

А.Н. Чеботарёв, Д.В. Снигур, Д.А. Барбалат, К.В. Плюта, А.С. Койчева

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ 6,7-ДИГИДРОКСИ-2,4-ДИФЕНИЛБЕНЗОПИРИЛИЯ С ВІ(III) И ЕГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова

Изучены особенности комплексообразования ВІ(III) с хлоридом 6,7-дигидрокси-2,4-дифенилбензопирилия (R) и установлено, что в исследуемой химической системе образуется два комплекса разной стехиометрии. При pH 1,9 реализуется комплекс состава ВІ(III): R=1:2 ($\lambda=510$ нм, $\epsilon=28000$), а при pH 4,6 комплекс состава ВІ(III): R=1:1 ($\lambda=550$ нм, $\epsilon=31000$). На основе результатов спектрофотометрических исследований предложен химизм комплексообразования ВІ(III) с хлоридом 6,7-дигидрокси-2,4-дифенилбензопирилия в растворе. В кислой среде (pH 1,9) координирующим ионом является ВіОН^{2+} , а координированным лигандом – ортодифенольная форма реагента. При pH 4,6 комплексообразователем выступает ион Ві(ОН)_2^+ , а реагент вступает в реакцию в форме ангидрооснования. В качестве аналитической формы рекомендован комплекс состава 1:2 для которого закон Бера выполняется в диапазоне концентраций ВІ(III) 0,30–6,30 мкг/мл. Нижний предел обнаружения составляет 0,03 мкг/мл, а предел количественного определения – 0,32 мкг/мл. Изучено влияние посторонних ионов на величину оптической плотности предлагаемой аналитической формы. Разработана простая, экспрессная и чувствительная методика спектрофотометрического определения ВІ(III) с хлоридом 6,7-дигидрокси-2,4-дифенилбензопирилия в фармацевтических препаратах с относительной погрешностью определения не более 2%.

Ключевые слова: спектрофотометрический анализ, комплексообразование, хлорид 6,7-дигидрокси-2,4-дифенилбензопирилия, висмут(III), фармацевтические препараты.

По данным центра медицинской статистики Украины за последние 10 лет, заболеваемость язвенной болезнью возросла на 38,4%. В настоящее время причиной язвенной болезни считается бактерия *Helicobacter pylori*, которая индуцирует воспалительную реакцию и повреждение слизистой оболочки желудка. Среди прочих, эффективными средствами лечения являются фармацевтические препараты на основе соединений ВІ(III) [1]. С другой стороны, превышение допустимых концентраций соединений ВІ(III), которые являются токсичными, вызывает поражение почек и печени [2]. Следовательно, возникает необходимость контроля над содержанием действующего вещества в сырье и готовых лекарственных формах. Для определения ВІ(III) предложены инверсионно-вольтамперометрические [3,4], атомно-флуоресцентные [5], а также атомно-абсорбционные [6] и атомно-эмиссионные с индуктивно связанной плазмой [7] методы. Разработан проточно-инжекционный метод в сочетании с дисперсионной жид-

кость-жидкостной микроэкстракцией и масс-спектрометрическим детектированием [8]. Существенным недостатком указанных методов является их дороговизна и трудоемкость соответствующих методик, а ионометрической методике [9] присущи недостатки, вызванные недолговечностью работы пленочных ионоселективных электродов и, как следствие, потерей воспроизводимости. Благодаря своей простоте, надежности, экономичности и доступности соответствующей аппаратуры спектрофотометрические методы определения висмута применяются достаточно широко. Наиболее распространенные методики определения висмута – иодидная и тиомочевинная имеют ряд недостатков [10, 11]. Невысокая избирательность и чувствительность этих методов затрудняет их применение к объектам сложного состава, вызывает необходимость предварительного отделения висмута, что усложняет и удлиняет ход анализа. Известные органические реактивы, такие как триоксифлуорон, флавоноиды, гетероцикли-

ческие азокрасители и др., не нашли широкого применения в связи с отсутствием заметных преимуществ перед тиомочевинной и иодидом калия [10–12]. Высококочувствительными реагентами на висмут являются, например 1,4-диметил-1,2,4-триазаолий-(3-азо-4)- N,N -диэтиланилин ($\epsilon_{550}=96000$) и N -метил-анабазин- α' -азодиэтиламинофенол ($\epsilon_{590}=67600$), однако они труднодоступны и малоизбирательны [10]. Спектрофотометрический способ определения цинка и висмута в фармацевтических препаратах по первой производной не обладает высокой чувствительностью [13]. Таким образом поиск новых реагентов, лишенных указанных недостатков является актуальной задачей. В этом плане внимание заслуживают 2,4-замещенные производные хлорида 6,7-дигидроксибензопирилия (диоксихроменолы, ДОХ). В практике химического анализа ДОХ используются в качестве чувствительных реагентов для спектрофотометрического определения ионов ряда поливалентных металлов [14]. Среди ДОХ наиболее чувствительными реагентами для последних являются хлориды 6,7-дигидрокси-2,4-дифенилбензопирилия (ДФДОХ) и 6,7-дигидрокси-2-фенил-4-карбоксилбензопирилия, однако препаративный синтез последнего усложнен труднодоступностью бензоилпировиноградной кислоты. Комплексообразование Bi(III) с ДФДОХ в литературе не описано.

Исходя из выше изложенного, цель данной работы заключается в исследовании и оптимизации условий комплексообразования Bi(III) с хлоридом 6,7-дигидрокси-2,4-дифенилбензопирилем в широком интервале кислотности среды, установлении химизма реакции и стехиометрии продуктов взаимодействия, а также на основании рассчитанных химико-аналитических характеристик полученных комплексов обосновать выбор новой аналитической формы для спектрофотометрического определения Bi(III) в фармацевтических препаратах.

Материалы и методики исследований

Синтез ДФДОХ проводили путем конденсации эквимольных количеств пирогаллола А и дибензоилметана в уксуснокислой среде в присутствии хлороводорода, согласно схеме.

Чистоту синтезированного соединения устанавливали методом ВЭЖХ-МС на хроматографе Agilent Technologies 1260 infinity с масс-детектором Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS (температура колонки 40°C ;

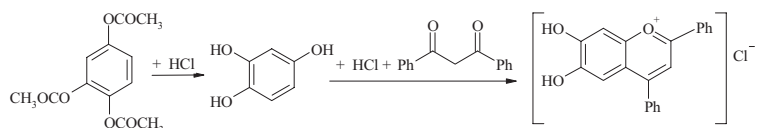
инъекционный объем 20 мкл; колонка – Zorbax $4,6 \times 100$ мм, 3,5 мкм; подвижная фаза – метанол – 0,05% водный раствор трифторуксусной кислоты, 45:55); структуру подтверждали методами ИК- и масс-спектрометрии. Масс-спектры получены методом FAB на масс-спектрометре VG 70-70EQ с использованием пучка атомов Хе с энергией 8 кВ и применением m -нитробензилового спирта в качестве матрицы. ИК спектры получены в таблетках KBr на спектрометре Perkin-Elmer Frontier FT-IR Spectrometer. Температуру плавления определяли с помощью дифференциально сканирующего калориметра DSC Q2000 ThermoScientific.

Реагент получен с выходом 56%, $t_{\text{пл}} = 228,7^{\circ}\text{C}$. Масс-спектр, m/z : 315 (M^+). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3410–3300 cm^{-1} ($\nu(\text{OH})$), 1052–1021 cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 2959–2868 ($\nu(\text{C}-\text{H})$), 1650 cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{C})$ скелетные).

Электронные спектры светопоглощения регистрировали на спектрофотометрах СФ-56 (ОКБ «ЛОМО-Спектр», РФ) и Specord UV VIS (Carl Zeiss, Германия) в кюветках с толщиной поглощающего слоя $l=1; 2; 3$ см в интервале длин волн 380–780 нм. Кислотность среды контролировали с помощью стеклянного электрода ЭСЛ-63-07 в паре с хлорсеребряным электродом сравнения ЭВЛ-1МЗ на иономере И-160, откалиброванном по стандартным буферным растворам.

Рабочий раствор ДФДОХ с концентрацией $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л готовили растворением точной навески сухого реагента в этаноле. Стандартный 0,1 моль/л раствор Bi(III) готовили растворением 2,090 г металлического висмута (ос. ч) в горячей концентрированной азотной кислоте и после охлаждения разбавляли 0,1 М раствором HNO_3 до 100 мл. Растворы с меньшими концентрациями готовили разбавлением исходных непосредственно перед использованием. В работе применяли реактивы квалификации не ниже «ч.д.а.», необходимую кислотность создавали растворами серной, соляной, азотной кислот и гидроксида натрия, а также с использованием универсального буферного раствора. Ионную силу поддерживали постоянной на уровне 0,1 М введением рассчитанного количества NaNO_3 .

Для оптимизации условий проведения реакции комплексообразования растворы Bi(III) и ДФДОХ с концентрацией в интервале $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, смешивали в разных мольных со-



Схема

отношениях, в интервале рН 1–8, а для стабилизации комплекса в растворе вводили 2 мл 1% раствора поливинилового спирта и регистрировали оптическую плотность. Стехиометрию продуктов взаимодействия Vi(III) с ДФДОХ устанавливали классическими методами: изомолярных серий, молярных отношений, сдвига равновесия, Эдмондса-Бирнбаума; молярные коэффициенты светопоглощения рассчитывали по методу Н.П. Комаря. Химизм взаимодействия Vi(III) и ДФДОХ изучали методом В.А. Назаренко [12].

Результаты и их обсуждение

Изучены спектры светопоглощения в системе « Vi(III) – ДФДОХ» в заданном интервале кислотности и установлено, что максимальное светопоглощение наблюдается при рН 1,9 и рН 4,6. На рис. 1 представлены зарегистрированные спектры светопоглощения реагента и комплексов при фиксированных значениях рН (1,9 и 4,6).

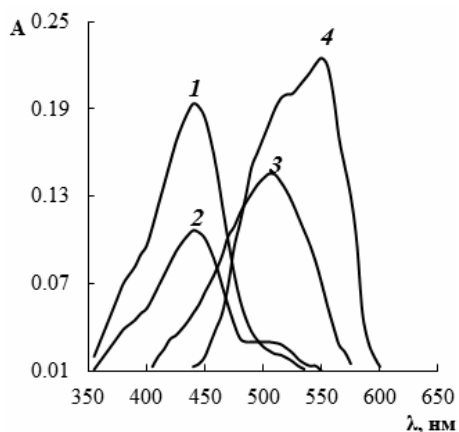


Рис. 1. Спектры светопоглощения в системе « Vi(III) –ДФДОХ»: 1, 2 – реагент при рН 1,9 и рН 4,6 соответственно (раствор сравнения – дистиллированная вода); 3 – комплекс при рН 1,9; 4 – комплекс при рН 4,6 (раствор сравнения – «холостой опыт»); $C_{\text{Vi(III)}}=1 \cdot 10^{-5}$ М; $C_{\text{ДФДОХ}}=4 \cdot 10^{-5}$ М; 0,08% поливинилового спирта; $l=1$ см

Как видно из рис. 1 в спектре исходного реагента при рН 1,9 (кривая 1) наблюдается одна интенсивная полоса поглощения с максимумом при 440 нм, а повышение рН среды до 4,6 приводит к снижению ее интенсивности и появлению малоинтенсивной полосы поглощения при 530 нм (кривая 2), что вызвано частичной ионизацией ДФДОХ и образованием ангидрооснования красителя. При взаимодействии Vi(III) с ДФДОХ в кислой среде (рН 1,9) происходит исчезновение полосы поглощения реагента и появляется новая полоса поглощения с максимумом при 510 нм (кривая 3). В слабокислой среде (рН 4,6) появляется интенсивная полоса поглощения с максимумом при 550 нм и плечом при 510–520 нм (кривая 4), что указывает на образование нового комплекса.

Состав комплексов Vi(III) с ДФДОХ, при строго заданных условиях определяли классическими спектрофотометрическими методами при рН максимального выхода соответствующего комплекса. Для дальнейшего обсуждения вопроса о стехиометрии взаимодействия Vi(III) с ДФДОХ на рис. 2 приведены графические зависимости, полученные путем обработки массива полученных спектрофотометрических данных методом прямой линии Асмуса.

Анализ представленных графических зависимостей (рис. 2), а также результатов, полученных методами изомолярных серий, молярных отношений и сдвига равновесия позволяет утверждать, что при рН 1,9 (рис. 2,а) образуется комплекс с молярным отношением $\text{Vi(III)}:\text{ДФДОХ}=1:2$, а при рН 4,6 (рис. 2,б) – состава 1:1, отличающиеся как спектрофотометрическими характеристиками (рис. 1), так и химизмом образования. Метод В.А. Назаренко позволяет учесть ионизацию ДФДОХ и гидролиз ионов Vi(III) в растворе при изменении кислотности среды. Опуская математические выкладки описанные в [12], основное расчетное уравнение является уравнением прямой вида:

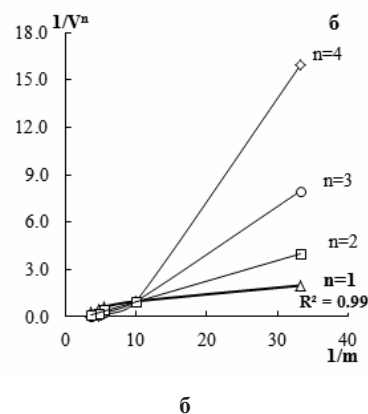
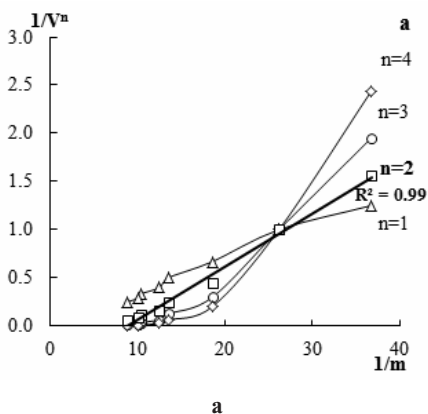
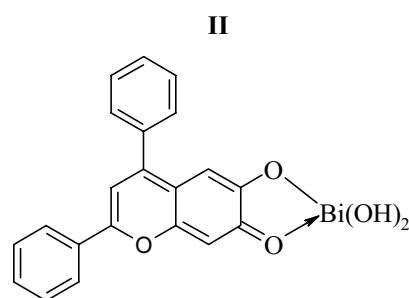


Рис. 2. Определение состава комплексов Vi(III) с ДФДОХ методом прямой линии Асмуса: (а) комплекс при рН 1,9 ($\lambda=510$ нм); (б) комплекс при рН 4,6 ($\lambda=550$ нм); $C_{\text{Vi}}=1 \cdot 10^{-5}$ М, $C_{\text{ДФДОХ}}=4 \cdot 10^{-5}$ М; 0,08% поливинилового спирта; $l=1$ см

$$-\lg B = qn\text{pH} - \lg \frac{K_n}{(K_1 K_2 \dots K_n)^q}$$

График в координатах $-\lg B = f(\text{pH})$ для координирующего иона металла и координируемой формы ДФДОХ является прямой с угловым коэффициентом qn . Определив ранее значение q — число частиц ДФДОХ, координированных ионом Bi(III) , рассчитывается число вытесненных протонов n , что позволяет установить вид и заряд частиц, образующих комплекс. Зависимость степени закомплексованности от pH для катионов Bi^{3+} , BiOH^{2+} и Bi(OH)_2^+ представлена на рис. 3.

Как видно из рис. 3,а прямые зависимости наблюдаются для ионов Bi^{3+} и BiOH^{2+} , однако тангенс угла наклона целочисленный и равен 2 только для BiOH^{2+} . Учитывая состав комплекса (1:2) и существование в растворе преимущественно ортодифенольной формы ДФДОХ, можно предположить для такого комплекса структуру I. При pH 4,6 реализуется комплекс состава 1:1, а прямая зависимость с тангенсом угла наклона равным 1 наблюдается для ионов Bi(OH)_2^+ (рис. 3,б). Принимая во внимание, что в данных условиях ДФДОХ существует в растворе в форме ангидрооснования пространственную конфигурацию комплекса состава 1:1 можно описать структурой II.



Определенные нами основные химико-аналитические характеристики образующихся комплексов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Химико-аналитические характеристики комплексов Bi(III) с хлоридом 6,7-дигидрокси-2,4-бензопирилия

M:R	pH	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	ϵ_{λ}	Диапазон концентраций, мкг/мл
1:2	1,9	510	$2,9 \cdot 10^4$	0,30–6,30
1:1	4,6	550	$3,1 \cdot 10^4$	0,28–2,13

Комплекс состава 1:2, образующийся в кислой среде и обладающий большим диапазоном определяемых концентраций может быть принят в качестве аналитической формы для прямого спектрофотометрического определения Bi(III) . Изучено влияние посторонних ионов на величину оптической плотности комплекса Bi(III) с ДФДОХ при pH 1,9 и установлено, что определению не мешают ионы щелочных, щелочноземельных металлов и Mg^{2+} , а также ряд других ионов при следующих соотношениях — 1:1000 (Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cl^-); 1:100 Pb^{2+} ; 1:50 Cu^{2+} ; 1:30 Hg^{2+} ; 1:10 Co^{2+} ; 1:10 Br^- ; 1:5 I^- ; 1:25 F^- . Определению мешают Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , которые маскируются винной, яблочной или малоновой кислотами. При оптимальных условиях образования комплексного соединения Bi(III) с ДФДОХ построен градуировочный график для

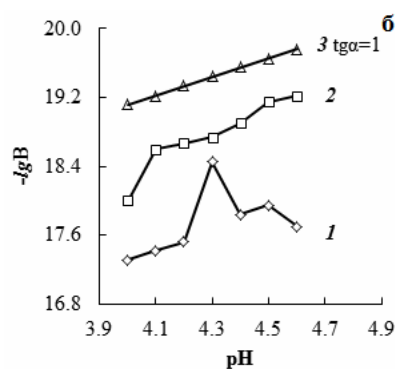
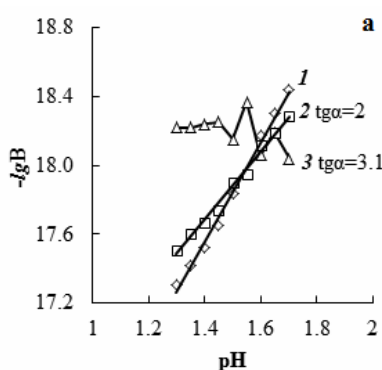
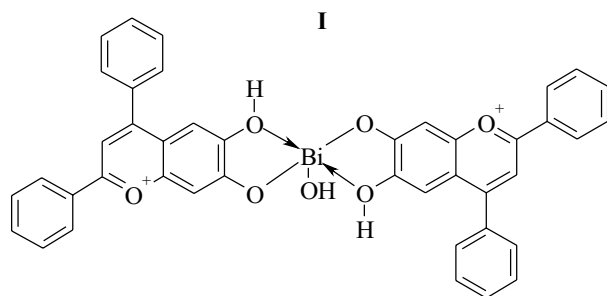


Рис. 3. Зависимость степени закомплексованности от кислотности среды: (а) pH 1–2; (б) pH 4–5; 1 — Bi^{3+} ; 2 — BiOH^{2+} ; 3 — Bi(OH)_2^+

его спектрофотометрического определения (рис. 4). По методу наименьших квадратов рассчитаны коэффициенты уравнения регрессии и коэффициент линейной детерминации.

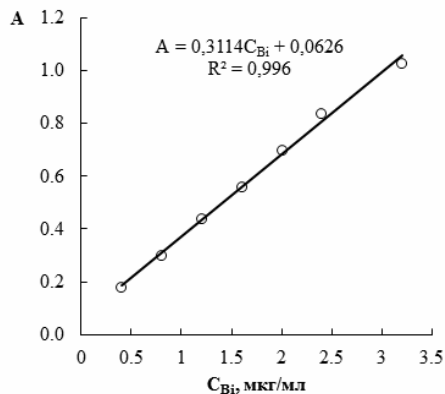


Рис. 4. Градуировочный график для определения Вi(III) с ДФДОХ: $l=2$ см, $\lambda=510$ нм, 0,08 поливинилового спирта, рН 1,9

На основании параметров градуировочного графика рассчитан нижний предел обнаружения – 0,03 мкг/мл и предел количественного определения – 0,32 мкг/мл. Предложенная методика была апробирована на препаратах «Викаир» (Артериум, ОАО «Киевмедпрепарат», Украина) и «Викалин» (ООО «Агрофарм», Украина) – действующее вещество нитрат висмута(III) основной (350 мг/табл), а также «Вис-нол» («Фармак», Украина) – действующее вещество висмута(III) оксид (120 мг/табл). Концентрацию Вi(III) определяли по градуировочному графику (рис. 4) и пересчитывали на действующее вещество (табл. 2).

Таблица 2

Результаты определения Вi(III) в фармацевтических препаратах (n=9, R=0,95)

Препарат	Вi(III), мг/таблетка		Действующее вещество, мг/таблетка	S _r , %
	введено	найдено		
Викалин	–	254,6±8,1	349,7±13,4	1,5
	50	304,8±6,3	349,1±12,3	1,4
Викаир	–	256,9±9,7	352,8±12,6	1,5
	50	306,1±7,4	353,1±10,9	1,6
Вис-нол	–	108,1±3,8	120,5±4,3	1,4
	50	158,5±3,5	121,5±5,1	1,7

Статистическую обработку результатов анализа проводили согласно рекомендациям [15]. Правильность полученных результатов доказывали путем проверки гипотезы об отсутствии значимого различия между средними значениями содержания действующего вещества в препаратах и значениями, полученными по нашей

методике, а также способом «введено-найденно». Для сравнения средних значений содержания висмута в фармпрепаратах, указанные производителем, и результатов полученных спектрофотометрически, применяли простой тест Стьюдента. При сравнении результатов спектрофотометрического определения по градуировочному графику и методу «введено-найденно» применяли стандартный подход решения статистической задачи. Рассчитывали стандартное отклонение результатов двух выборок, а затем используя тест Фишера, доказывали однородность дисперсий обеих выборок, после чего при помощи парного Т-теста Стьюдента проверяли гипотезу об отсутствии значимого различия между соответствующими средними значениями.

В целом, следует заключить, что предложенная простая, экспрессная и чувствительная методика спектрофотометрического определения висмута в фармацевтических препаратах с хлоридом 6,7-дигидрокси-2,4-дифенилбензопирилия свободна от систематических ошибок, что указывает на правильность получаемых результатов при хорошей воспроизводимости.

Подготовка пробы к анализу

Лекарственная форма таблетки (Викалин, Викаир). Таблетку препарата растирают, количественно переносят в стакан и растворяют при нагревании в азотной кислоте (1:4). Полученный раствор фильтруют в мерную колбу емкостью 250 мл через бумажный фильтр «синяя лента». Осадок на фильтре промывают дистиллированной водой, а фильтрат собирают в ту же колбу. Полученный анализ доводят до метки 0,1 М азотной кислотой. Лекарственная форма желатиновые капсулы (Вис-нол). Капсулу вскрывают, переносят в стакан и проводят пробоподготовку аналогично, описанной выше.

Построение градуировочного графика

В 8 мерных колб на 25 мл вносят по 2 мл раствора ДФДОХ с концентрацией 1,0·10⁻³ моль/л, затем по 2 мл 1%-ого раствора поливинилового спирта и соответственно 1–2–3–4–5–6–7–8 мл стандартного раствора Вi(III) с концентрацией 10 мкг/мл. С помощью универсального буферного раствора или растворами азотной кислоты и гидроксида натрия создают рН 1,9. Полученные растворы разбавляют до метки дистиллированной водой и измеряют оптическую плотность в кюветах с толщиной поглощающего слоя 2 см при $\lambda=510$ нм относительно раствора холостого опыта.

Определение висмута в фармацевтических препаратах

Для спектрофотометрического определения Вi(III) из растворов, полученных в результате пробоподготовки отбирают аликвоту (2 мл для Викалин, Викаир; 5 мл для Вис-нол) переносят

в мерные колбы емкостью 100 мл и доводят до метки 0,1 М азотной кислотой. Полученные таким образом висмутосодержащие растворы используют для анализа. В мерную колбу емкостью 25 мл вносят 2 мл раствора ДФДОХ с концентрацией $1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л, прибавляют 2 мл 1%-ого раствора поливинилового спирта и 1,5–2,0 мл висмутосодержащего раствора. Далее выполняют операции как при построении градуировочного графика. Концентрацию висмута находят по градуировочному графику или методом стандартных добавок и пересчитывают на содержание действующего вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерол. і гепатол. – 2000. – № 1. – С.17-20.
2. Norman N.C. Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth. Springer Netherlands, 1998. – 484 p.
3. Kolpakova N.A., Glyzina T.S. Stripping voltammetric determination of bismuth in raw gold ores // Journal of Analytical Chemistry. – 2009. – Vol.64. – № 12. – P.1259-1263.
4. Shokoooh S.K., Ensafi A.A., Khayamian T. Determination of bismuth and copper using adsorptive stripping voltammetry couple with continuous wavelet // Talanta. – 2007. – Vol.71. – № 1. – P.324-332.
5. Simultaneous determination of arsenic, antimony, bismuth and mercury in geological materials by vapor generation-four-channel non-dispersive atomic fluorescence / Li Z., Yang X., Guo Y., Li H., Feng Y. // Talanta. – 2008. – Vol.74. – № 4. – P.915-921.
6. Candir S., Narin I., Soyлак M. Ligandless cloud point extraction of Cr(III), Pb(II), Cu(II), Ni(II), Bi(III), and Cd(II) ions in environmental samples with Tween 80 and flame atomic absorption spectrometric determination // Talanta. – 2008. – Vol.77. – № 1. – P.289-293.
7. Манишин В. И., Винокурова Е.К., Дорошенко А.И. Определение сурьмы и висмута в пробах серебряных припоев атомно-эмиссионным с индукционной плазмой методом с применением гидридного генератора непрерывного // Методы и объекты хим. анализа. – 2009. – Т.4. – № 2. – С.127–129.
8. Dispersive liquid–liquid microextraction combined with flow injection inductively coupled plasma mass spectrometry for simultaneous determination of cadmium, lead and bismuth in water / Xiaoyu J., Yi H., Xinli L., Taicheng D., Hangting C. // Microchimica Acta. – 2010. – Vol.171. – № 1-2. – P.49-56.
9. Kharitonov S.V., Kozyreva Y.M., Zarembo V.I. Assay of bismuth in combined medicinal formulations using an ion-selective electrode // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2008. – Vol.42. – № 10. – P.604-606.
10. Астафьев И.Н., Щербов Д.П., Плотников Р.П. Фотометрические методы определения висмута // Журн. аналит. химии. – 1975. – Т.30. – № 1. – С.147-151.
11. Марченко З., Бальцезжак М. Методы спектрофото-

метрии в УФ и видимой области в неорганическом анализе. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 711с.

12. Назаренко В.А., Антонович В.П. Триоксифлуориды. – М.: Наука, 1973. – 182 с.

13. Gumus G., Filik H., Demirata B. Determination of bismuth and zinc in pharmaceuticals by first derivative UV–Visible spectrophotometry // Analytica Chimica Acta. – 2005. – Vol.547. – № 1. – P.138-143.

14. Екабаль А.К.Х. Диоксихроменолы, модифицированные катионными поверхностно-активными веществами – реагенты для фотометрического определения некоторых ионов металлов: Автореферат дис...кандидата хим. наук: 02.00.02 / АН УССР. Физ.-хим. ин-т им. А. В. Богатского. – Одесса., 1987. – 17 с.

15. Вершинин В.И, Перцев Н.В. Планирование и математическая обработка результатов химического эксперимента. – Омск: Изд-во ОмГУ, 2005. – 216 с.

Поступила в редакцию 25.08.2016

COMPLEXATION OF 6,7-DIHYDROXY-2,4-DIPHENYLBENZOPIRILIUM WITH Bi(III) AND ITS SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION IN PHARMACEUTICALS

A.N. Chebotarev, D.V. Snigur, D.A. Barbalat, K.V. Pluta, A.S. Koicheva

Odessa I.I. Mechnikov National University, Odessa, Ukraine

The complexation of Bi(III) with 6,7-dihydroxy-2,4-diphenylbenzopiriliium (R) has been studied. It is found that two complexes of different stoichiometry are formed in the system under study. The complex with the composition Bi(III):R=1:2 ($\lambda=510$ nm, $\epsilon=28000$) is formed at pH 1.9, whereas the complex Bi(III):R = 1:1 ($\lambda=550$ nm, $\epsilon=31000$) is formed at pH 4.6. The mechanism of the complexation of Bi(III) with 6,7-dihydroxy-2,4-diphenylbenzidine chloride in solution has been determined based on the spectrophotometric results. In highly acidic medium (pH 1.9), the coordinating ion is $BiOH^{2+}$ and coordinated ligand is ortho-diphenol form of the reagent. At lower acidity (pH 4.6), the complexing agent is $Bi(OH)_2^+$ ion and the reagent reacts in the form of anhydrobase. The complex with the molar ratio of 1:2 is recommended as an analytical form. Beer law is observed in the Bi(III) concentrations range of 0.30 to 6.30 mg/mL. The detection limit is 0.03 mg/mL and the limit of quantification is 0.32 mg/mL. The influence of extraneous ions on the absorbance of the proposed analytical form has been studied. A simple method of spectrophotometric determination of Bi(III) with 6,7-dihydroxy-2,4-diphenylbenzopiriliium in pharmaceuticals has been developed.

Keywords: complexation; 6,7-dihydroxy-2,4-diphenylbenzopiriliium chloride; bismuth (III); spectrophotometric analysis; pharmaceuticals.

REFERENCES

1. Golubchikov M.V., Statystychnyi oghlyad zakhvoryuvanosti naselenn'ya Ukrainy'ny na khvoroby organiv travlenn'ya [Statistical overview of the incidence of the Ukrainian population for diseases of the digestive system]. *Suchasna Gastroenterologiya i Hepatologiya*, 2000, no. 1, pp. 17-20. (in Ukrainian).
2. Norman N.C., *Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Springer, 1998. 484 p.
3. Kolpakova N.A., Glyzina T.S. Stripping voltammetric determination of bismuth in raw gold ores. *Journal of Analytical Chemistry*, 2009, vol. 64, pp. 1259-1263. Available at: <https://>

doi.org/10.1134/s1061934809120107.

4. Shokoh S.K., Ensafi A.A., Khayamian T. Determination of bismuth and copper using adsorptive stripping voltammetry couple with continuous wavelet. *Talanta*, 2007, vol. 71, pp. 324-332. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.04.004>.

5. Li Z., Yang X., Guo Y., Li H., Feng Y. Simultaneous determination of arsenic, antimony, bismuth and mercury in geological materials by vapor generation-four-channel non-dispersive atomic fluorescence. *Talanta*, 2008, vol. 74, pp. 915-921. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.07.028>.

6. Candir S., Narin I., Soylak M. Ligandless cloud point extraction of Cr(III), Pb(II), Cu(II), Ni(II), Bi(III), and Cd(II) ions in environmental samples with Tween 80 and flame atomic absorption spectrometric determination. *Talanta*, 2008, vol. 77, pp. 289-293. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.06.024>.

7. Manshilin V.I., Vinokurova E.K., Doroshenko A.I. Opredelenie sur'my i vismuta v probakh serebr'anykh pripoev atomno-emissionnym s induktsionnoi plazmoi metodom s primeneniem gidridnogo generatora nepreryvnogo deistviya [Determination of bismuth and antimony in samples silver solders atomic emission induction plasma method using a hydride generator continuous]. *Metody i Ob'ekty Khimicheskogo Analiza*, 2009, vol. 4, no. 2, pp. 127-129. (in Russian).

8. Xiaoyu J., Yi H., Xinli L., Taicheng D., Hangting C. Dispersive liquid-liquid microextraction combined with flow injection inductively coupled plasma mass spectrometry for simultaneous determination of cadmium, lead and bismuth in water. *Microchimica Acta*, 2010, vol. 171, pp. 49-56. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00604-010-0402-5>.

9. Kharitonov S.V., Kozyreva Y.M., Zarembo V.I. Assay of bismuth in combined medicinal formulations using an ion-selective electrode. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2008, vol. 42, pp. 604-606. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11094-009-0177-3>.

10. Astafev Y.N., Shcherbov D.P., Plotnykova R.N. Fotometricheskie metody opredeleniya vismuta [Photometric methods for determination of bismuth]. *Zhurnal Analiticheskoi Khimii*, 1975, vol. 30, no. 1, pp. 147-151. (in Russian).

11. Marczenko Z., Balcerzak M., *Metody spektrofotometrii v UF i vidimoi oblasti v neorganicheskom analize* [Methods spectrophotometry in the UV and visible region in inorganic analysis]. Binom. Laboratoriya Znaniy Publishers, Moscow, 2007. 711 p. (in Russian).

12. Nazarenko V.A., Antonovich V.P., *Trioksisfluorony* [Trihydroxyfluorones]. Nauka, Moscow, 1973. 182 p. (in Russian).

13. Gumus G., Filik H., Demirata B. Determination of bismuth and zinc in pharmaceuticals by first derivative UV-Visible spectrophotometry. *Analytica Chimica Acta*, 2005, vol. 547, pp. 138-143. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.03.028>.

14. Ekabal A.K.H., *Dioksikhromenoly, modifitsirovannyye kationnymi poverkhnostno-aktivnymi veschestvami, – reagenty dl'ya fotometricheskogo opredeleniya nekotorykh ionov metallov* [Dihydroxychromenoly modified with cationic surfactants as reagents for the photometric determination of some metal ions]: thesis for the degree of Candidate of Technical Sciences, Odessa, 1987. (in Russian).

15. Vershinin V.I., Pertsev N.V., *Planirovanie i matematicheskaya obrabotka rezultatov khimicheskogo eksperimenta* [Planning and mathematical processing of the results of chemical experiment]. OmGU Publishers, Omsk, 2005. 216 p. (in Russian).