

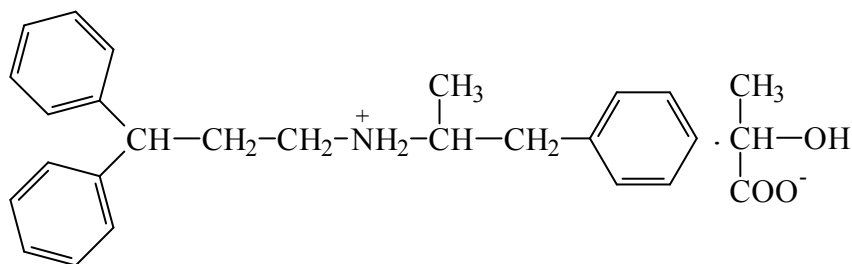
# ANIONS COMPLEXES DU Pt(IV) EN ANALYSE ET CONTROLE DES MEDICAMENTS. DETERMINATION ANALYTIQUE DE LA PRENYLAMINE A L'AIDE DE $K_2[Pt(SCN)_6]$

I. Gănescu\*, G. Brătulescu\*, V. Magearu\*\* and Anca Gănescu\*

**abstract:** This paper describe an analytical study about the products formed by chemical reaction between prenylamine and anion complexes of Pt(IV). Elementary analysis of C, H and N gave the molecular formulas of the substances. The products are ions-pair with high molecular weight and small solubility in reaction medium. These proprieties were utilised for achievement certain new dosage methods of prenylamine raw material: gravimetric, oxidimetric and spectrometric methods.

## Introduction

La prénylamine (Bismethin®, Carditin®, Corpax®, Elecor®) est une substance avec action vaso dilatatoire, coronarienne utilisée dans le traitement de l'anger [1-4], de l'infarctus du myocarde etc. Conformément à l'IUPAC, cette substance est dénommée N-(1-méthyl -2-phényléthyl)- $\gamma$ - phénylbenzènipropanamine et conditionnée sous forme du sel de l'acide lactique (Agozol®, Angormin®, Coredamin®):



La prénylamine possède un atome du carbone asymétrique, le produit pharmaceutique étant un racémique.

Dans la littérature sont mentionnées un nombre réduit des références scientifiques concernant l'identification et le dosage de la prénylamine. On connaît certaines réactions de

\* Université de Craiova, Faculté de Chimie, 13 A.I.Cuza, 1100 Craiova, Roumanie.

\*\* Université de Bucarest, Faculté de Chimie, Sos. Panduri, No.90, 76229 Bucarest-5, Roumanie.

précipitation, de changement de la couleur et des propriétés spectrales de cette substance [5-7].

Les nouvelles méthodes de détermination de la prénylamine que nous avons tentés de réaliser sont liés de la fonction basique de cette molécule. Gh. Morait et coll. ont employé pour la détermination de la prénylamine des hétéro- polyacides: acide silicium-wolframique  $H_4[SiW_{12}O_{40}]$  ou acide silicium- molybdique  $H_4[SiMo_{12}O_{40}]$  [8].

Avant d'effectuer certaines réactions de détermination quantitative de la prénylamine nous avons effectué une étude analytique concernant les conditions de réaction, puis les éléments composants des produits (C, H, N) ont été déterminés quantitativement.

## Partie expérimentale. Résultats et discussion

Les absorbances des solutions ont été mesurées à l'aide d'un spectromètre Spekol Carl-Zeiss Jena.

Nous avons observé que la prénylamine réagit avec les acides complexes du Pt(IV) agissant comme une base monoprotonique. Pour obtenir les précipités avec les anions complexes du Pt(IV) on a pris 0,1g de prénylamine qui, ensuite, sont dissous dans 10 mL de méthanol afin d'être précipités avec les anions complexes utilisés [9-11]. On a ajouté chaque fois 25 mL de HCl à 2N lorsqu'il résulte des précipités jaune-oranges. Après 30 minutes de précipitation, les cristaux résultants sont filtrés sur un entonnoir type Büchner (diamètre 10 cm), lavés avec de la solution saturée du filtrat, puis séchés à l'air (Tableau 1).

**Tableau 1.** Nouvelles produits chimiques de la prénylamine avec les hexaacidocomplexes du Pt(IV)

No.	Combinaison	M calc.	Rend. [%]	Aspect Micro- Cristallin	Analyse	
					Calculé	Trouvé
1	$(AH)_2[Pt(SCN)_6]$	1604.48	98	microcristaux rouges- oranges	C:40.42 H:4.15 N:6.98	40.36 4.12 6.94
2	$(AH)_2[PtCl_6]$	1468.99	96	microcristaux rouges- oranges	C:44.15 H:4.53 N:1.91	44.08 4.51 1.84
3	$(AH)_2[PtBr_6]$	1743.99	97	microcristaux rouges- oranges	C:37.19 H:3.81 N:1.61	37.15 3.78 1.58
4	$(AH)_2[Pt(NO_2)_6]$	1507.99	94	microcristaux rouges- oranges	C:43 H:4.41 N:7.43	42.93 4.37 7.38
5	$(AH)_2[PtI_6]$	2017.99	93	microcristaux rouges- oranges	C:32.14 H:3.30 N:1.39	32.06 3.25 1.36

A= prénylamine; Cr sous forme de  $Cr_2O_3$ ; S sous forme de  $BaSO_4$ ; N par gaz- volumétrie.

Le comportement thermique des complexes mentionnés dans le Tableau 1 nous a montré que leur stabilité thermique est très élevée. Ils se décomposent aux températures de

180-200°C ; c'est la raison pour laquelle la méthode gravimétrique est très bien adaptée pour la détermination de la prénylamine.

### Détermination gravimétrique de la prénylamine

Pour la détermination gravimétrique de la prénylamine sous forme des complexes thiocyanatoplatiniques on a procédé de cette manière : on a pris des échantillons 5-10 mg de prénylamine qui ont été précipités, en milieu de HCl à 2N, avec  $K_2[Pt(SCN)_6]$  sous forme de  $(PrénylamineH)_2[Pt(SCN)_6]$ . Le précipité obtenu sur un creuset verre fritté  $G_4$  est lavé 3-4 fois avec 10 mL de l'eau distillée jusqu'à l'écoulement incolore du filtrat, puis il est séché dans une étuve à 105°C jusque ce que le poids demeure constante. Les résultats obtenus sont indiqués dans le Tableau 2.

**Tableau 2.** Détermination gravimétrique de la prénylamine sous forme de  $(PrénylamineH)_2[Pt(SCN)_6]$

mg prénylamine prise d'essai	G complexe pesé	mg prénylamine trouvé	Erreur		Données Statistiques
			mg	%	
2.56	7.75	2.56	0.00	0.00	$M=1604.48$ ; $f=0.33$
5.13	15.54	5.12	-0.01	0.19	$\xi=2.64$ ; $s^2=5.23.10^{-4}$
10.26	31.09	10.25	-0.01	0.10	$s=2.34.10^{-2}$ ; $t=0.43$
20.52	62.18	20.51	-0.01	0.05	$t_{n-1,\infty}=2.26$ ; $\infty=96\%$
30.98	93.27	30.96	-0.02	0.06	$8 - ts < A < 8 + ts$
41.04	124.36	41.06	+0.02	0.05	$2.55 < 2.56 < 2.58$

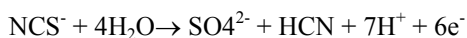
Les résultats expérimentaux portés dans le Tableau 2 ont été interprétés statistiquement [12,13] et nous avons constaté que cette méthode de détermination n'est pas affectée des erreurs systématiques.

### Détermination oxydimétrique de la prénylamine

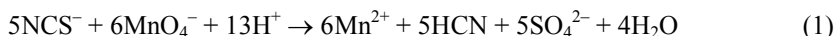
Pour déterminer la prénylamine par oxydimétrie nous avons procédé de façon similaire à la méthode gravimétrique: le précipité est filtré et lavé sur une entonnoir type Büchner (diamètre 5 cm) puis porté avec le papier dans un bûcher à 500 mL. On ajoute 10 mL NaOH à 5% et on chauffe sur un bain d'air jusqu'à la décomposition du complexe lorsqu'il résulte  $Cr(OH)_3$ . On ajoute de l'acide chlorhydrique concentré, la quantité étant déterminée selon la relation suivante:

$$V_{HCl_{conc}} = \frac{1.7(V_{ox} + V_i)}{10.4}$$

De telle manière que la normalité de chaque échantillon soit 1,7-2N. On ajoute 5mL de  $CCl_4$  et 10 gouttes de ICl. On titre  $NCS^-$  libre avec  $KMnO_4$  à 0,1N,  $KBrO_3$  à 0,1N,  $KIO_3$  à 0,1N et on établit que 1 mL de solution d'oxydant est équivalent avec 2,20 mg de prénylamine. La stœchiométrie de la réaction de titrage est très avantageuse puisque 1 mol  $NCS^-$  consomme 6 équivalents-grammes de  $MnO_4^-$ , selon à la réaction:



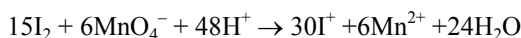
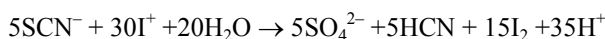
soit:



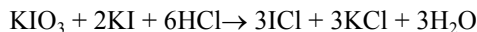
A l'équivalence il se produit la décoloration de la solution violette de l'iode dans  $\text{CCl}_4$  et simultanément, la coloration de la solution aqueuse en rouge à cause de l'excès du permanganate. Dans ce cas, le fin du titrage a lieu avec point final extrait et sans consommation du réactif, à cause des réactions suivantes:



respectivement:



Lors de la réaction (2) il y a formation d'iode moléculaire qui colore en violet la solution de  $\text{CCl}_4$  même au début du titrage. Suite de la réaction (3) a lieu la décoloration du solvant organique, donc le virage de l'indicateur (iode), mais sans consommation supplémentaire du permanganate. Le fin du titrage est marqué donc par un double virage. A partir de ces observations il résulte que la détermination de l'ion moléculaire  $\text{NCS}^-$  est effectuée en présence d' $\text{ICl}$  [14,15]. La préparation de la solution d' $\text{ICl}$  est effectuée à partir du  $\text{KIO}_3$ ,  $\text{KI}$  et  $\text{HCl}$ , conformément à la réaction :



Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le Tableau 3.

**Tableau 3.** Détermination oxydimétrique de la prénylamine sous forme de  $(\text{PrénylamineH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$

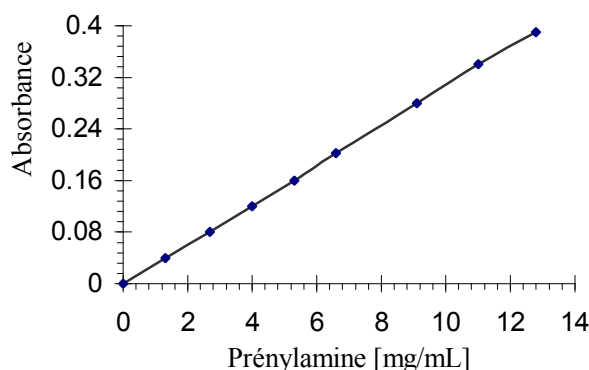
Prénylamine [mg] prise d'essai	No. dét.	Moyenne dét. 8	s	$t_a$	$t_b$	$t_{n-1, \alpha}$ $\alpha=95\%$
Détermination permanganométrique						
2,4	10	2,208	$2,33 \cdot 10^{-2}$	$6,42 \cdot 10^{-3}$	$2,33 \cdot 10^{-2}$	2,57
8,80	10	8,810	$3,15 \cdot 10^{-2}$	$4,15 \cdot 10^{-3}$	$8,14 \cdot 10^{-2}$	
Détermination bromatométrique						
4,40	10	4,396	$1,15 \cdot 10^{-2}$	$3,14 \cdot 10^{-3}$	$1,13 \cdot 10^{-2}$	2,57
17,60	10	17,602	$2,03 \cdot 10^{-2}$	$1,16 \cdot 10^{-3}$	$6,12 \cdot 10^{-2}$	
Détermination iodométrique						
8,80	10	8,798	$2,94 \cdot 10^{-2}$	$1,14 \cdot 10^{-3}$	$2,14 \cdot 10^{-2}$	2,57
13,20	10	13,204	$1,18 \cdot 10^{-2}$	$2,02 \cdot 10^{-2}$	$4,12 \cdot 10^{-2}$	2,57

Obs. : 1mL de solution 0,1N d'oxydant ( $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{KBrO}_3$ ,  $\text{KIO}_3$ ) est équivalent à 2,200 mg de prénylamine

### **Détermination spectrométrique de la prénylamine après précipitation sous forme de $(\text{PrénylamineH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$ .**

1,32g-13,2 mg de prénylamineH est acidifiée avec quelques gouttes d' $\text{HCl}$  à 20% et précipitée avec  $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$  sous forme de  $(\text{PrénylamineH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$ . Le précipité est

filtré sur un entonnoir à plaque de verre fritté  $G_4$ , lavé 2 à 3 fois avec 10 mL de l'eau distillée, puis dissous dans l'acétone. La solution rouge- orange est portée dans une fiole jaugée de 25 mL et on complète avec de l'acétone. On détermine l'absorbance de la solution à 460 nm et constate que le loi de Lambert – Beer est vérifiée dans le domaine de concentration 0.0528 – 0.528 mg/mL de prénylamine. Le coefficient molaire d'absorption molaire est  $\epsilon=1185 \text{ Lcm}^{-1}\text{mol}^{-1}$ . La courbe de calibration pour la détermination spectrométrique de la prénylamine sous forme de  $(\text{PrénylamineH})_2[Pt(SCN)_6]$  est présentée dans la Fig. 1.



**Fig.1.** Détermination spectrométrique de la prénylamine comme  $(\text{PrénylamineH})_2[Pt(SCN)_6]$ .

Les résultats expérimentaux pour la détermination spectrométrique de la prénylamine sont reportés dans le Tableau 4.

**Tableau 4.** Détermination spectrométrique de la prénylamine sous forme de  $(\text{PrénylamineH})_2[Pt(SCN)_6]$

No.	x[mg]	$x^2$	y	$y^2$	xy	x+y	$(x+y)^2$
1	1.32	1.7424	0.04	0.0016	0.0528	1.36	1.8496
2	2.64	6.9696	0.08	0.0064	0.2112	2.72	7.3984
3	3.96	15.6816	0.12	0.0144	0.4752	4.08	16.6464
4	5.28	27.8748	0.16	0.0256	0.8448	5.44	29.5936
5	6.60	43.56	0.19	0.0361	1.2540	6.79	46.1041
6	9.90	98.01	0.29	0.0841	2.8710	10.19	103.8361
7	13.20	174.24	0.39	0.1521	5.1480	13.59	184.6881
Total	42.90	368.082	1.27	0.3203	10.8570	44.17	390.1163

Le traitement statistique des données spectrométriques est fait grâce par régression linéaire [12,13] comme la montre le Tableau 4. Les données de ce tableau nous ont permis la vérification des calculs:

$$\sum(x+y)^2=390.1163$$

$$\sum x^2 + \sum y^2 + 2\sum xy = 390.1163$$

On constate que les deux valeurs sont exactes. Ainsi, la méthode proposée pour effectuer la détermination spectrométrique de la prénylamine est reproductible et précise.

Les déviations standard  $\sigma_x$  et  $\sigma_y$  et le coefficient de régression  $r$  sont donc les suivants:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n} - \bar{x}^2} = 3.87$$

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{\sum y^2}{n} - \bar{y}^2} = 0.11$$

$$\bar{x} = 6,13; \bar{y} = 0,18$$

$$r = \frac{\frac{\sum xy}{n} - \bar{x}\bar{y}}{\sigma_x \sigma_y} = 1.05 \approx 1$$

La valeur de  $r \approx 1$  nous prouve que les résultats obtenus grâce à cette méthode sont reproductibles et l'erreur est négligeable.

Les fonctions qui rendent meilleur la dépendance entre l'absorbance et la concentration du produit actif dans l'échantillon (mg), établies par régression linéaire sont:

$$y - \bar{y} = r \frac{y}{x} (x - \bar{x})$$

$$y = 0.029845x - 0.00295$$

et

$$x - \bar{x} = r \frac{x}{y} (y - \bar{y})$$

$$x = 36.94y - 0.52$$

## Conclusions

Nous avons élaboré trois nouvelles méthodes de détermination de la prénylamine sous forme de (PrénylamineH)<sub>2</sub>[Pt(SCN)<sub>6</sub>]. L'interprétation statistique des résultats expérimentaux nous a conduit à la conclusion que les méthodes élaborées par nous sont reproductibles, suffisamment exactes et, comparativement, aux autres méthodes existantes dans la littérature ne sont pas affectées d'erreurs systématiques. De plus, les méthodes élaborées sont sélectives et nous permettent de réaliser une excellente détermination de la prénylamine. Ces méthodes sont recommandées aux laboratoires d'analyse de produits pharmaceutiques.

## RÉFÉRENCES

1. \*\*\***Farmacopeea Română** (1985) Ed.X, Ed.Medicală, Bucharest, 853.
2. Lidney, E. (1960) *Arzneimittel Forsch.* **10**, 15.
3. Schone, H. AND Lindney, E. (1969) *Arzneimittel Forsch.* **10**, 15.
4. Hovar, K.A. (1970) *Dtsch. Apoth.Ztg.* **40**, 110.
5. Oniscu, C. (1988) **Chimia si tehnologia medicamentelor**, Ed. Tehn., Bucarest, 398.
6. Creanga, S. (1973) **Thèse de doctorat**, I.M.F. Bucarest.
7. Petroniu, L. (1974) **Thèse de doctorat**, I.M.F. Bucarest.
8. Morait, G. et Popa, C. (1981) *Farmacia (Bucarest)* **29**, 129.
9. Ganescu, I., Preda, M. et Papa, I. (1991) *Archiv.Pharm.* **324**, 321.
10. Ganescu, I., Chirigiu, L. et Muresanu, M. (1994) *Rev. Chim. (Bucarest)* **45**, 323.
11. Ganescu, I. et coll. (2000) *Farmacia (Bucarest)*, 71.
12. Batuner, L. et Pozin, M. (1956) **Metode matematice in tehnica**, Ed.Acad. Buc., 486-8.
13. Steinbach, M. (1961) **Prelucrarea statistica in medicina si biologie**, Ed. Acad.Buc., 233-5.
14. Desmuch, G. et Joshi, G. (1959) *Z.anal.Chem.* **142**, 275.
15. Liteanu, C. et Rusu, V. (1965) *Stud.Univ.Babes-Bolyai Chem.* **10**, 59.