

д 3,54 г (98%) соединения (5), бесцветные кристал-
с лы, т.пл. 208-209 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,20
1: с (3H, CH₃-C=N), 2,50 с (3H, CH₃C₆H₄), 3,71 с (3H,
0 OMe), 7,39 д (2H, H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,63 д (2H, H_{аром.},
С J 8,2 Гц), 7,85 д (2H, H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,94 д (2H,
6: H_{аром.}, J 8,2 Гц), 9,54 с (1H, NHCO₂Me), 10,25 с
(1H, NH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3410, 3390 (NH), 1710
р- (C=O), 1615 (C=N), 1610, 1585, 1575 (C—C_{аром.}).
3) Найдено, %: С 56,32; Н 5,12; N 11,45. C₁₇H₁₉N₃O₄S.
о- Вычислено, %: С 56,51; Н 5,26; N 11,63.

е- Метил-[4-[2-метил-3-(4-метилфенилсуль-
ь)-фениламино]-4-оксотиазолидин-2ил]фенилкар-
го бамат (6). Смесь 1,81 г (0,005 моль) имида (5) и
и- 0,7 мл (0,01 моль) 2-меркаптоуксусной кислоты,
ле 0,5 г безводного хлорида цинка в 30 мл диоксана
е- кипятили 8 ч, реакционную массу охлаждали, вы-
ю- ливали на измельченный лед, кристаллический
а). продукт отфильтровывали, промывали на фильтре
0,6 водой, сушили и перекристаллизовывали из диок-
7,9 сана. Получили 1,7 г (82%) соединения (6), кри-
2H, сталлы светло-желтого цвета, т.пл. 177-178 °С.
Н), Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,98 с (3H, CH₃ при C²),
Н), 2,20 с (CH₃C₆H₄), 2,60 с (2H, CH₂), 3,71 с (3H,
10, OMe), 6,84-7,95 м (8H, H_{аром.}), 8,55 с (1H, NHCO₂),
Н 9,54 с (1H, NHCO₂Me). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3410,
86; 3390 (NH), 1710, 1695 (C=O), 1610, 1590, 1575
(C—C_{аром.}). Найдено, %: С 52,24; Н 4,75; N 9,60.
ли- C₂₀H₂₃N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 52,41; Н 4,83;
1- N 9,66.

Кафедра органической и фармацевтической химии

(4),
(из
(3H,
аром.),
Гц),
(Me),
(1H,
2207
(аром.),
N₄O₃.

ьфо-
Смесь
нил)-
зида в
массу
еский
льтре
ухе в
учили

Работа выполнена при финансовой под-
держке Министерства образования и науки РФ
(грант № 01201259085)

ЛИТЕРАТУРА

1. Великородов А.В. // Изв. вузов. Химия и хим. техноло-
гия. 1998. Т. 41. Вып. 2. С. 98-103;
Velikorodov A.V. // Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim.
Khim. Tekhnol. 1998. V. 41. N 2. P. 98-103 (in Russian).
2. Великородов А.В., Мухин А.А., Черняева Е.А. // Изв.
вузов. Химия и хим. технология. 2001. Т. 44. Вып. 6.
С. 22-23;
Velikorodov A.V., Mukhin A.A., Chernyaeva E.A. // Izv.
Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. 2001. V. 44.
N 6. P. 22-23 (in Russian).
3. Великородов А.В., Мухин А.А., Шинкарь Е.В. // Изв.
вузов. Химия и хим. технология. 2003. Т. 46. Вып. 2.
С. 50-52;
Velikorodov A.V., Mukhin A.A., Shinkar' E.V. // Izv.
Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. 2003. V. 46.
N 2. P. 50-52 (in Russian).
4. Великородов А.В., Имашева Н.М., Куанчалиева А.К.,
Поддубный О.Ю. // ЖОХ. 2010. Т. 46. Вып. 7. С. 975-
978;
Velikorodov A.V., Imasheva N.M., Kuanchalieva A.K.,
Poddubnyy O.Yu. // Zhurn. Org. Chem. 2010. V. 46. N. 7.
P. 975-978 (in Russian).
5. Великородов А.В., Куанчалиева А.К., Ионова В.А. // ХГС. 2011. № 5. С. 780-781;
Velikorodov A.V., Kuanchalieva A.K., Ionova V.A. // Khim. Geterotsycl. Soed. 2011. N 5. P. 780-781 (in Russian).
6. Patel R.B., Desai P.S., Chikhalia K.H. // Indian J. Chem. 2006. V. 45B. N 3. P. 773-778.
7. Dave T.K., Purohit D.H., Akbari J.D., Joshi H.S. // Indian J. Chem. 2007. V. 46B. N 2. P. 352-356.
8. Cunico W., Gomes C.R.B., Vellasco W.T. // Mini-Rev. in Org. Chem. 2008. N 5. P. 336-344.

УДК 543.62

О.В. Хабарова, М.С. Данилова, В.В. Елина, Р.Р. Кушегалиева, А.В. Великородов, А.Г. Тырков

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕТРАЦИКЛИНА РЕАКЦИЕЙ С МОЛИБДЕНОМ И ЛЮМОГАЛЛИОНОМ

(Астраханский государственный университет)

e-mail: fibi_cool@list.ru

Установлено, что оптимальной средой образования комплекса молибден – люмогал-
лион – тетрациклин являются слабокислые растворы (рН 5). Максимальный выход комплек-
са в системе наблюдается при молярном соотношении 1:2:2. Выведено уравнение градуиро-
вочного графика для определения тетрациклина $y_i = [(0,221 \pm 0,01) + (0,442 \pm 0,01)x_i]$.

Ключевые слова: тетрациклин, молибден, люмогаллион, комплексобразование, антибиотики,
фармацевтический анализ

Качество лекарственного препарата опре-
деляется установлением его подлинности, опреде-
лением его чистоты и количественным содержа-
нием чистого вещества в препарате. Определение

всех этих показателей составляет суть фармацев-
тического анализа [1-3]. К фармацевтическому
анализу предъявляют высокие требования. Он
должен быть достаточно специфичен и чувстви-

лен, точен по отношению к нормативам, обусловленным ГФ, ФС и другой НД, выполняться в короткие промежутки времени с использованием минимальных количеств испытуемых лекарственных средств и реактивов.

Для испытаний подлинности, доброкачественности и для количественного определения лекарственных веществ используют физико-химические методы. Важная особенность этих методов – объективность оценки качества препарата по фармакологически активной части молекулы. Для определения антибиотиков наиболее доступными и удобными являются спектрофотометрические методы [4–6].

В качестве объекта исследования нами был выбран один из представителей антибиотиков тетрациклинового ряда, которые занимают ведущее место среди антибиотиков широкого спектра действия.

Целью проведенной работы явилось исследование новой фотометрической системы, включающей антибиотик, многозарядный ион металла и органический реагент. В качестве металла комплексообразователя был выбран молибден, так как он образует многочисленные комплексные соединения с реагентами, включающими кислород- и азотсодержащие функциональные группы.

При исследовании реакции взаимодействия молибдена с люмогаллионом в присутствии тетрациклина было обнаружено, что в определенных условиях происходит образование нового соединения, имеющего более интенсивную окраску, отличную от окраски отдельных компонентов. Поэтому было сделано предположение, что в этих условиях образуется трехкомпонентный комплекс, который можно использовать для создания методики определения содержания тетрациклина.

Для определения оптимальной кислотности среды составляли серию растворов с различными значениями pH среды от 3 до 10. Качественное сравнение растворов показало, что в кислой среде при значении pH 5 наблюдается наибольшее различие в интенсивности окраски растворов. На рис. 1 показан спектр поглощения системы молибден-люмогаллион-тетрациклин при pH 5.

Люмогаллион при этих условиях имеет оранжевую окраску и поглощает при $\lambda=450$ нм. При добавлении к люмогаллиону молибдена интенсивность окраски уменьшается. В спектре поглощения можно отметить сохранение длинноволнового максимума и появление второго коротковолнового максимума ($\lambda=420$ нм). В системе Mo^{6+} -люмогаллион-тетрациклин появляется отчетливо выраженный максимум при $\lambda=380$ нм, имеющий гораздо большую интенсивность. Окраска

трехкомпонентной системы Mo^{6+} -люмогаллион-тетрациклин желтая. При этой длине волны поглощение реагента и двухкомпонентного соединения Mo^{6+} -люмогаллион незначительное. Это позволило нам предположить, что в данных условиях образуется новое соединение, имеющее индивидуальные спектрофотометрические характеристики.

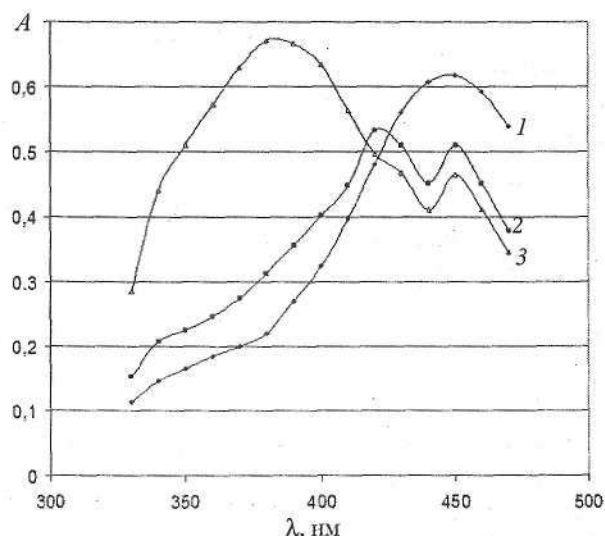


Рис. 1. Спектры поглощения: 1 – $\text{C}(\text{люмогаллион})=5 \cdot 10^{-5}$; 2 – $\text{C}(\text{Mo}^{6+})=2.5 \cdot 10^{-5}$; $\text{C}(\text{люмогаллион})=5 \cdot 10^{-5}$; 3 – $\text{C}(\text{Mo}^{6+})=2.5 \cdot 10^{-5}$; $\text{C}(\text{люмогаллион})=5 \cdot 10^{-5}$; $\text{C}(\text{тетрациклин})=5 \cdot 10^{-5}$; pH 5; $l=0.5 \text{ см}$

Fig. 1. The absorption spectra: 1 – $\text{C}(\text{lumogallione})=5 \cdot 10^{-5}$; 2 – $\text{C}(\text{Mo}^{6+})=2.5 \cdot 10^{-5}$; $\text{C}(\text{lumogallione})=5 \cdot 10^{-5}$; 3 – $\text{C}(\text{Mo}^{6+})=2.5 \cdot 10^{-5}$; $\text{C}(\text{lumogallione})=5 \cdot 10^{-5}$; $\text{C}(\text{tetracycline})=5 \cdot 10^{-5}$; pH 5; $l=0.5 \text{ cm}$

Сравнение структурных особенностей органических аналитических реагентов со структурными особенностями антибиотиков позволяет провести некоторую аналогию в строении образующихся с ними комплексных соединений. На основании полученных экспериментальных результатов мы предложили условную структуру координационного узла (рис. 2).

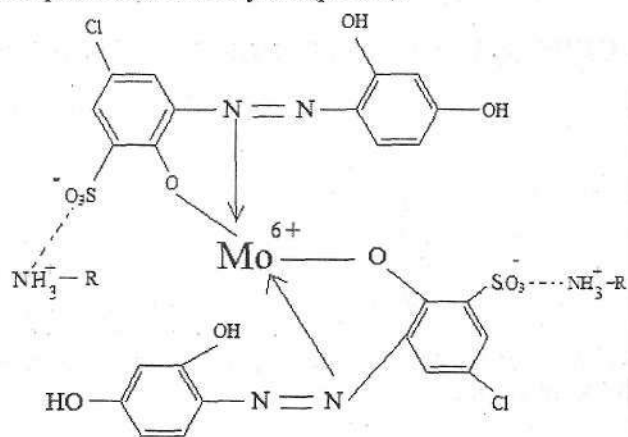


Рис. 2. Координационный узел соединения молибдена с тетрациклином

Fig. 2. The coordination centre of molybdenum compound with tetracycline

Пятичленные циклы с молибденом образуются за счет донорно-акцепторной связи с атомом азотгруппировки и солевых связей с кислородом гидроксильной групп, а лекарственный препарат, в данном случае тетрациклин, имеющий два активных центра в виде NH_3^+-R , образует водородные связи с кислородом сульфогруппы, которая присутствует в органическом реагенте – люмогаллионе.

Представленная схема имеет предположительный характер, поскольку процессы комплексообразования молибдена с различными органическими соединениями затрудняются сложной самой по себе химией молибдена, что связано с образованием изополимолибдатов.

Для точного определения молярного коэффициента светопоглощения методом Н.П. Кожина использовали данные изомолярных серий. Вычисленное значение молярного коэффициента светопоглощения составило $2,78 \cdot 10^4$, что указывает на то, что определение тетрациклина по реакции комплексообразования с молибденом и люмогаллионом является чувствительным.

Для выяснения возможности спектрофотометрического определения молибдена необходимо установить интервал концентраций лекарства, в пределах которого в системе молибден(VI)-люмогаллион-тетрациклин соблюдается закон Бугера – Ламберта – Бера. Измерения проводили при оптимальной кислотности среды (рН 5).

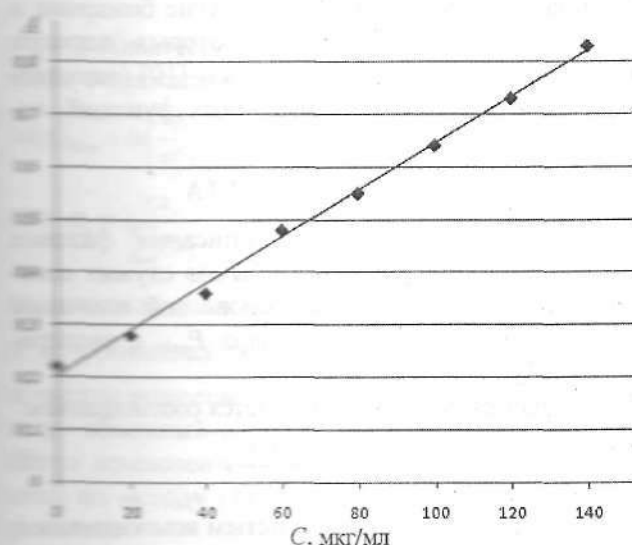


Рис. 3. Градуировочный график для определения тетрациклина. рН 5; $\lambda = 380 \text{ nm}$; $l = 0,5 \text{ cm}$

Fig. 3. Calibrating curve for the determination of tetracycline. рН 5; $\lambda = 380 \text{ nm}$; $l = 0.5 \text{ cm}$

Для определения концентрации лекарства использовали метод градуировочного графика, для этого готовили серию растворов в пяти порциях с увеличивающейся концентрацией

тетрациклина. В пробирках на 10 мл создавали концентрации реагентов, которые соответствуют стехеометрическому соотношению компонентов в системе, при этом концентрацию тетрациклина меняли от 20 до 100 мкг/мл. В каждую пробирку добавляли 3 мл буферного раствора и доводили до общего объема дистиллированной водой. Оптическую плотность растворов снимали при длине волны $\lambda = 380 \text{ nm}$, с использованием кювет на 0,5 см. По результатам измерений был построен градуировочный график (рис. 3).

Анализ зависимости оптической плотности от концентрации лекарства показал возможность определения с помощью этой методики тетрациклина в интервале от 20 до 100 мкг/мл (закон Бугера – Ламберта – Бера соблюдается при этих концентрациях).

Уравнение градуировочной прямой имеет следующий вид:

$$y_i = [(0,221 \pm 0,01) + (0,442 \pm 0,01)x_i].$$

Таким образом, представленная система, включающая: Mo^{6+} – люмогаллион – тетрациклин, может быть использована для создания тест-индикаторов, позволяющая проводить не только качественное определение подлинности антибиотика, но и количественное его содержание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выврошкова А.В. // Фармацевтическая химия. 2004. Т. 38. № 1. С. 45-52; Vyrovshchikova A.V. // Farmatsevticheskaya khimiya. 2004. V. 38. N 1. P. 45-52 (in Russian).
2. Багирова В.Л. // Фармацевтическая химия. 2005. Т. 39. № 6. С. 48-55; Bagirova V.L. // Farmatsevticheskaya khimiya. 2005. V. 39. N 6. P. 48-55 (in Russian).
3. Сливкин А.И. Контроль качества лекарственных средств. Воронеж: изд.-во ВГУ. 2003. С. 158; Slivkin A.I. Quality control of medicines. Voronezh: izd. Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. 2003. P. 158 (in Russian).
4. Мажитова М.В., Карибянц М.А. // Материалы международной научной конференции 10–12 сентября. Астрахань: АГУ. 2006. С. 152-153; Mazhitova M.V., Karib'yants M.A. // Proceedings of Int. Sci. Conf. 10–12 of September. Astrahan': AGU. 2006. P. 152-153 (in Russian).
5. Карибянц М.А., Мажитова М.В., Васильковский А.Н. О возможности идентификации и количественного определения тиамин хлорида по реакции с тимоловым синим. Саратов: СГУ. Июнь 2011. С. 144-147; Karib'yants M.A., Mazhitova M.V., Vasil'kovskiy A.N. On the possibility of identification and quantification of thiamine chloride by reaction with thymol blue // Sovr. problemy teoretich. i eksperim. khimii. Saratov: SGU. June 2011. P.144-147 (in Russian).
6. Сухно И.В., Бузько В.Ю., Арутюнян М.М., Папошкин В.Т. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2006. Т. 49. Вып. 4. С. 104-108; Sukhno I.V., Buz'ko V.Yu., Arutyunyan M.M., Panyushkin V.T. // Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. 2006. V. 49. N 4. P. 104-108 (in Russian).