

ГИДРОКСАМОВАЯ РЕАКЦИЯ В АНАЛИЗЕ КИСЛОТЫ 2-АЦЕТОКСИБЕНЗОЙНОЙ И N-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ) АЦЕТАМИДА

Н.А. Платонова

к.фарм.н., доцент, кафедра общей и фармацевтической химии,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России
E-mail: obschhim@mail.ru

Е.А. Лаксаева

к.б.н., доцент, кафедра общей и фармацевтической химии,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России
E-mail: elenalaksaeva@mail.ru

Рассмотрена гидроксамовая реакция в анализе кислоты 2-ацетоксибензойной (ацетилсалициловой) и N-(4-гидроксифенил) ацетамида (парацетамол) – фармацевтических субстанций, входящих в состав таблеток «Аскофен-П» и «Цитрамон-П». Изучено поведение сложного эфира и ацетамида в реакции гидроксиламинолиза с последующим образованием гидроксаматов меди и железа.

Ключевые слова: гидроксамовая проба, ацетилсалициловая кислота, парацетамол.

Для цитирования: Платонова Н.А., Лаксаева Е.А. Гидроксамовая реакция в анализе кислоты 2-ацетоксибензойной и n-(4-гидроксифенил) ацетамида. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(11):36–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-11-05>

Образование гидроксамовых кислот, а затем гидроксаматов металлов характерно для ряда органических соединений, таких как сложные эфиры, амиды карбоновых кислот, лактамы, лактоны и др. По литературным данным [1], гидроксамовые кислоты образуются при $\text{pH} \geq 11,6$.

Согласно литературным данным [3, 4], кислота 2-ацетоксибензойная определяется с раствором железа (III) хлорида (по карбоксильной группе) и по реакции образования ауринового красителя после гидролиза концентрированной серной кислотой. N-(4-гидроксифенил) ацетамид определяется с раствором железа (III) хлорида (по фенольному гидроксилу). В реакции с раствором железа (III) хлорида в первом случае появляется фиолетовое окрашивание, во втором – сине-фиолетовое. Окраски близки по цвету. Поэтому представляло интерес изучить возможность определения выбранных объектов аналитической реакцией, позволяющей определять их достоверно.

Цель исследования – изучение условий проведения гидроксамовой реакции в зависимости от pH среды для кислоты 2-ацетоксибензойной и N-(4-гидроксифенил) ацетамида, одновременно входящих в состав таблеток «Аскофен-П» и «Цитрамон-П».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали фармацевтические субстанции ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, удовлетворяющие требованиям соответствующих фармакопейных статей [3, 4]. При выполнении экспериментов применяли растворители и реактивы, имеющие квалификацию «ч.д.а.»

Методика анализа ацетилсалициловой кислоты

К 0,1 г ацетилсалициловой кислоты прибавляют 2 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 2 мл 1 М или 10%-ного раствора гидроксида натрия, встряхивают и через 2–3 мин прибавляют 5–6 капель 10%-ного раствора сульфата меди или 2–3 капли 3%-ного раствора железа (III) хлорида. Появляется зеленое окрашивание, затем наблюдается осадок зеленого цвета в случае использования раствора сульфата меди или красный раствор – в случае использования раствора железа (III) хлорида.

Методика анализа парацетамола

1. К 0,05 г парацетамола прибавляют 2 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 2 мл 1 М раствора гидроксида натрия, при этом $\text{pH}=5$, встряхивают и через 2–3 мин прибавляют 1–2 капли 10%-ного раствора сульфата меди. Моментально выпадает зеленый осадок, быстро переходящий в ярко-голубой раствор, а затем происходит

обесцвечивание раствора. К исходному раствору с $pH=5$ через 2–3 мин прибавляют 3–4 капли 3%-ного раствора железа (III) хлорида; образуется оранжево-красный раствор.

2. К 0,05 г парацетамола прибавляют 2 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 1 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия, при этом $pH=7-8$, встряхивают и через 2–3 мин прибавляют 1–2 капли 10%-ного раствора сульфата меди. Моментаально выпадает осадок зеленого цвета, быстро переходящий в ярко-голубой раствор с последующим обесцвечиванием.

3. К 0,05 г парацетамола прибавляют 2 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 2 мл 1 М раствора гидроксида натрия, при этом $pH=5$, далее по универсальному индикатору полученный раствор доводят разведенной уксусной кислотой 30%-ной до $pH=3$ и $pH=2$ и через 2–3 мин прибавляют 2–4 капли 3%-ного раствора хлорида железа (III); раствор окрашивается в ярко-красный цвет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализе ряда лактамов, являющихся фармацевтическими субстанциями (пенициллины, цефалоспорины), используется реакция образования гидроксамовой кислоты, а затем гидроксамата меди для подтверждения подлинности этих соединений [2]. Реакция проводится действием 1 М раствора гидроксида натрия и 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида на субстанцию. Через 2–3 мин к смеси добавляют 1 М раствор уксусной кислоты для снижения величины pH реакционной смеси, после чего прибавляют раствор нитрата меди; выпадает осадок зеленого цвета гидроксамата меди.

Сложные эфиры и амиды гидролизуются до карбоновых кислот под действием растворов оснований или кислот. В щелочных условиях присутствующий в структуре изучаемых соединений фенольный гидроксил существует в виде фенолят-иона, а в результате гидроксиламинолиза выделяется ацетилгидроксамовая кислота, которая затем вступает в реакцию с солями металлов с образованием гидроксаматов металлов (меди и железа). Схема реакций представлена на рис. 1.

В одинаковых условиях для получения гидроксамовой кислоты были использованы 10%-ный раствор гидроксида натрия и 1 М раствор гидроксида натрия. В обоих случаях использовали 1 М раствор гидроксиламина гидрохлорида. Реакцию среды измеряли по универсальному индикатору.

В результате реакции оказалось, что при использовании 10%-ного раствора гидроксида натрия $pH=8-9$, а при использовании 1 М раствора гидроксида натрия $pH=7$. Далее по каплям в пробирки были добавлены 10%-ный раствор меди сульфата и 3%-ный раствор хлорида железа (III).

Во всех случаях для кислоты 2-ацетоксибензойной видимый эффект реакции был одинаков – гидроксамат меди в виде зеленого раствора, а затем через 2–3 мин выпадал зеленый осадок; гидроксамат железа в виде красного раствора.

Изучено влияние реакции при изменении величины pH добавлением разведенной уксусной кислоты 30%-ной до $pH=4$ перед прибавлением растворов солей меди и железа. В результате гидроксамат меди и гидроксамат железа по видимому эффекту не отличались от предыдущих окрасок. Понижение реакции среды до значения $pH=2$ приводило к моментальному выпадению белого осадка салициловой кислоты, и в дальнейшем было нецелесообразным добавлять растворы солей меди и железа.

Изучено влияние pH среды на образование гидроксаматов меди и железа для N-(4-гидрокси-фенил)ацетамида (парацетамола). В одинаковых условиях для получения гидроксамовой кислоты использовали 10%-ный раствор гидроксида натрия и 1 М раствор гидроксида натрия; в обоих случаях использовали 1 М раствор гидроксиламина гидрохлорида. Реакцию среды определяли по универсальному индикатору. В результате оказалось, что при использовании 1 М раствора гидроксида натрия $pH=5$, а при использовании 10%-ного раствора гидроксида натрия $pH=7-8$. Затем по каплям в пробирки с $pH=5$ добавляли 10%-ный раствор меди сульфата или 3%-ный раствор железа (III) хлорида. Образование гидроксамата меди происходило в виде моментально выпадающего зеленого осадка, быстро переходящего в ярко-голубой раствор, после чего раствор обесцвечивался. В случае с раствором железа (III) хлорида наблюдали оранжево-красный раствор.

При $pH=7-8$ гидроксамат меди образуется с тем же видимым эффектом, что и при $pH=5$, а в случае с раствором железа (III) хлорида выпадает коричневый осадок, предположительно, железа (III) гидроксида.

Однако есть данные о том, что гидроксамовые кислоты с солями железа (III) образуют окрашенные соли только в кислой среде ($pH=1-2$). При этом в реакцию вступает оксимная форма гидроксамовых кислот. Схема реакции представлена на рис. 2.

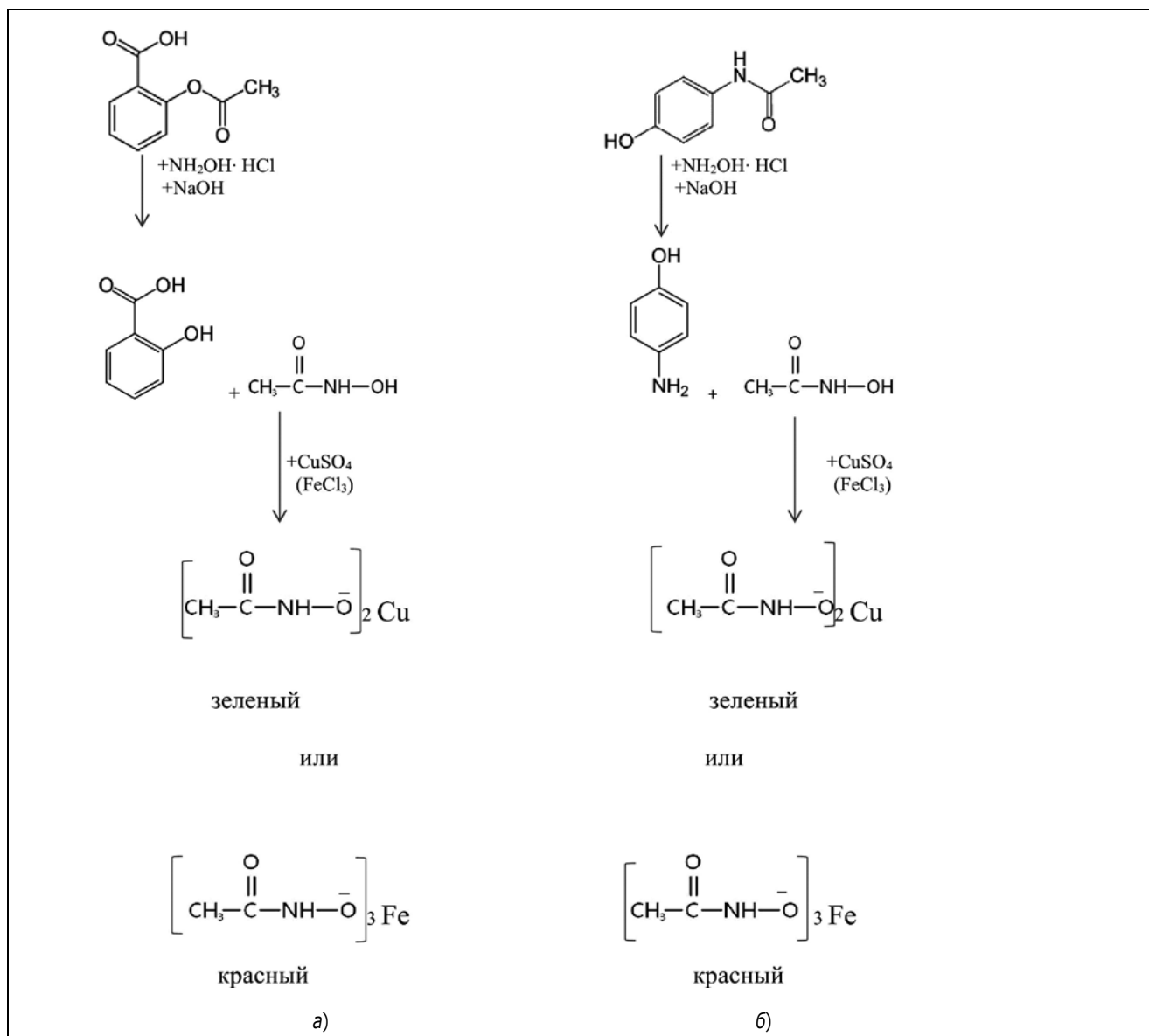


Рис. 1. Схема реакций образования гидроксаматов меди и железа: а – кислота 2-ацетоксибензойная; б – N-(4-гидроксифенил)ацетамид

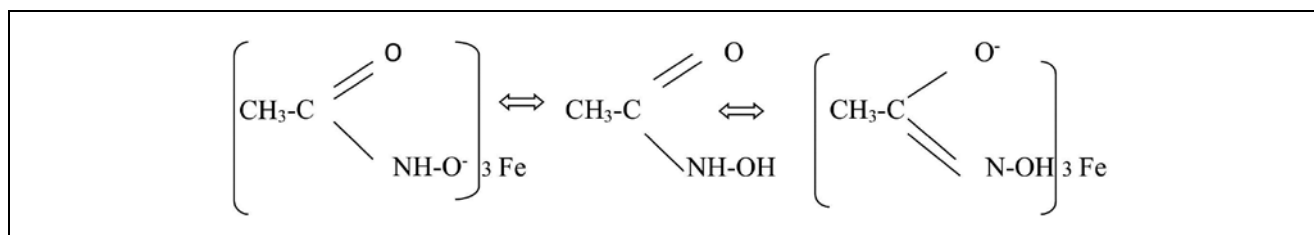


Рис. 2. Схема реакции образования гидроксамата железа в кислой среде

Авторами было изучено образование гидроксаматов меди и железа в интервале от рН=3 до рН=2. Доведение рН раствора гидроксамовой кислоты до определенного значения проводили добавлением уксусной кислоты разведенной 30%-ной.

При значении рН=3 окраска раствора после добавления раствора железа (III) хлорида – ярко-красная, в случае раствора меди сульфата – голубая; при рН=2 с раствором железа (III) хлорида наблюдали ярко-красный раствор, с раствором ме-

ди сульфата – голубой. Таким образом, при значениях $pH=2-3$ гидроксамат меди не образуется.

ВЫВОДЫ

1. Использование разных концентраций раствора гидроксида натрия не влияет на видимый эффект гидроксамовой пробы для кислоты 2-ацетоксибензойной с солями меди и железа (III). Реакция идет как в слабощелочной, нейтральной, так и в слабокислой среде.
2. Образование гидроксамата меди в случае N-(4-гидроксифенил) ацетамида происходит в интервале от $pH=7$ до $pH=5$, образование гидроксамата железа (III) – в интервале от $pH=5$ до $pH=2$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Химия. 1975. С. 269–272.
2. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л., Коновалов А.А., Кочин В.Ю., Лебедева Н.И., Титов И.В. Фторхинолоны и цефалоспорины: практическое руководство // Экспресс анализ с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств. М.: Издательский дом «Русский врач». 2003. С. 41.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». 2008. ФС 42-0220-07 Ацетилсалициловая кислота.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008; ФС 42-0268-07 Парацетамол.

Поступила после доработки 4 октября 2018 г.

THE HYDROXAMIC REACTION IN THE ANALYSIS OF 2-ACETOXYBENZOIC ACID AND OF N-(4-HYDROXYPHENYL) ACETAMIDE

© N.A. Platonova, E.A. Laksaeva, 2018

N.A. Platonova

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of General and Pharmaceutical Chemistry, Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov of Ministry of Health of Russia
E-mail: obschhim@mail.ru

E.A. Laksaeva

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Department of General and Pharmaceutical Chemistry, Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov of Ministry of Health of Russia
E-mail: elenalaksaeva@mail.ru

The study of the conditions of hydroxamate reaction depending on the pH for the acid 2-acetoxybenzoic and N-(4-hydroxyphenyl) acetamide, simultaneously included in the composition of the tablets «Askofen-P» and «Citramon-P».

Materials and methods. We used pharmaceutical substances of acetylsalicylic acid and paracetamol, which meet the requirements of the corresponding pharmacopoeial articles. When performing the experiments, solvents and reagents with the "pure for analysis" qualification were used. A procedure for analyzing acetylsalicylic acid and three variants of the method for analyzing paracetamol (at different pH) are presented.

Results and discussion. As a result of the study was found that for 2-acetoxybenzoic acid we observed copper hydroxamate in the form of green solution, later a green sediment fell out, iron hydroxamate - in the form of red solution. In the case of decreasing of pH range till 4 the visible effect wasn't distinguished from the previous colours. For N-(4-hydroxyphenyl) acetamide (paracetamol) we observed the copper hydroxamate in the form of green sediment moving to a bright blue solution, with the solution of iron (III) chloride - an orange-red solution.

Conclusions. The hydroxamic reaction for 2-acetoxybenzoic acid with copper and iron (III) salts passes in slightly basic, neutral and slightly acidic medium. The forming of copper hydroxamate in the case of N-4-hydroxyphenyl acetamide passes in the range of pH from 7 to pH=5. The forming of iron (III) hydroxamate passes in the range of pH from 5 to pH=2.

Key words: hydroxamic test, acetylsalicylic acid, paracetamol.

For citation: Platonova N.A., Laksaeva E.A. The hydroxamic reaction in the analysis of 2-acetoxybenzoic acid and of n-(4-hydroxyphenyl) acetamide. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(11):36–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-11-05>

REFERENCES

1. Korenman I.M. Fotometricheskij analiz. Metody opredeleniya organicheskikh soedinenij. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Himiya. 1975. S. 269–272.
2. Arzamascev A.P., Dorofeev V.L., Kononov A.A., Kochin V.YU., Lebedeva N.I., Titov I.V. Ftorhinolony i cefalosporiny: prakticheskoe rukovodstvo // Ekspress analiz s cel'yu vyyavleniya fal'sificirovannykh lekarstvennykh sredstv. M.: Izdatel'skij dom «Russkij vrach». 2003. S. 41.
3. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. M.: Izd-vo «Nauchnyj centr ehkspertizy sredstv medicinskogo primeneniya». 2008. FS 42-0220-07 Acetilsalicilovaya kislota.
4. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. M.: Izd-vo «Nauchnyj centr ehkspertizy sredstv medicinskogo primeneniya», 2008; FS 42-0268-07 Paracetamol.