

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.8.127: 519. 24/27

### КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ РАВНОВЕСИЕ И ПРОЦЕССЫ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ИОНОВ $\text{Ca}^{2+}$ И $\text{Mg}^{2+}$ С АНАПРИЛИНОМ

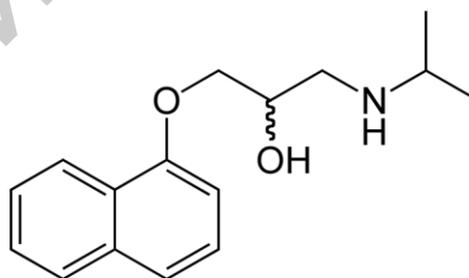
М.А. Феофанова, В.В. Новикова, И.С. Цветкова,  
Н.В. Баранова, М.Н. Барина

Тверской государственный университет  
Кафедра неорганической и аналитической химии

Методами рН-метрии исследованы кислотно-основные равновесия и процессы взаимодействия анаприлина с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  в водном растворе при температуре 37°C на фоне 0.15M NaCl. Обнаружено образование комплексных форм различного состава и устойчивости. Определены константы устойчивости комплексов.

**Ключевые слова:** кислотно-основные равновесия, константы равновесий, анаприлин.

Исследование кислотно-основных и комплексообразующих свойств анаприлина имеет большое значение для аналитической химии, медицины и биологии. Антиаритмические препараты имеют разнообразные побочные эффекты – от слабовыраженных до угрожающих жизни пациента. Одним из побочных действий является образование невсасывающихся комплексов антиаритмических препаратов с магнием и кальцием. Поэтому определение комплексообразующих свойств антиаритмического препарата – анаприлина является актуальной темой.



Анаприлин - является  $\beta$ -блокатором действующим как в 1-, так и в 2-адренорецепторы (неизбирательного действия), проявляет мембраностабилизирующее действие. Анаприлин ослабляет влияние симпатической импульсации на  $\beta$ -рецепторы миокарда, тем самым уменьшается сила и частота сердечных сокращений, блокируется положительный хроно- и иотропный эффект кетахоламинов. Он

снижает потребность сердечной мышцы в кислороде. Под действием анаприлина снижается артериальное давление, а тонус бронхиальных мышц повышается через блокаду в 2-адренорецепторах. Также повышается сократительная способность матки. Анаприлин повышает секреторную и моторную активность органов желудочно-кишечного тракта [1].

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

В качестве исходного активного вещества использовали очищенную лекарственную форму анаприлина. Растворы хлоридов магния и кальция готовили растворением навесок соли в бидистилляте с последующей стандартизацией при помощи комплексометрического титрования. Квалификация солей – «ч.д.а.». Раствор фонового электролита – хлорида натрия готовили раствором навески соли в бидистилляте. Титрантом служил бескарбонатный раствор гидроксида натрия.

Измерения pH проводили при pH-потенциометрическом титровании с помощью цифрового иономера И-135 с точностью измерения величин pH 0.01. Калибровку иономера в режиме измерения pH проводили по стандартным буферным растворам со значениями pH, равными 1.65 и 9.18.

В качестве индикаторного электрода использовали стеклянный электрод ЭСЛ-63-07. Электродом сравнения служил насыщенный хлор-серебряный электрод ЭВЛ-1М3. Перед титрованием каждой новой серии растворов проводили калибровку стеклянного электрода титрованием раствора HCl с концентрацией  $5 \cdot 10^{-3}$  М по компьютерному алгоритму калибровки стеклянного электрода в концентрированной шкале. Содержимое колбы переносили в термостатированную ячейку и титровали из микробюретки стандартным раствором гидроксида натрия. Заданную температуру с точностью до  $0.1^{\circ}\text{C}$  поддерживали с помощью термостата UTU-2/77.

### **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Проверка чистоты активного вещества осуществлялась физико-химическими методами: элементный анализ (табл. 1), дериватография (рис. 1), ИК-спектроскопия (рис. 2).

Как следует из данных табл. 1, ожидаемые и найденные количества углерода, водорода, азота находятся в хорошем соответствии между собой.

Для определения безводности анаприлина был проведен термический анализ образца.

Таблица 1

Результаты элементного анализа анаприлина

Активное вещество	Массовая доля элемента в образце, %					
	С		Н		N	
	Практическая	Теоретическая	Практическая	Теоретическая	Практическая	Теоретическая
Анаприлин	63,3	63,9	7,27	7,41	4,69	4,81

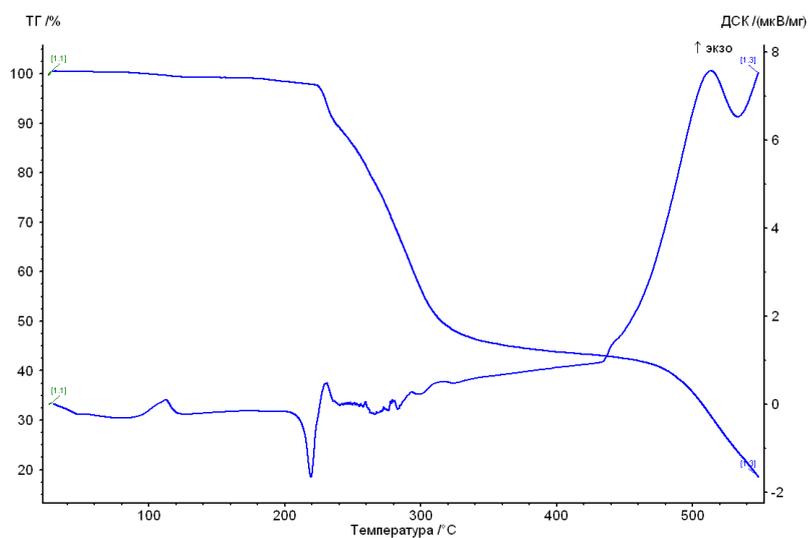
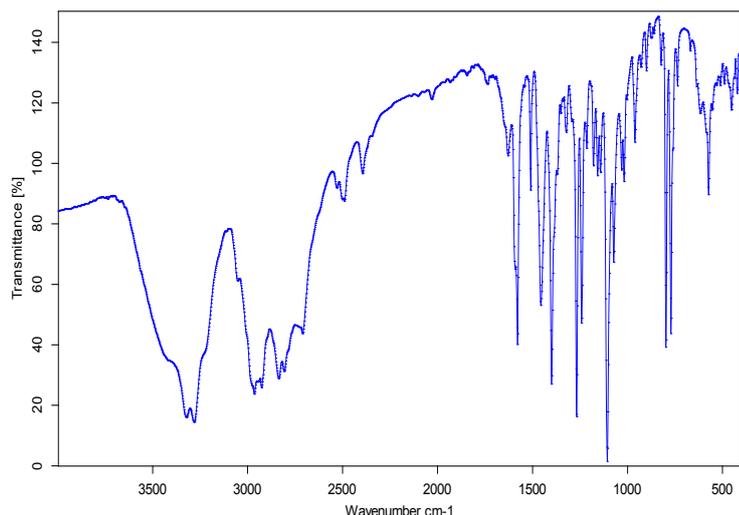


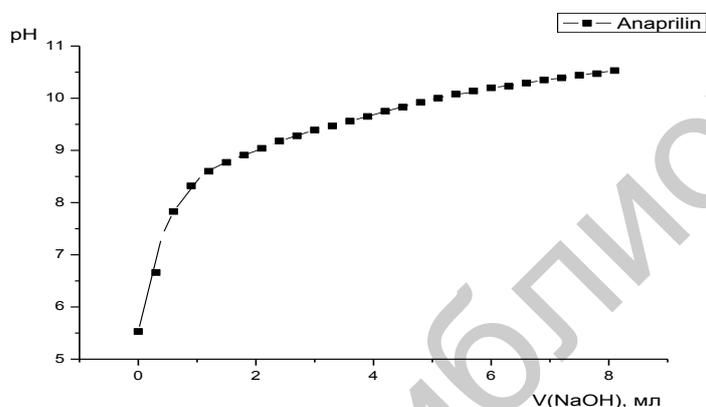
Рис. 1. Дериватограмма анаприлина

Из кривой дериватографического анализа видно, что в исследуемом веществе отсутствует вода, т. к. нет потери массы до 100°C и нет эндотермической реакции.

Для подтверждения чистоты анаприлина использовали ИК - спектроскопический метод анализа.



Р и с . 2 . ИК-спектр анаприлина



Р и с . 3 . Кривые рН-метрического титрования водного раствора анаприлина NaOH 0.05 M, на фоне 0.15 M NaCl при температуре 37°C

В спектре анаприлина полоса в области  $3300\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям связи O–H [2–6]. В области с  $1000\text{ см}^{-1}$  начинается область отпечатков пальцев, где идентифицировать полосы становится труднее. В этой области мы можем выделить деформационные колебания связи N–H –  $800\text{ см}^{-1}$  [3]. Таким образом, исходя из результатов ИК- спектроскопического исследования, можно полагать, что анаприлин сохранил свою структурную целостность.

На первом этапе были исследованы химические равновесия в составляющей подсистеме An – NaCl – H<sub>2</sub>O.

На рис. 3. представлена кривая рН-метрического титрования водного раствора анаприлина.

Спектр возможных молекулярных форм исследуемой системы An – H<sub>2</sub>O задан расширенной компонентной матрицей стехиометрических коэффициентов этих форм в термодинамическом базисе H<sup>+</sup>, An<sup>-</sup>.

Таблица 2  
Молекулярные формы исследуемой системы An – H<sub>2</sub>O

№	Молекулярная форма	Lg(β <sub>i</sub> )	H <sup>+</sup>	An <sup>-</sup>
1	H <sup>+</sup>	0	1	0
2	An <sup>-</sup>	0	0	1
3	OH <sup>-</sup>	-13.40	-1	0
4	HAn <sup>-</sup>	Lgβ <sub>1</sub>	1	1

В результате моделирования химических равновесий с помощью программы DALSFЕК была идентифицирована форма, отвечающая протонированию аминогруппы. Рассчитанное нами значение величины десятичного логарифма константы протонирования было сопоставлено с аналогичными значениями, приведенными в литературе (табл. 3).

Таблица 3  
Величина десятичных логарифмов констант протонирования анаприлина

Кд	Практическое значение	Литературные данные [2]
Анаприлин	9,3	9,5

Результат, полученный при исследовании этой подсистемы, использовали в дальнейшем и фиксировали в компонентных матрицах.

Для исследования комплексообразования в системах An – Me<sup>2+</sup> (Me<sup>2+</sup> = Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) титровали водные растворы, содержащие компоненты в следующих мольных отношениях: M:L: 1:1, 1:2, 1:3. Измерения велись при постоянной температуре равной 37°С и на фоне 0.15M хлорида натрия.

На рис. 4. представлена кривая рН-метрического титрования системы Ca<sup>2+</sup> – An с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3.

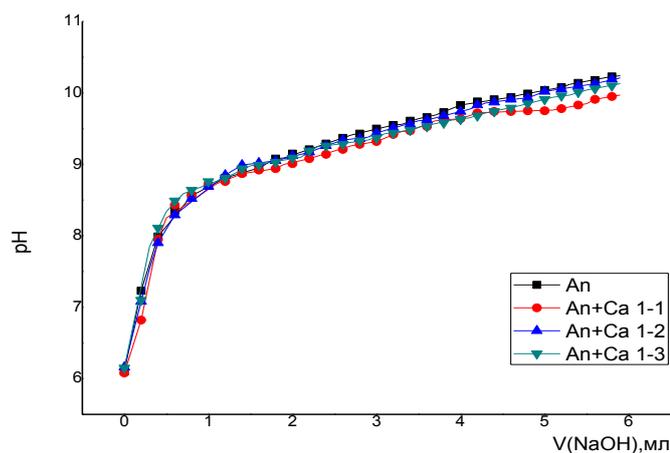


Рис. 4. Кривые рН-метрического титрования системы  $\text{Ca}^{2+}$ - An с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3. NaOH 0.05 M, на фоне 0.15 M NaCl при температуре 37°C

Молекулярная матрица исследуемых систем представлена в табл. 4.

Таблица 4  
Молекулярная матрица системы  $\text{Ca}^{2+}$  - An. Базис  $\text{H}^+$ ,  $\text{An}^-$

Молекулярная форма	$\text{Lg}(\beta_i)$	$\text{H}^+$	$\text{An}^-$	$\text{Ca}^{2+}$
$\text{H}^+$	0	1	0	0
$\text{An}^-$	0	0	1	0
$\text{Ca}^{2+}$	0	0	0	1
$\text{OH}^-$	-13.40	-1	0	0
$\text{HAn}^-$	8.29	1	1	0
$\text{CaOH}^+$	-12.70	-1	0	1
$\text{Ca}(\text{OH})_2$	-25.84	-2	0	1
$\text{Ca An}_2$	$\text{Lg}\beta_1$	0	1	1

Расчет показал, что в исследуемой системе при соотношениях между металлом и лигандом 1:1, 1:2 и 1:3 возможно образование следующей комплексной формы:  $\text{Lg}\beta_{\text{CaAn}_2} = 1.98834 \pm 0.027$ .

Концентрационная диаграмма распределения форм в системе  $\text{Ca}^{2+}$  - An при температуре 37°C на фоне 0.15M хлорида натрия представлена на рис. 5.

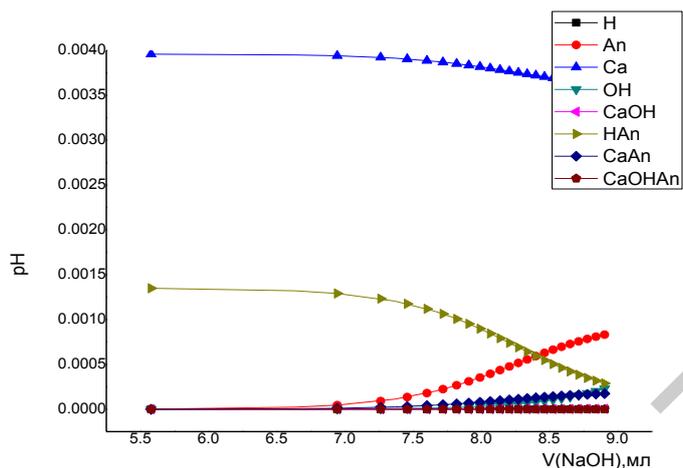


Рис. 5. Концентрационная диаграмма распределения форм в системе  $\text{Ca}^{2+}$  – An, температура  $37^\circ\text{C}$  и на фоновый электролит  $0.15\text{M}$  хлорида натрия

Комплексообразование ионов магния с анаприлином исследовалось в аналогичных условиях.

Кривые титрования исследуемой системы приведены на рис. 6. Внешний вид представленных кривых аналогичен кривым титрования системы  $\text{Ca}^{2+}$  – An.

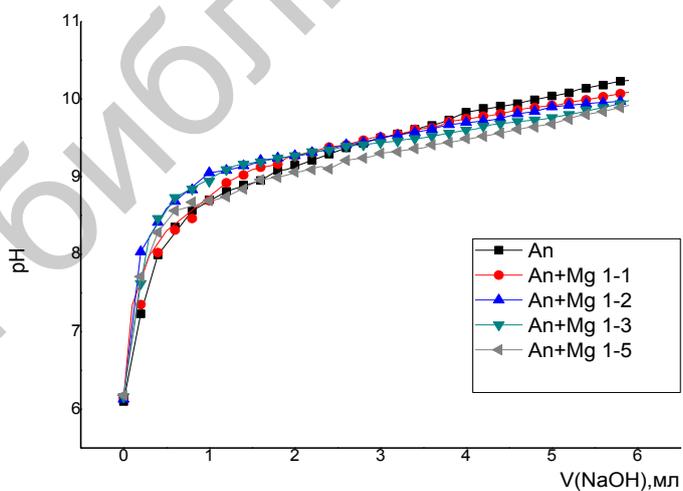


Рис. 6. Кривые pH-метрического титрования системы  $\text{Mg}^{2+}$  – An с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3 и 1:5 NaOH  $0.05\text{ M}$ , на фоне  $0.15\text{ M}$  NaCl при температуре  $37^\circ\text{C}$

Таблица 5

Молекулярная матрица системы  $Mg^{2+} - An^-$ . Базис  $H^+$ ,  $An^-$

Молекулярная форма	$Lg(\beta_i)$	$H^+$	$An^-$	$Mg^{2+}$
$H^+$	0	1	0	0
$An^-$	0	0	1	0
$Mg^{2+}$	0	0	0	1
$OH^-$	-13.40	-1	0	0
$HAn^-$	8.29	1	1	0
$Mg OH^+$	-11.58	-1	0	1
$Mg (OH)_2$	-24.00	-2	0	1
$Mg OH An^-$	$Lg\beta_2$	-1	1	1

Показано, что для исследованной системы характерно образование всего лишь одной комплексной формы состава  $Lg\beta_{MgOHAn^-} = 5, 86 \pm 0.00219$ .

#### Список литературы

1. Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Мир, 1977.
2. Heel R.C., Avery G.S. Drug Treatment. Sidney: ADIS, Ed., 1980. P. 1212–1222.
3. З.Арзамасцев А.П., Титова А.В. // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42, №.8. С. 47–51.
4. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965. 216 с.
5. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кёргин Д., Моррил Т. Идентификация органических соединений. М.: Мир, 1983.
6. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. М.: Химия, 1979.

**ACID-BASE BALANCE AND PROCESSES OF CHELATION IONS  
Ca<sup>2+</sup> AND Mg<sup>2+</sup> WITH ANAPRILIN**

**M. A. Feofanova, V.V. Novikova, I.S. Tsvetkova, N.V. Baranova,  
M. N. Barinova**

Tver state University  
*Department of inorganic and analytical chemistry*

Methods pH-metry investigated acid-base balance and interaction processes anaprilina with ions Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> in aqueous solution at 37°C with the background of 0.15 M NaCl. Found education complex shapes of different composition and sustainability. Defined constants of stability of complexes.

**Keywords:** *acid-base equilibrium state, equilibrium constant, anaprilin.*

*Об авторах:*

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: [m000371@tversu.ru](mailto:m000371@tversu.ru)

НОВИКОВА Виктория Владимировна – студентка 1 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета, e-mail: [novikovaviktori@yandex.ru](mailto:novikovaviktori@yandex.ru)

ЦВЕТКОВА Илона Сергеевна – студентка 1 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета, e-mail: [ilonochkac@yandex.ru](mailto:ilonochkac@yandex.ru)

БАРАНОВА Надежда Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: [nbaranova78@mail.ru](mailto:nbaranova78@mail.ru)

БАРИНОВА Мария Николаевна – аспирант кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: [d002120@tversu.ru](mailto:d002120@tversu.ru)