

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 543.8

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.1.42>**А. И. Жебентяев**

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАТОВ ЭТОНИЯ С ОКСИАЗОРЕАГЕНТАМИ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Оксиазореагенты широко применяются как для качественного обнаружения, так и для количественного определения неорганических и органических веществ. Разработка и совершенствование методик контроля качества лекарственных средств, содержащих этоний, по-прежнему являются актуальными задачами, так как известные методики определения этония имеют определенные недостатки. Обнаружено образование окрашенных ассоциатов этония с оксиазореагентами (люмогаллион (ЛГ), резарсон (РЗ), сульфонафтазолрезорцин (СНАР)). Спектрофотометрическим методом исследовано взаимодействие этония с оксиазореагентами. Определены оптимальные условия образования ассоциатов этония (рН, наличие стабилизатора – поливиниловый спирт, этанол). Взаимодействие этония с оксиазореагентами зависит от рН растворов, так как эти реагенты относятся к слабым органическим кислотам. Методами физико-химического анализа комплексных соединений (методы сдвига равновесия и изомольных серий) установлено соотношение компонентов в ассоциатах (1:1). Сняты спектры поглощения ассоциатов этония с оксиазореагентами и определены спектральные характеристики ассоциатов. Спектрофотометрическим методом проведено изучение кислотно-основных свойств резарсона. Изменение спектров поглощения растворов резарсона в зависимости от рН связано с диссоциацией гидроксильных групп, находящихся в о- и п-положениях к азогруппе. Методом изобестических точек рассчитаны константы диссоциации резарсона. Обсужден порядок диссоциации гидроксильных групп резарсона. Исследована зависимость оптической плотности растворов ассоциатов от концентрации этония и установлены области подчинения светопоглощения растворов ассоциатов основному закону светопоглощения: 3,0–20,0 мкг/мл (ЛГ), 3,0–15,0 мкг/мл (РЗ) и 6,0–9,6 мкг/мл (СНАР). С помощью исследованных азореагентов возможно как качественное обнаружение, так и количественное безэкстракционное определение этония в лекарственных средствах.

Ключевые слова: этоний, люмогаллион, резарсон, сульфонафтазолрезорцин, оптическая плотность, ассоциат.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование реакций образования ассоциатов солей четвертичных аммониевых оснований с гидроксилсодержащими органическими реагентами в водных растворах представляет как теоретический, так и практический интерес.

Установление оптимальных условий образования ассоциатов необходимо для разработки методик безэкстракционного фотометрического определения лекарственных веществ, относящихся к четвертичным аммониевым соединениям, путем перевода их в окрашенные соединения.

Гидроксилсодержащие органические

реагенты (оксиазореагенты, оксиксантеновые красители, а также сульфоталеиновые красители) применяются при экстракционно-фотометрическом и экстракционно-флуориметрическом определении лекарственных веществ основного характера [1–3].

Цель настоящей работы – исследование химико-аналитических характеристик ассоциатов этония с оксиазореагентами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования был «этоний» – [1,2-этилен-бис-(N-диметил-карбдецилоксиметил) аммония дихлорид] – лекар-

ственное средство, оказывающее бактериостатическое и бактерицидное действие. Рабочие растворы этония готовили растворением фармацевтической субстанции в воде (100–500 мкг/мл).

Использованы 10^{-3} М водно-этанольные (50% этанола) растворы реагентов (люмогаллион – ЛГ, резарсон – РЗ, сульфонафтолазорезорцин – СНАР) квалификации «ч.д.а.».

Необходимые значения pH растворов при исследовании зависимости образования ассоциатов от pH создавали прибавлением разбавленных растворов серной кислоты и гидроксида натрия.

Спектры поглощения растворов снимали на спектрофотометре СФ-46 в кюветах с толщиной слоя 1 см. Контроль pH растворов осуществляли с помощью иономерла лабораторного И-130М.

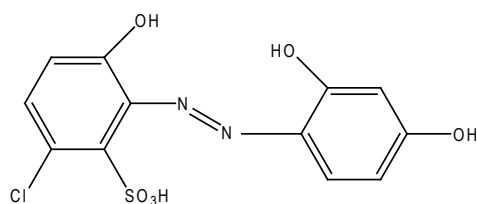
Методы исследования: спектрофотометрия в видимой области и потенциометрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

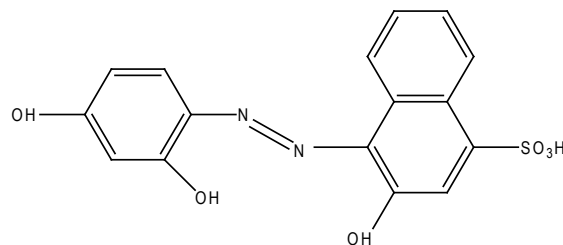
Исследуемые реагенты (люмогаллион, резарсон и сульфонафтолазорезорцин) предложены для фотометрического и флуориметрического определения галлия [4, 5], молибдена [6] и других элементов (рисунок 1).

Обнаружено изменение окраски изучаемых оксизореагентов в присутствии этония, что указывает на образование новых химических соединений.

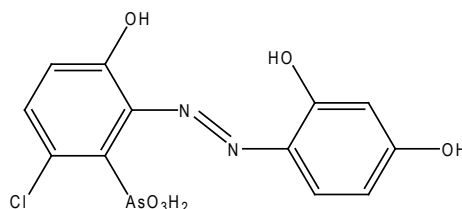
Взаимодействие этония с люмогаллионом и другими оксизореагентами зависит от pH растворов, так как эти реагенты относятся к слабым органическим кислотам. Из



Люмогаллион, pK_a (5,6 и 7,15)
2,2',4'-тригидрокси-5-хлор-(1-азо-1')бензол-3-сульфокислота



Сульфонафтолазорезорцин, pK_a (7,0 и 9,2)
[1,3-дигидроксибензол-(4-азо-1')-2-нафтол-4'-сульфокислота]

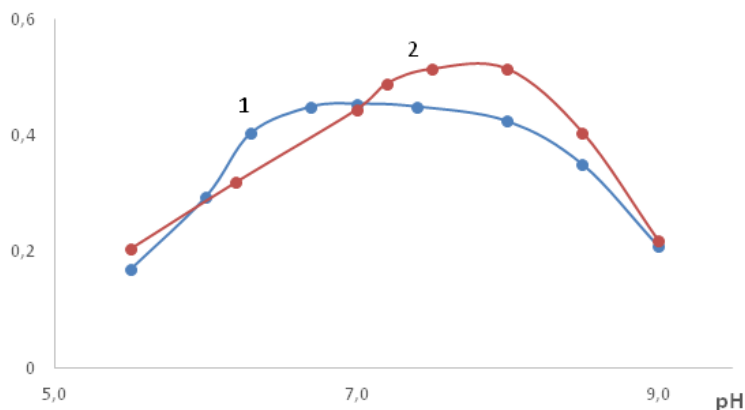


Резарсон
2,2',4'-тригидрокси-5-хлор-(1-азо-1')бензол-3-арсонокислота

Рисунок 1. – Исследуемые реагенты

водных растворов, содержащих ассоциаты этония, с течением времени выпадает осадок. Для повышения устойчивости растворов прибавляли определенное количество этанола или поливинилового спирта (ПВС).

На рисунке 2 представлена зависимость оптической плотности растворов этония с люмогаллионом от pH.



1 – 0,1% ПВС; 2 – 12% этанола; $C_{\text{ЛГ}} = 4 \cdot 10^{-5}$ М; $C_{\text{ЭТ}} = 20$ мкг/мл; 560 нм

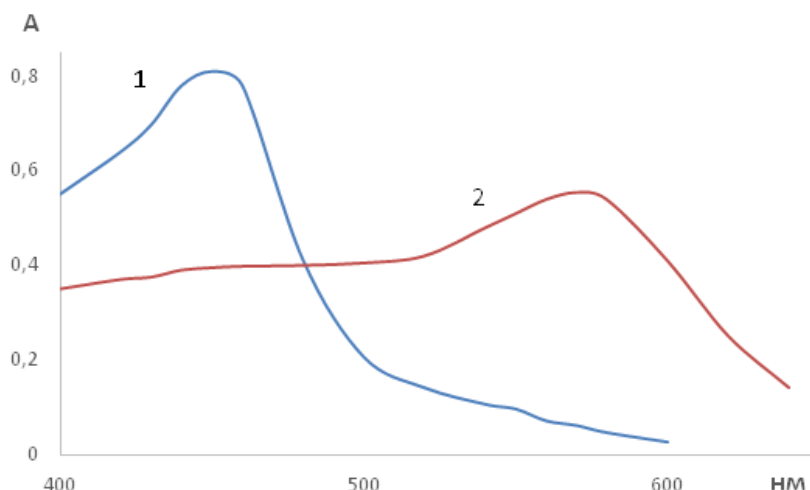
Рисунок 2. – Зависимость светопоглощения растворов этония с люмогаллионом от pH

В присутствии этанола (кривая 2) оптимальные значения рН несколько сдвинуты в сторону более высоких значений рН. Это обусловлено изменением кислотно-основных свойств люмогаллиона в присутствии этанола. Дальнейшие исследования проводили в присутствии 0,04–0,1% ПВС, так как такие растворы более устойчивы по сравнению с растворами, содержащими этанол (10–20%).

При повышении содержания этанола

в растворе наблюдается уменьшение оптической плотности растворов вследствие сольватации реагента и последующего разрушения ассоциата.

На рисунке 3 приведены спектры поглощения люмогаллиона и ассоциата этония с люмогаллионом в оптимальных условиях образования ассоциата. Для спектра поглощения ассоциата характерна длинноволновая полоса с максимумом в области 560–580 нм.



$C_{\text{ЛГ}} = 4 \cdot 10^{-5} \text{ М}$; $C_{\text{ЭТ}} = 20 \text{ мкг/мл}$; 0,1% ПВС; рН = 7,0

Рисунок 3. – Спектры поглощения растворов люмогаллиона (1) и этония с люмогаллионом (2)

В таблице 1 даны спектральные характеристики и оптимальные значения рН образования ассоциатов этония с люмогаллионом, резарсоном и сульфонафтолазорезорцином.

Спектрофотометрическим методом проведено изучение кислотно-основных свойств резарсона и рассчитаны константы диссоциации резарсона. Ионная сила растворов поддерживалась постоянной (0,1) с помощью хлорида калия. Резарсон был перекристаллизован из этанола.

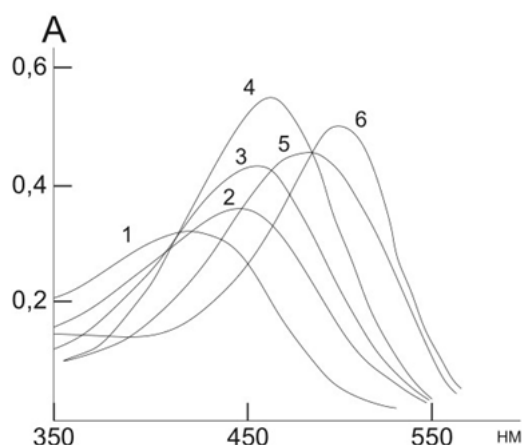
Изменение спектров поглощения резарсона в зависимости от рН (рисунок 4) связано с диссоциацией гидроксильных групп, находящихся в о- и п-положениях к

азогруппе. Диссоциация арсоногруппы не приводит к существенным изменениям в спектрах поглощения, так как арсоногруппа не содержит неподелённой пары электронов и её π -система изолирована. Поэтому определить константы диссоциации арсоногруппы резарсона спектрофотометрическим методом невозможно. Диссоциация арсоносодержащих органических реагентов по арсоногруппе происходит в области рН 2–5 [7], т.е. в этой области рН резарсон находится в форме $\text{R}0^-$ и R^{2-} .

Спектр поглощения резарсона при рН 1–4 имеет максимум в области 420–440 нм. С повышением рН увеличивается оптическая плотность и происходит сдвиг мак-

Таблица 1. – Основные химико-аналитические характеристики ассоциатов этония с оксиазореагентами

	ЛГ	РЗ	СНАР
$\text{pH}_{\text{опт}}$	6,6–7,5	7,1–8,2	7,5–8,9
$\lambda_{\text{р}}$, нм	440–450	455–465	490–500
$\lambda_{\text{асс}}$, нм	560–580	495–520	595–605
Соотношение ЭТ:Р	1:1	1:1	1:1



1 – 1,0–3,0; 2 – 5,9; 3 – 6,5; 4 – 8,5–9,5;
5 – 11,3; 6 – 12,5–14,0; $C_{p3} = 2 \cdot 10^{-5}$ М.

Рисунок 4. – Спектры поглощения растворов резарсона при разных значениях pH

симула поглощения в длинноволновую область, что обусловлено диссоциацией гидроксильных групп, находящихся в о- и п-положениях к азогруппе. Первая изобестическая точка свидетельствует о наличии в растворе R^{2-} и R^{3-} форм резарсона. Растворы с pH 8,5–9,5 имеют постоянную оптическую плотность при 465 нм. Эта длина волны характерна для R^{3-} формы реагента, диссоциированного по гидроксильной группе, расположенной в о-положении к азогруппе.

При дальнейшем росте pH наблюдается некоторое уменьшение оптической плотности и сдвиг максимума полосы поглощения в длинноволновую область. Вторая изобестическая точка подтверждает наличие R^{3-} и R^{4-} форм реагента. Оптическая плотность растворов при 510 нм достигает постоянного значения у растворов

с pH > 12,0, что указывает на полноту образования R^{4-} формы резарсона. В сильно-щелочной среде (> 0,1–1 М NaOH) окраска растворов резарсона с течением времени ослабляется в связи с окислением резарсона кислородом воздуха. Поэтому определить константу диссоциации резарсона по пятой гидроксильной группе не представлялось возможным.

Константы диссоциации резарсона рассчитаны методом изобестических точек [8].

$$pK_{a,3} = pH - \lg \frac{A_{CM} - A_{R^{2-}}}{A_{R^{3-}} - A_{CM}}$$

$$pK_{a,4} = pH - \lg \frac{A_{CM} - A_{R^{3-}}}{A_{R^{4-}} - A_{CM}}$$

где $A_{R^{2-}}$, $A_{R^{3-}}$, $A_{R^{4-}}$ – оптические плотности соответствующих форм резарсона;

A_{CM} – оптическая плотность смеси R^{2-} и R^{3-} форм резарсона (при расчете $pK_{a,3}$) и R^{3-} , R^{4-} – при расчете $pK_{a,4}$.

В качестве «аналитических» длин волн при расчете $K_{a,3}$ и $K_{a,4}$ были 465 и 510 нм соответственно. В таблице 2 приведены результаты расчета констант диссоциации резарсона, pK_a которых равны $6,33 \pm 0,03$ и $10,90 \pm 0,04$.

На рисунке 5 представлены результаты определения констант диссоциации резарсона графическим методом. Полученные значения $pK_{a,3}$ и $pK_{a,4}$ хорошо согласуются с расчетными данными.

Относительно порядка диссоциации гидроксильных групп резарсона можно предположить, что первой диссоцииру-

Таблица 2. – Результаты расчета констант диссоциации резарсона
 $C_{p3} = 2 \cdot 10^{-5}$ М; $\mu = 0,1$; $t = 20$ °С; $\mu = 1$ см

pH	A_{465}	$pK_{a,3}$	pH	A_{510}	$pK_{a,4}$
3,10	0,195	–	9,00	0,340	–
5,97	0,325	6,30	10,30	0,385	10,84
6,26	0,392	6,29	10,50	0,400	10,87
6,39	0,416	6,31	10,70	0,420	10,88
6,53	0,442	6,34	10,90	0,435	10,86
6,73	0,485	6,33	11,10	0,455	10,97
6,86	0,500	6,38	11,30	0,480	10,93
7,01	0,525	6,36	11,50	0,500	10,90
9,00	0,600	–	11,70	0,510	10,95
			12,90	0,540	–
$pK_{a,3} = 6,33 \pm 0,03$			$pK_{a,4} = 10,90 \pm 0,04$		

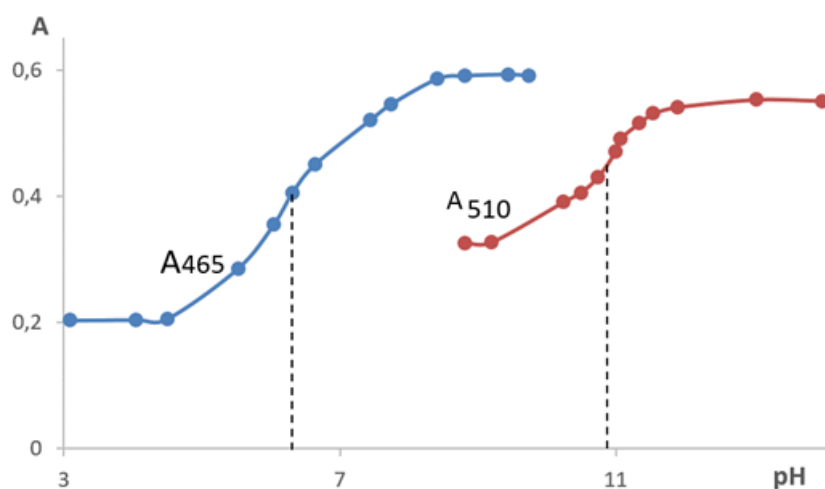


Рисунок 5. – Определение констант диссоциации резарсона

ет гидроксильная группа, находящаяся в бензольном кольце, содержащем арсоногруппу, так как арсоногруппа является сильным акцептором электронов. Затем диссоциирует вторая гидроксильная группа, находящаяся во втором бензольном кольце (о-положение к азогруппе). В сильнощелочных растворах диссоциирует гидроксильная группа, находящаяся в п-положении.

Соотношение этония и люмогаллиона (резарсона, СНАР) в ассоциатах установлено методом изомольярных серий и равно 1:1.

Исследована зависимость оптической плотности растворов ассоциатов от концентрации этония и определена область подчинения светопоглощения растворов основному закону светопоглощения: 3,0–20,0 мкг/мл (ЛГ), 3,0–15,0 мкг/мл (РЗ) и 6,0–9,6 мкг/мл (СНАР).

Из исследованных реагентов практический интерес для безэкстракционного фотометрического определения этония представляет люмогаллион, так как растворы этония с этим реагентом устойчивы не менее 2 час. и прямолинейная зависимость оптической плотности растворов наблюдается в более широком интервале концентраций этония.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы химико-аналитические характеристики ассоциатов этония с оксиазореагентами (люмогаллион, резарсон, сульфонафтолазорезорцин), определены оптимальные условия образования, сняты спектры поглощения ассоциатов этония с оксиазореагентами, установлено соотно-

шение компонентов в ассоциатах.

Исследованные реакции образования окрашенных ассоциатов этония могут быть использованы для безэкстракционного фотометрического определения этония при контроле качества этоний-содержащих лекарственных средств.

SUMMARY

A. I. Zhebentyaev
RESEARCH OF ETHONIUM
ASSOCIATES WITH
OXYAZOREAGENTS

Oxyazoreagents are widely used both for qualitative detection and for assay of inorganic and organic substances. Development and improvement of quality control methods of medicinal substances containing ethonium is still a current task since the known methods of ethonium determination have certain disadvantages. Formation of ethonium colored associates with oxyazoreagents (lumogallion (LG), resarson (RS), sulfonaphtholazoresorcin (SNAR)) was detected. Interaction of ethonium with oxyazoreagents was studied by the spectrophotometric method. Optimum conditions for the formation of ethonium associates were determined (pH, presence of a stabilizer - polyvinyl alcohol, ethanol). Interaction of ethonium with oxyazoreagents depends on pH of solutions since these reagents belong to weak organic acids. By the methods of physicochemical analysis of complex compounds (methods of equilibrium shift and isomolar series) the ratio of components in the associates (1:1) was found. Absorption spectra of ethonium associates with oxyazoreagents were received

and spectral characteristics of associates were determined. Acid-base properties of resarson were studied using the spectrophotometric method. Changes in the absorption spectra of resarson solutions depending on pH are associated with dissociation of hydroxyl groups located in the *o*- and *p*-positions to the azo group. The dissociation constants of resarson were calculated by the isobestic point method. The dissociation order of resarson hydroxyl groups is discussed. The dependence of the absorbance of associate solutions on the concentration of ethonium was studied and spectral regions of obedience of light absorbance of associate solutions according to the fundamental law of light absorption were found: 3,0-20,0 µg/mL (LG), 3,0-15,0 µg/mL (RS) and 6,0-9,6 µg/mL (CHAP). With the studied azo reagents both qualitative detection and extraction-free assay of ethonium in medicinal substances are possible.

Keywords: ethonium, lumogallion, resarson, sulfonaphtholazoresorcin, absorbance, associate.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhebentyaev, A.I. Extraction-spectrophotometric determination of berberine sulfate in tablets using eosin as a reagent / A. I. Zhebentyaev, A. K. Zhernosek // *Pharmazie*. – 1996. – Vol. 51, N 4. – S. 252.
2. Жебентяев, А. И. Химико-аналитические свойства флуоресцирующих ассоциатов этония с галогенпроизводными флуоресцеина / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек // *Весті Акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 1996. – № 2. – С. 18–24.
3. Жебентяев, А. И. Химико-аналитические характеристики ассоциатов верапамила с азореагентами / А. И. Жебентяев, В. М. Ёршик // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2004. – Т. 26, № 4. – С. 20–23.
4. Назаренко, В. А. Исследование химизма реакций ионов с органическими реагентами / В. А. Назаренко, Лям Нгок Тху, Р. М. Дриницкая // *Журн. аналит. химии.* – 1967. – Т. 22, № 3. – С. 346–353.
5. Твердофазно-флуориметрическое определение галлия (III) с морином и люмогаллионом, иммобилизованными на целлюлозных матрицах / О. И. Абраменкова [и др.] // *Журн. аналит. химии.* – 2011. – Т. 66, № 12. – С. 1330–1334.
6. Прохорова, Г. В. Азосоединения - реагенты для вольтамперометрического определения молибдена (VI) / Г. В. Прохорова,

В. М. Иванов, Г. А. Кочелаева // *Журн. аналит. химии.* – 2000. – Т. 55, № 7. – С. 745–749.

7. Адамович, Л. П. Исследование нового органического реактива – бензоил-2-арсоновой-(1-азо-1)2-оксинафталин-3,6-дисульфокислоты / Л. П. Адамович, Р. С. Диденко // *Науч. тр. науч.-исследоват. ин-та химии Харьковского гос. ун-та.* – 1954. – Т. 2, № 2. – С. 189–194.

8. Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – Москва: Химия, 1964. – 180 с.

REFERENCES

1. Zhebentyaev AI, Zhernosek AK. Extraction-spectrophotometric determination of berberine sulfate in tablets using eosin as a reagent. *Pharmazie*. 1996;51(4):252
2. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK. Chemical-Analytical Properties of Fluorescent Associates of Ethonium with Halogen Derivatives of Fluorescein. *Vestsi Akademii navuk Belarusi. Ser khim navuk*. 1996;(2):18–24. (In Russ.)
3. Zhebentiaev AI, Ershik VM. Chemical-analytical characteristics of associates of verapamil with azoreagents. *Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Ser khim navuk*. 2004;26(4):20–3. (In Russ.)
4. Nazarenko VA, Liam Ngok Tkhu, Drinitskaia RM. Study of the chemistry of reactions of ions with organic reagents. *Zhurn analit khimii*. 1967;22(3):346–53. (In Russ.)
5. Abramenkova OI, Amelin VG, Aleshin NS, Korolev DS. Solid-phase fluorimetric determination of gallium (III) with morin and lumogallion immobilized on cellulose matrices. *Zhurn analit khimii*. 2011;66(12):1330–4. (In Russ.)
6. Prokhorova GV, Ivanov VM, Kochelaeva GA. Azo compounds - reagents for voltammetric determination of molybdenum (VI). *Zhurn analit khimii*. 2000;55(7):745–9. (In Russ.)
7. Adamovich LP, Didenko RS. Study of a new organic reagent - benzoyl-2-arsonic-(1-azo-1)2-hydroxynaphthalene-3,6-disulfonic acid. *Nauch tr nauch.-issledovat in-ta khimii Khar'kovskogo gos un-ta*. 1954;2(2):189–94. (In Russ.)
8. Al'bert A, Serzhent E. Ionization constants for acids and bases. *Moskva, RF: Khimiia*; 1964. 180 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел.: +375 (212) 64 81 34,
Жебентяев А. И.

Поступила 02.03.2022 г.