В. Таптунов, В. Н. Торспин, С. С. Артемченко // Четвертая межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков

по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Запорожье. - 1990. - С. 6-7.

59. Определение полиэтиленполиами́на в сточных водах гальванического производства / С. С. Артёмченко, В. Е. Петренко, В. П. Бурак и др. // Безотходная технология химических, нестехимических, гальванических производств и в стройиндустрии. Ресурсосбережение-90: Тез. докл. - Курьбышев. - 1990. - С. 55-56.

60. Повышение эффективности труда провизора-аналитика путём использования унифицированных способов анализа / С. С. Артёмченко, В. Е. Петренко, В. П. Зоря и др. // Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки: Тез. докл. - Харьков, 1986. - С. 192.

61. Применение 1,4-бензохинонхлоримина для определения лекарственных веществ / С. С. Артёмченко, В. В. Петренко, Н. П. Жовка, В. А. Цилинко // Журн. аналит. химии, 1985. - Т. XL, вып. 4. - С. 744-746.

62. Применение нафтохинонов для количественного определения лекарственных средств / С. С. Артёмченко, С. А. Еасюк, В. П. Бурак и др. // Химические проблемы отраслей народного хозяйства тюменского региона и пути их решения: Тез. докл. - Тюмень, 1989. - С. 103.

63. Применение электронной спектроскопии и цветореагентов для разработки унифицированных методов контроля качества лекарственных средств / В. Е. Петренко, В. П. Бурак, С. Г. Соломонова, С. С. Артёмченко // В кн.: Всесоюзная научная конференция. Тез. докл. - Харьков. - 1983. - ч. I. - С. 76.

64. Создание унифицированных методик контроля качества лекарственных средств с применением спектрофотометрии на основе реакции с поликарбонильными хромогенными реагентами / В. В. Петренко, И. А. Мазур, С. С. Артёмченко и др. // Физико-химические методы анализа лекарств: Об. науч. тр. / ВНИИ фармации. - М., 1984. - Т. 22. - С. 109-116.

65. Соломонова С. Г., Артёмченко С. С., Петренко В. В. Способ количественного определения протионамида // Фармац. журн. - 1984. - No 4. - С. 74.

66. Спектрофотометрическое определение трилона Б / И. М. Кейтлин, В. В. Петренко, С. С. Артёмченко, В. М. Ничволода // Фармация, 1989. - No 4. - С. 60.

67. Спектрофотометрическое определение натрия бенаоата реакцией с N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимичом / И. М. Кейтлин, В. В. Петренко, С. С. Артёмченко и др. // Фарм. журн. - 1989. - No 5. - С. 70-72.

68. Спектрофотометрическое определение кофеин-бенаоата натрия реакцией с N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимичом / И. М. Кейтлин, В. В. Петренко, С. С. Артёмченко, В. М. Ничволода // Фармация. - 1989. - Т. 28, No 6. - С. 65-67.

69. Спектрофотометрическое определение натрия тетрабората по реакции с N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимичом / И. М. Кейтлин, В. В. Петренко, С. С. Артёмченко, В. М. Ничволода // Фарм. журн. - 1989. - No 6. - С. 48-51.

70. Спектрофотометрическое определение тиосульфат-иона реакцией с N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимичом / И. М. Кейтлин, В. В. Петренко, С. С. Артёмченко,

- В. М. Ничволода // Заводская лаборатория. -1990. -№ 9. -С. 19-21.
71. Спектрофотометрическое определение фенола и резорцина в лекарственных формах /С. С. Артёмченко, В. В. Петренко, Н. С. Евтушенко и др. // Фармация. -1991. -Т. 40, № 5. - С. 60-62.
72. Стандартизация лекарственного растительного сырья и лекарственных форм по простым фенолам /А. Я. Толок, С. С. Артёмченко, Т. Н. Пересыпкина и др. // Прогрессивные методы диагностики: процессов, материалов, электродитов и чистоты окружающей среды "Диагностика-89": Тез. докл. -Куйбышев, 1989. -С. 35.
73. Толок А. Я., Артёмченко С. С. Фотометрическое определение фенолов в эфирных маслах // Ж. "Химия природных соединений", 1988. -№ 4. -С. 509-511.
74. Толок А. Я., Артёмченко С. С. К вопросу о рациональном использовании растительных ресурсов // Малоотходные технологические процессы и сокращение промышленных выбросов в металлургической промышленности: Тез. докл. - Запорожье. -1989 - С. 168-169.
75. Хинонимы в органическом функциональном анализе. Применение N-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина /С. С. Артёмченко, В. В. Петренко, А. Г. Юрченко и др. // Журн. аналит. химии, 1991. -Т. 46. -вып. 5. -С. 926-934.
76. Янчук В. Д., Артёмченко С. С., Петренко В. В. Высококочувствительные способы определения некоторых лекарственных веществ по реакциям с цветореагентами. // Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки: Тез. докл. - Харьков, 1986. -С. 211-212.
77. Янчук В. Д., Артёмченко С. С., Петренко В. В. Унификация методов анализа лекарственных средств на основе цветреагентов и спектрофотометрии в видимой области // Четвёртый съезд фармацевтов Лит. ССР: Тез. докл. - Каунас, 1987. -С. 141.

Артёмченко