

ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ СОЛЕЙ, ПОХІДНИХ 2-(4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, потенціометричне титрування, константа іонізації

Займаючись синтезом 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот, а також солей, складних естерів, амідів, гідрозидів, іліден- і диацїлгїдрозидів на їх основі з метою вивчення біологічної активності одержаних речовин і подальшим впровадженням в медичну практику оригінальних лікарських засобів з теоретичної і практичної точки зору є необхідним вивченням фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

Одним із аспектів вивчення фізико-хімічних властивостей сполук є встановлення їхніх констант іонізації. Ці показники є вкрай важливими як з теоретичного, так і з практичного погляду. Так, наприклад, реакції етерифікації карбонових кислот каталізуються вільними іонами гїдрогену. При цьому карбонові кислоти, що повністю, або майже повністю дисоціюють, будуть вступати в зазначені реакції більш активно, при цьому можна одержати більш високі виходи цільових продуктів реакції. З біологічної точки зору значення констант іонізації сполук допоможе вірно зорієнтуватись в якому саме відділі шлунково-кишкового тракту відбудеться всмоктування тієї чи іншої речовини, якщо мова йде про пероральне застосування потенційних ліків, а також зробити припущення про подолання сполуками гемато-енцефалічного бар'єра.

Тому, **метою** нашого дослідження було проведення теоретичного розрахунку та експериментальне визначення констант іонізації солей 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо)ацетатних кислот з подальшим встановленням зв'язку для цих даних.

Матеріали та методи дослідження

Розрахунки констант іонізації сполук здійснювали за методами Спїкмена і Бейтса [1, 2].

Експериментальне визначення констант іонізації солей, похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо)ацетатних кислот, синтезованих на кафедрі токсикологічної і неорганічної хїмії під керівництвом проф. Панасенка О. І і проф. Книша Є. Г. виконували на кафедрі фізколоїдної хїмії Запорізького державного медичного університету методом потенціометричного титрування зразків у водному розчині [3, 4]. Крапку еквівалентності визначали за допомогою йономіру ЭВ-74 (СРСР) з використанням скляного (ЕСЛ 6307) та хлорсрібного (ЕВЛ 1193) електродів. Вимірювання проводили у чарунці, яку термостатували до стандартної температури (20 °С). Для визначення констант іонізації 0,01 М розчини досліджуваних сполук (1–20, табл. 1) титрували 0,1 М розчином кислоти хлоридної та паралельно 0,1 М розчином калію гїдроксиду, щоразу десятьма порціями по 0,25 мл кожна за

допомогою піпетки-дозатора П-1 із вимірюванням значення рН після кожного додавання титранту. Знайдені константи розраховано за середнім значенням дослідів із відхиленнями, що не перевищують 0,05 одиниць за формулою (1).

$$pK_a = pH + \lg ([A] / [B]) \quad (1),$$

де [A] – рівноважна концентрація кислоти, моль/л; [B] – рівноважна концентрація основи, моль/л.

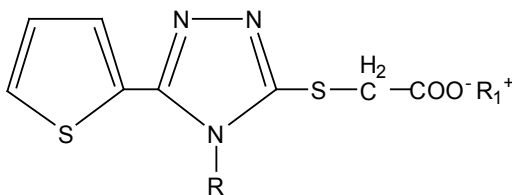
При цьому нами було проведено розрахунки констант іонізації 2-(5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, 2-(4-етил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти та 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти. Ці кислоти є мало розчинними у воді, тому з метою визначення їхніх констант іонізації використовували водорозчинні солі.

Результати дослідження та обговорення

Результати розрахунків і експериментального визначення наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Константи іонізації солей 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот



№ сполуки	Формула	pKa по NH/COOH, розраховано	pKa по NH/COOH, визначено
1		8,16/4,16	8,18
			4,10
2			8,20
			4,15
3			8,05
		4,05	
4		8,08	
		4,10	
5		8,0	
		4,05	

6		8,19
7		8,20
8		8,25/4,26
9		8,14
10		8,44
11		8,29
12		8,15
13		8,26/4,35
14		8,30
15		8,40

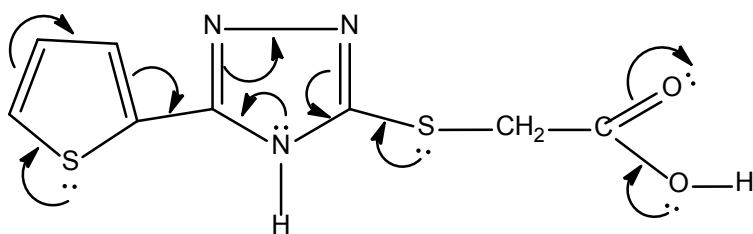
16		8,48/4,49	9,0
			5,0
17		8,48/4,49	9,15
			4,45
18		8,48/4,49	8,6
			4,39
19		8,48/4,49	9,1
			4,60
20		8,48/4,49	8,50
			4,85

Проведені розрахунки (таблиця) підтверджують припущення, що 1,2,4-триазол-3-їлтіоацетатні кислоти мають 2 чітко виражені центри – слабоосновний центр – гідразиновий атом нітрогену 1,2,4-триазолового циклу та слабокислотний – карбоксильну групу. Константи іонізації, що одержані експериментальним шляхом, у межах похибки практично не відрізняються від розрахованих. Також слід відзначити закономірність підвищення одночасно і розрахованих, і експериментально визначених величин. При цьому є незначні відмінності в значеннях показників констант різних солей, що є похідними однієї кислоти. Відмінності розрахованих pK_a і таких, що визначені експериментальним шляхом, спостерігаються лише у солей (сполуки 4, 5, 8, 9, 13–15, 18–20), що містять органічний катіон. Цей факт можна пояснити тим, що ці речовини під час дисоціації утворюють органічний катіон, який гідратується, що призводить до незначного зміщення рН розчину в основний бік. Калієві (1, 6, 10, 16), натрієві (2, 7, 11, 17), і амонієві (3, 12) солі за незначний проміжок часу не встигають гідролізуватись, таким чином показники їх кислотності практично не відрізняються один від одного та від даних, отриманих шляхом розрахунків.

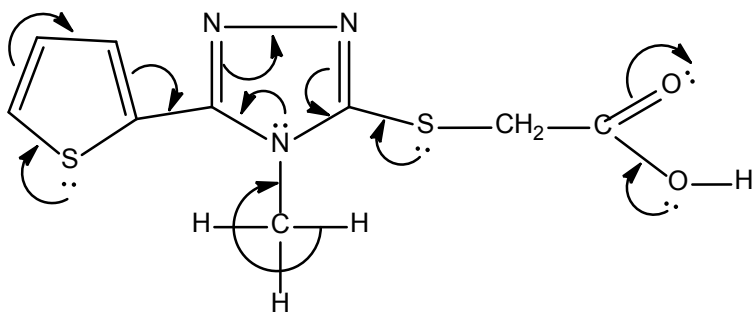
Починаючи обговорення одержаних результатів слід зазначити, що на силу карбонових кислот впливає наявність і характер замісників, а також їх розташування в ланцюзі електронного супряження. Відомо, що підсилює кислотність наявність електроноакцепторних груп, особливо коли вони розташовані поруч з карбоксильною

групою. Присутність електродонорних груп, навпаки, знижує кислотність речовин. Стосовно ароматичних кислот, то значний вплив також має положення замісників. Так, найбільший вплив відчувається у *орто*- кислот.

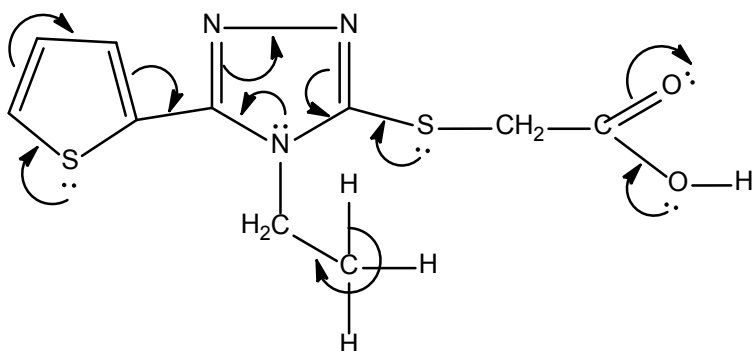
Щодо обговорюваного ряду 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, всі вони при п'ятому атомі карбону 1,2,4-триазолового циклу містять тіофен-2-ільний радикал, що проявляє ароматичні властивості, характеризується наявністю π -електронного супряження і чинить електродонорний вплив. Єдиними відмінностями у будові обговорюваних кислот є наявність та характер радикалу при N₄-атомі ядра 1,2,4-триазолу. Але вказані замісники розташовані не поруч з карбоксильною групою і їх вплив на константи іонізації нівелюється розподілом електронів в 1,2,4-триазоловому циклі. Розглядаючи результати визначення рК_а солей кислот (таблиця) слід зазначити, що найбільш активною є 2-(4-Н-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатна кислота. Цей факт можна пояснити тим, що сполука не містить при четвертому атомі нітрогену 1,2,4-триазолового циклу електродонорного радикала.



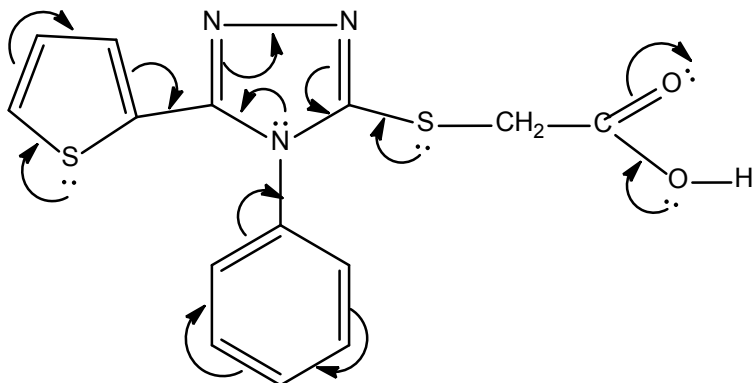
Другою за силою є 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатна кислота, що пояснюється наявністю електродонорного метильного радикала при N₄-атомі ядра 1,2,4-триазолу.



Заміна метильного замісника на етильний ще більш активно знижує кислотність карбоксильної групи. Цей факт можна пояснити тим, що ефект гіперкон'югації метильного радикала посилюється наявністю метиленової групи.



Найменшу кислотність має 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатна кислота. Цей факт можна пояснити тим, що фенільний радикал завдяки π -електронам більш активно знижує електровід'ємність атома кисню карбоксильної групи.



Порівнявши величини констант іонізації (розраховані та визначені експериментальним шляхом) слід припустити, що обговорювані кислоти, та їхні солі при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись у дванадцятипалій кишці (рН 5–6) або у товстому (рН 8) кишечнику [5]. Тому бажано рекомендувати ці сполуки у вигляді шлунково-нерозчинних капсул.

Висновки

Проведено теоретичне і практичне визначення констант іонізації ряду 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їхніх солей. При цьому встановлено, що дані, отримані методом теоретичних розрахунків, корелюються з експериментальними.

За результатами обговорення одержаних даних встановлено вплив наявності і характеру замісників при N4-атомі ядра 1,2,4-триазолу на кислотність і основність сполук.

На основі одержаних результатів зроблено припущення, що обговорювані кислоти та їхні солі за перорального застосування будуть більш активно всмоктуватись у дванадцятипалій кишці або у товстому кишечнику.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Speakman J. C.* // J. Chem. Soc. – 1940. – P. 855–858.
2. *Бейтс Р.* Определение рН. Теория и практика. – Л.: Химия, 1972. – 400 с.
3. *Альберт А., Сержент Е.* Константы ионизации кислот и оснований / Пер. с англ. Порай-Кошица Б. А. – М.: Химия, 1964. – 180 с.
4. *Авраменко А. І., Калугіна Т. М., Нікітін В. О. та ін.* Визначення констант іонізації 2-R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики. – Запоріжжя, 2008. – Випуск XXI. – С. 6–10.
5. *Куценко С. А.* Основы токсикологии. – Т. 4. – СПб., 2002. – 119 с.

Надійшла до редакції 30. 10. 2013.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ СОЛЕЙ, ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-R-5-(ТИОФЕН-2-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, потенциометрическое титрование, константа ионизации

А Н Н О Т А Ц И Я

Показатели констант ионизации являются очень важными данными как с теоретической, так и с практической точки зрения. Константы ионизации с химической точки зрения могут показать кислотность или основность соединений, а с биологической точки зрения помогают сориентироваться в каком именно отделе желудочно-кишечного тракта состоится всасывания того или иного вещества, если речь идет о пероральном применении.

Целью исследования было проведение теоретического расчета и экспериментальное определение констант ионизации солей 2-(4-R -5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот с последующим установлением связи для этих данных.

Расчеты констант ионизации соединений проводили по методам Спикмена и Бейтса. Экспериментальное определение констант ионизации солей, производных 2-(4-R-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот, проводили методом потенциометрического титрования образцов в водном растворе. Точку эквивалентности определяли с помощью иономеру ЭВ -74 с использованием стеклянного (ЭСЛ 6307) и хлорсеребряного (ЭВЛ 1193) электродов.

В результате исследования было установлено, что данные, полученные методом теоретических расчетов, коррелируются с экспериментальными, наличие и характер заместителей при N4-атоме ядра 1,2,4-триазола влияют на кислотность и основность соединений. Сделано предположение, что обсуждаемые кислоты и их соли при пероральном применении будут более активно всасываться в двенадцатиперстной кишке или в толстом кишечнике.

*V. A. Salionov, A. I. Avramenko, A. G. Kaplaushenko, A. I. Panasenko, E. G. Knish
Zaporizhzhia State Medical University*

DETERMINATION OF THE IONIZATION CONSTANTS OF SALTS, DERIVATIVES 2-(4-R-5-(THIOPHEN-2-YL)-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETATE ACIDS

Key words: 1,2,4-triazole, potentiometric titration, ionization constant

А B S T R A C T

Indicators of ionization constants are very important material from both the theoretical and practical view. The ionization constants from the chemical point of view can show the acidity or basicity of compounds, and from a biological point of view, helping to orient in which part of the gastrointestinal tract will occur an absorption of a substance, in the case of oral application.

The aim of research was to conduct the theoretical calculation and experimental determination of the ionization constants of salts, derivatives 2-(4-R 5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate acid with the followed establishment of connection for such material.

Calculations of the compounds ionization constants were conducted by Spykman and Bates methods. Experimental determination of the ionization constants of salts, derivatives 2-(4-R-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate acid was conducted by the potentiometric titration method of the samples in aqueous solution. The equivalence point was determined by using an ionomer EW -74, using a glass (ECL 6307) and silver chloride (EVL 1193) electrodes.

As a result of research was established, that facts, received by theoretical calculations method, correlated with the experimental, the presence and nature of substituents at the N4 atom of 1,2,4-triazole nucleus affect at the compounds acidity and basicity, and also is made a hypothesis, that discussed acids and their salts at the oral application will absorbed more actively in duodenum or colon.

Електронна адреса для листування з авторами: salionov.88@mail.ru