

А.І. Авраменко, В.О. Нікітін, С.І. Коваленко, О.Р. Пряхін, Т.М. Калугіна, Ю.Ю. Посилкіна

ДОСЛІДЖЕННЯ КОНСТАНТ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ СІРКОВМІСНИХ БЕНЗПІРИМІДИНІВ ІЗ СОЛЯМИ МІДІ ТА ЗАЛІЗА

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: сірковмісні бензпіримідини, константи стійкості комплексів, константи Гаммета.

Ключевые слова: серосодержащие бензпиримидины, константы стойкости комплексов, константы Гаммета.

Key words: sulphur-containing benzpyrimidines, complex stability constants, Hammett constants.

За допомогою потенціометричного титрування визначено константи стійкості комплексів ряду сірковмісних бензпіримідинів із катіонами двовалентної міді та заліза. Виявилось, що SH-кислоти краще за відповідні карбонові кислоти зв'язують іони металів, причому комплекси із двовалентним залізом стійкіші. Визначені константи Гаммета корелюють зі стійкістю комплексів, що, очевидно, пов'язано із впливом індукційного ефекту замісника на рКа.

При помощи потенциометрического титрования определены константы стойкости комплексов ряда серосодержащих бензпиримидинов с катионами двухвалентной меди и железа. Выяснилось, что SH-кислоты лучше, чем соответствующие карбоновые кислоты связывают ионы металлов, причем комплексы с двухвалентным железом более устойчивы. Рассчитанные константы Гаммета коррелируют со стойкостью комплексов, что, видимо, связано с влиянием индуктивного эффекта заместителя на рКа.

Complex stability constants of sulphur-containing benzpyrimidines series with bivalent copper and iron cations were determined by potentiometry. It was found that SH-acids bind metal ions better than corresponding carboxylic acids and ferrous complexes are more stable. Estimated Hammett constants correlate with complex stability, which obviously related to substituent inductive effect influence on pKa.

Погіршення екології та збільшення техногенного навантаження на організм людини ставить перед медициною питання розробки ефективних схем лікування гострих та хронічних отруень ксенобіотиками. Серед структур, що потенційно можуть виступати в якості антиоксидантних та гепатопротекторних агентів виокремлюють сірковмісні органічні субстанції [1]. Це пояснюється, насамперед, здатністю меркапто-групи до зв'язування катіонів важких металів та антиоксидантним ефектом функціональних груп із не окисненою сіркою, що може проявлятися у двох формах:

настки радикалів – здатність сполук двовалентної сірки до утворення стійких нетоксичних продуктів при взаємодії з ендогенними радикалами, що утворюються під впливом різноманітних агресивних факторів;

«превентивні» антиоксиданти – здатність сполук зв'язувати іони металів змінної валентності, що при патологічних станах можуть вивільнитись із своїх фізіологічних комплексів та ініціювати радикальні процеси [2].

Із **МЕТОЮ** оцінки можливого антиоксидантного та гепатопротекторного ефекту нами було досліджено здатність до комплексоутворення ряду сірковмісних бензпіримідинів, що їх було синтезовано на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для вивчення взаємодії Cu^{+2} та Fe^{+2} з похідними 4-(3Н)хіназолінтіону, що відрізняються замісником у положенні 2 та 4 піримідинового циклу, проведено потенціометричне дослідження реакції комплексоутворення. Для цього готували 0,01М розчин досліджуваної сполуки у 80% водному розчині ДМФА. Значення констант іонізації, необхідних для розрахунку констант стійкості металевих комплексів, визначали шляхом додавання 0,1М водного розчину калію гідроксиду за допомогою дозатора порціями по 0,25мл. Вимірювання проводили на універсальному іонімірі ЭВ-74 у чарунці, що термостатувалась за температури 20°C з використанням скляного та хлорсрібного електродів. Потім до нового розчину додавали розчин комплексоутворювача. Для

2:1 комплексу бралось відповідне співвідношення ліганду до металу. У даному випадку додавали 0,005М розчини купрум(II) сульфату або ферум(II) сульфату. Розчин титрували за методикою наведеною для визначення констант іонізації двічі: спочатку у відсутності, а потім присутності іонів металу. Константи стійкості розраховували за методикою [3]. Кількісну оцінку впливу замісників на константи стійкості металевих комплексів проведено за рівнянням Гаммета [4].

$$\text{Log } K_j / K_{oj} = \sigma_j \rho_j$$

де K – константи швидкостей двох реакцій для певного замісника, стандартної та j -ї;

ρ – параметри чутливості реакції до зміни замісника;

σ – параметр замісника.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень показали, що крива титрування розчину із комплексоутворювачем розташована нижче ніж у випадку із титруванням самого ліганду, що вказує на утворення комплексу. На *рис. 1* наведено типові криві титрування, в даному випадку ліганд – сполука 1.1.

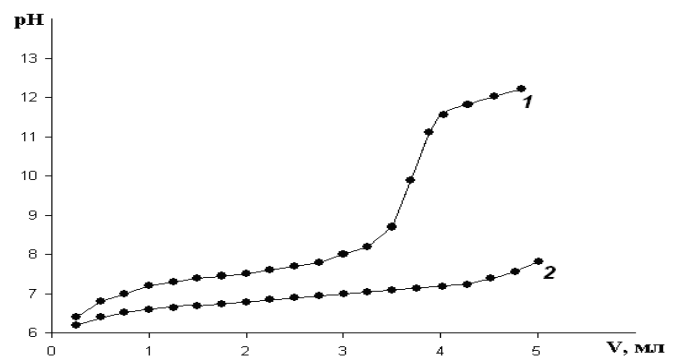
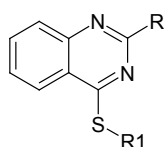


Рис.1. Криві титрування сполуки (1) та її залізного комплексу (2).

Результати розрахунків констант стійкості (*табл. 1 та 2*) вказують, що загалом здатність сполуки до дисоціації із металом пропорційна її здатності до дисоціації із воднем, тобто слабші кислоти утворюють більш стійкі комплекси.



Таблиця 1

Константи стійкості залізних комплексів похідних 4-(3H)хіназолінтіону

Сполука	R	R ₁	pK _a	lgK ₁	lgK ₂	lgβ ₂
1.0	-H	-H	10,5	6,01	5,05	11,06
1.1	-H	-CH ₂ COOH	6,8	2,82	1,28	4,1
1.2	-H	-CH(CH ₃)COOH	7,1	3,01	1,55	4,56
1.3	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	7,85	3,71	2,35	6,06
1.4	-H	-CH(i-C ₃ H ₇)COOH	7,4	3,31	2,15	5,46
1.5	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	7,3	3,11	1,75	4,86
2.0	-CH ₃	-H	12,2	6,51	5,35	11,86
2.1	-CH ₃	-CH ₂ COOH	7,0	3,67	2,19	5,86
2.2	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	8,6	4,56	3,1	7,66
2.3	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	8,65	4,61	3,15	7,76
2.4	-CH ₃	-CH(i-C ₃ H ₇)COOH	8,95	4,66	3,2	6,86
2.5	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	7,7	3,91	2,45	6,36
3.0	phenyl	-H	9,5	5,11	3,95	9,06
3.1	phenyl	-CH ₂ COOH	7,4	3,61	2,15	5,76
4.0	styryl	-H	9,8	5,71	4,35	10,06
4.1	styryl	-CH ₂ COOH	7,2	3,26	1,9	5,16
5.0	-CF ₃	-H	6,0	3,01	1,55	4,56
5.1	-CF ₃	-CH ₂ COOH	6,95	3,56	2,1	5,66
6.0	morpholyl	-H	8,4	4,21	3,05	7,26

Таблиця 2

Константи стійкості мідних комплексів похідних 4-(3H)хіназолінтіону

Сполука	R	R ₁	pK _a	lgK ₁	lgK ₂	lgβ ₂
1.0	-H	-H	10,5	5,91	4,75	10,66
1.1	-H	-CH ₂ COOH	6,8	2,76	1,3	4,06
1.2	-H	-CH(CH ₃)COOH	7,1	2,91	1,55	4,46
1.3	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	7,85	3,66	2,3	5,96
1.4	-H	-CH(i-C ₃ H ₇)COOH	7,4	3,21	2,05	5,26
1.5	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	7,3	3,01	1,65	4,66
2.0	-CH ₃	-H	12,2	6,46	5,2	11,66
2.1	-CH ₃	-CH ₂ COOH	7,0	3,31	1,95	5,26
2.2	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	8,6	4,31	2,95	7,26
2.3	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	8,65	4,46	3,1	7,56
2.4	-CH ₃	-CH(i-C ₃ H ₇)COOH	8,95	4,56	3,15	7,71
2.5	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	7,7	3,56	2,1	5,66
3.0	phenyl	-H	9,5	4,71	3,35	8,06
3.1	phenyl	-CH ₂ COOH	7,4	3,31	2,35	5,66
4.0	styryl	-H	9,8	5,61	4,25	9,86
4.1	styryl	-CH ₂ COOH	7,2	2,96	1,8	4,76
5.0	-CF ₃	-H	6,0	2,61	1,45	4,06
5.1	-CF ₃	-CH ₂ COOH	6,95	3,16	2,0	5,16
6.0	morpholyl	-H	8,4	3,81	2,45	6,26

Залежність стійкості комплексів від констант Гаммета має лінійний характер (для прикладу на *рис. 2* показана ця залежність в ряду 2-R-4(3H)хіназолінтіонів). Це, очевидно, пов'язано із лінійною залежністю lg K від pKa на яку, в свою чергу, і впливає індуктивний ефект замісника у положенні 2.

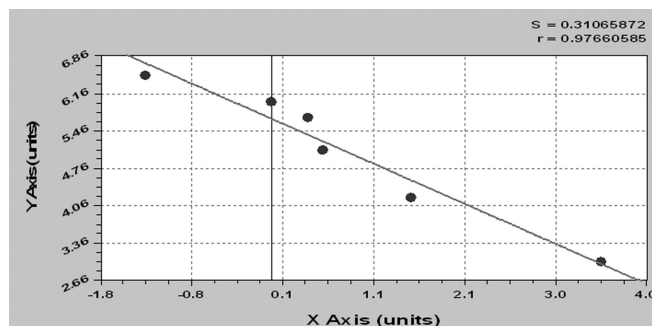


Рис. 2. Залежність lg K₁ - f(σ) для залізних комплексів в ряду 2-R-4(3H)хіназолінтіонів.

Порівняльна характеристика стійкості комплексів (*рис. 3 та 4*) дозволяє зробити висновок, що SH-кислоти набагато міцніше за карбонові зв'язують мідь та залізо (за виключенням 2-трифторметил-хіназолін-4-тіолу, що є сильнішою кислотою в порівнянні з відповідною карбоною 5.1); загалом, всі досліджувані сполуки утворюють стійкіші комплекси із залізом ніж із міддю.

Порівняння стійкості залізних комплексів

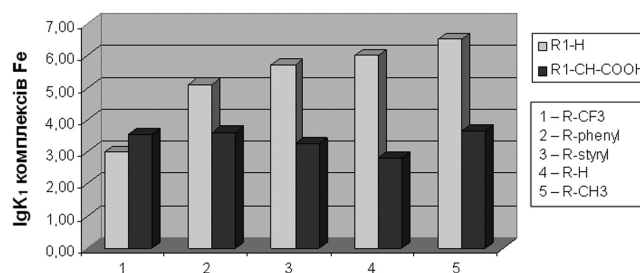


Рис. 3. Порівняльна характеристика стійкості залізних комплексів серед SH- та відповідних карбонових кислот.

Константи стійкості залізних та мідних комплексів похідних 4-(3H)хіназолінтіону

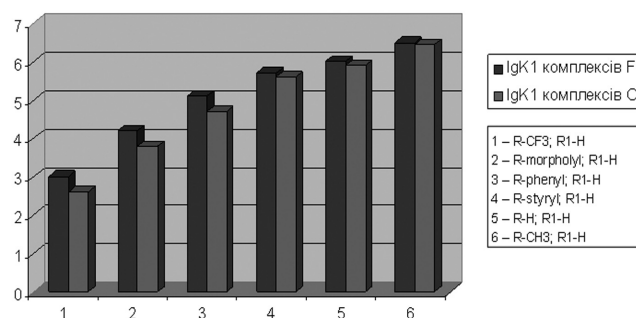


Рис. 4. Порівняльна характеристика стійкості залізних та мідних комплексів серед SH-кислот.

ВИСНОВКИ

За допомогою потенціометричного титрування визначено константи стійкості комплексів ряду сірковмісних хіназолінів із катіонами двовалентної міді та заліза.

SH-кислоти в більшості випадків утворюють стійкіші комплекси за відповідні карбонові кислоти, причому катіони заліза зв'язуються краще.

Виявлено лінійну залежність сили комплексоутворення від констант Гаммета, що очевидно пов'язано із впливом індукційного ефекту замісника у положенні 2 піримідинового циклу на рKa відповідної кислоти.

Відомості про авторів:

Авраменко А.І., асистент кафедри фізичної і колоїдної хімії ЗДМУ.

Нікітін В.О., к. фарм. н., асистент кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Коваленко С.І., доктор фарм. наук, професор кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Пряхін О.Р., к. х. н., доцент кафедри фізичної і колоїдної хімії ЗДМУ.

Калугіна Т.М., студентка 4 курсу фармацевтичного ф-ту ЗДМУ.

Посилкіна Ю.Ю., студентка 3 курсу фармацевтичного ф-ту ЗДМУ.

Контактний телефон: (061)233-61-97 (кафедра фізичної і колоїдної хімії ЗДМУ)

ЛІТЕРАТУРА

1. Триотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. - Запорожье-Львов: "НАУТИЛУС!", 2005. - 156с.

2. Muzaffer Alkan, Haydar Yükses, Özlem Gürsoy-Kol, Mustafa Calapoglu. Synthesis, Acidity and Antioxidant Properties of Some Novel 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. *Molecules* 2008, 13, 107-121.

3. Альберт А., Сержант К. / Константы ионизации кислот и оснований / Пер. с англ. Б. А. Порай – Кошиц. М. Химия, 1964. – 180 с.

4. Гаммет Л. / Основы физической органической химии / - М. «Мир», 1972. – 534 с.

УДК : 615.014.24:615.014.4:615.451.16:638.1

*О.Є. Богуцька, О.І. Тихонов, А.О. Шевченко***ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ ЯК ВИД СУЧАСНОГО ПАКУВАННЯ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ НАСТОЙКИ «ГРЕТАВОСК»***Національний фармацевтичний університет, м. Харків***Ключові слова:** настойка, продукти бджільництва, технологія, полімерне пакування.**Ключевые слова:** настойка, продукты пчеловодства, технология, полимерная упаковка.**Key words:** tincture, bee products, technology, polymeric packing materials.

Проведено дослідження з вивчення можливості використання полімерного пакування при виробництві настойки "Гретавоск". Досліджено основні фізико-хімічні показники якості настойки та її стабільність при зберіганні.

Проведены исследования по изучению возможности использования полимерной упаковки при производстве настойки "Гретавоск". Исследованы основные физико-химические показатели качества настойки и ее стабильность при хранении.

Researches on the study of possibility of using the polymeric packing materials at the production of tincture "Gretavosk" was conducted. The basic physical and chemical indexes of tincture quality and stability at the storage are explored.

Традиційним пакуванням для настоек є скляні флакони. Однак такий вид пакування не є універсальним, слід відзначити високу крихкість скла, його відносно більшу тоннажність, а також необхідність проведення цілого циклу додаткових операцій перед використанням скляних флаконів (мийка, сушіння) [1,2].

Наведені дані свідчать про можливість використання для пакування настоек більш сучасних матеріалів, наприклад, полімерів, що мають комплекс цінних властивостей, не притаманних іншим матеріалам. Так, у порівнянні зі склом, полімерні матеріали при задовільній механічній міцності, жорсткості й поверхневій твердості мають меншу крихкість або зовсім позбавлені її. Багато полімерів хімічно інертні й нейтральні та в той же час стійкі до дії спиртів та інших неводних розчинників, які найбільш поширені при виробництві настоек. Крім того, вони можуть вироблятися у вигляді виробів складної конфігурації, а еластичність деяких полімерів дозволяє створювати з них принципово нові конструкції пакувальних засобів різної місткості (від 50 мл до 100 мл). Малотоннажність полімерного пакування в порівнянні зі скляними тарозакупорювальними засобами значно полегшує транспортування готових лікарських препаратів [3].

Пластмасові контейнери і закупорювальні засоби для

фармацевтичного застосування виготовляються з матеріалів, які містять певні добавки. Тому при використанні більш сучасних нових видів пакування, тобто полімерних флаконів, необхідно проводити досліди з впливу їх на ефективність або стабільність лікарського засобу. Природа і кількість добавок визначаються типом полімеру, технологією переробки полімеру у контейнери і передбачуваною галуззю застосування. При виготовленні настоек, які найчастіше зберігаються у захищеному від світла місці використовуються флакони з темного скла, які містять у своєму складі барвники. Тому необхідно проводити дослідження взаємної дії матеріалу первинної упаковки з настойкою, в якості розчинника у якої є спирт етиловий. Крім того, відповідно до Керівництва 42-01-01 «Лікарські препарати. Належна виробнича практика», всі випробування повинні проводитися в остаточному пакуванні, яке буде запропоновано для продажу. В аспекті вищевикладеного проведення даних досліджень є актуальним [1,4].

МЕТОЮ РОБОТИ стало дослідження з вивчення впливу первинного пакування на якість настойки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В якості об'єктів дослідження використовували настойку "Гретавоск", розроблену на кафедрі аптечної технології ліків