

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СОЛЕЙ
1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Досліджено фізико-хімічні властивості солей 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислот, такі, як: константа іонізації, величина поверхневого натягу, поверхневої активності та величина адсорбції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: константа іонізації, поверхневий натяг, поверхнева активність, адсорбція, солі 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислот.

ВСТУП. Синтетична хімія сьогодення володіє великою кількістю нових молекул, які за своєю структурою є похідними 1,2,4-тріазолу та проявляють широкий спектр фармакологічної дії [4, 6, 8]. В якості нових протигрибкових лікарських засобів, що містять у своїй структурі ядро 1,2,4-тріазолу та активно ввійшли у світову медичну практику, слід відзначити: позаконазол (Ноксафіл®), воріконазол (Віфенд®), ітраконазол (Орунгал®), флуконазол (Дифлюкан®) та ін. [7]. Прикладом солей 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислот є морфоліній 5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетат, який проявляє гепатопротекторну, кардіопротекторну, ранозагоювальну та противірусну активність.

У життєдіяльності організмів поверхневі явища мають велике значення. В організмі на поверхні розподілу фаз відбуваються процеси обміну, синтезу, адсорбції, десорбції, ферментативні реакції. Дія лікарських препаратів, токсичних сполук на організм також відбувається на поверхні розподілу фаз. Після адсорбції на поверхні розподілу фаз лікарські препарати потрапляють до біологічних мішеней шляхом пасивної дифузії. Величина, що характеризує цей процес, – ліпофільність ($\log P$), а для сполук, здатних до іонізації, – рН-залежна ліпофільність, що є похідною від $\log P$ та рКа. Знання величини константи іонізації необхідне для розуміння механізму проникнення та пролонгування дії лікарських речовин в організмі.

Отже, дослідження фізико-хімії поверхневих явищ, константи іонізації тісно пов'язане з визначенням цих важливих процесів.

Метою дослідження було потенціометричне визначення констант іонізації солей 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислот, що кількісно

© А. І. Авраменко, А. А. Сафонов, О. Б. Роман, 2011.

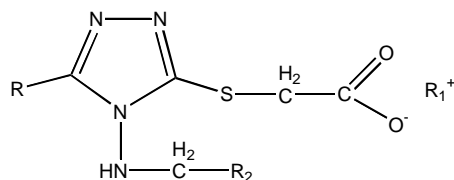
характеризують здатність тієї чи іншої молекули до приєднання або втрати протона [1], а також вивчення поверхневих явищ, які відбуваються на поверхні розподілу фаз. Для встановлення значень рКа, поверхневого натягу, поверхневої активності та величини адсорбції необхідно вирішити декілька завдань:

1. Вдосконалення препаративних методик синтезу. Знання рКа сполуки дає можливість легко розрахувати значення рН, при якому вона буде майже повністю перебувати в недисоційованому або ж, навпаки, іонному стані, що дозволяє використовувати для оптимізації способу виділення та очищення.

2. Дослідження впливу замісників на реакційну здатність сполук. Сила того чи іншого кислотного або основного центру залежить від його найближчого оточення та ефектів замісників, що впливають на перерозподіл електронної густини в молекулі.

3. Дослідження впливу замісників на величину поверхневого натягу, поверхневої активності та величину адсорбції.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами дослідження були солі 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислот, які було синтезовано на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор, доктор фармацевтичних наук О. І. Панасенко).



1. R=піридин-4-іл, $R_1=K$, $R_2=2$ -фурил;
2. R=піридин-3-іл, $R_1=Na$, $R_2=p-C_6H_4Cl$;

3. R=піридин-3-іл, R₁=NH₄, R₂=п-С₆Н₄Cl;
 4. R=піридин-4-іл, R₁=диметиламін, R₂=п-С₆Н₄Cl;
 5. R=піридин-4-іл, R₁= NH₄, R₂= п-С₆Н₄Cl.

Константи іонізації синтезованих сполук визначали методом потенціометричного титрування у водному розчині за допомогою йономіра ЭВ-74. Вимірювання проводили у чарунці, яку термостатували до стандартної (20 °С) температури, з використанням скляного (ЕСЛ6307) та хлорсрібного (ЕВЛ1193) електродів. Для визначення констант іонізації 0,01 М розчин досліджуваної сполуки титрували 0,1 М розчином хлороводневої кислоти десятима порціями по 0,25 мл кожна за допомогою піпетки-дозатора П-1 із вимірюванням значення рН після кожного додавання титранту [1, 2]. Знайдені константи розраховано за середнім значенням дослідів із відхиленнями, що не перевищували 0,05 одиниць, за формулою (1):

$$pK_a = pH + \lg ([HA] / [A^-]) \quad (1)$$

Поверхневий натяг визначали за методом Ребіндера. В пробірку наливали досліджувану рідину в такій кількості, щоб кінчик капіляра лише торкався її поверхні. За допомогою аспіратора в пробірці створювали розрідження, при якому через поверхню рідини продавлювалась бульбашка повітря. Визначали максимальний тиск по манометру як середню величину з трьох вимірювань. Вимірювання проводили з водою та розчинами досліджуваних сполук різних концентрацій у послідовності від менш до більш концентрованого [3, 5]. Поверхневий натяг розраховували за рівнянням (2):

$$\sigma_x = K \cdot P_x, \quad (2)$$

де σ_x – поверхневий натяг розчинів, н/м; K – стала капіляра; P_x – максимальний тиск бульбашки повітря.

Для розрахунку поверхневої активності будували графік залежності поверхневого натягу від концентрації при даній температурі, $\sigma=f(c)$. Адсорбцію розраховували за рівнянням Гіббса (3):

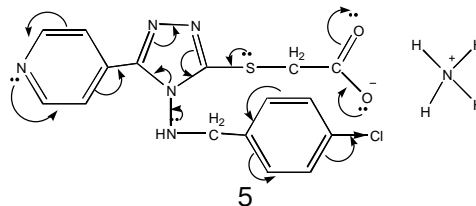
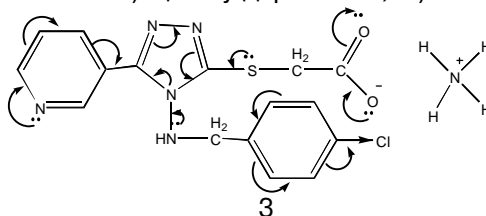
$$\Gamma = -\frac{C}{RT} \cdot \frac{d\sigma}{dc}, \quad (3)$$

де Γ – величина адсорбції розчиненої речовини, моль/м²; C – загальна концентрація

розчину, моль/м³; R – газова стала; T – абсолютна температура, К; $\pm d\sigma/dc$ – поверхнева активність.

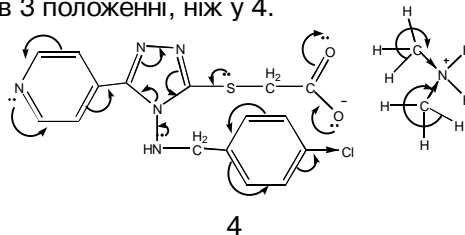
РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень наведено в таблиці 1.

Порівнюючи кислотні властивості амоній 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату(3) та натрій 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату(2), слід відзначити, що більш кислотні властивості притаманні амонійній солі рK_a=4,53. Цей факт можна пояснити тим, що катіон натрію має більш основні властивості, ніж катіон амонію (рK_a натрій 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату дорівнює 4,91).



3 – амоній 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат;
 5 – амоній 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат.

Заміна радикала в 5 положенні тріазолового циклу амоній 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на піридин-4-іл(5) призводить до підвищення основних властивостей рK_a=5,24. Це пояснюється меншим позитивним впливом атома азоту в 3 положенні, ніж у 4.

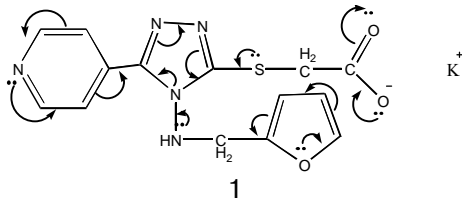


Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот

№ сполуки	R	R ₁	R ₂	pK _a	$\sigma \cdot 10^{-3}$	$\Gamma \cdot 10^{-6}$
1	піридин-4-іл	K	2-фурил	4,87	1,44	23,90
2	піридин-3-іл	Na	п-С ₆ Н ₄ Cl	4,91	3,12	18,20
3	піридин-3-іл	NH ₄	п-С ₆ Н ₄ Cl	4,53	4,95	10,00
4	піридин-4-іл	диметиламін	п-С ₆ Н ₄ Cl	6,31	5,40	8,40
5	піридин-4-іл	NH ₄	п-С ₆ Н ₄ Cl	5,24	5,62	7,50

4 – диметиламоній 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат.

Заміна катіона амонію на катіон диметиламонію призводить до підвищення основних властивостей $pK_a=6,31$ за рахунок позитивного індуктивного ефекту двох метильних радикалів у молекулі диметиламонію.



1 – калій 2-(4-(фуран-2-ілметиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат.

Порівнюючи кислотні властивості амоній 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та калій 2-(4-(фуран-2-ілметиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, слід відзначити, що більш кислотними властивостями володіє калій 2-(4-(фуран-2-ілметиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат $pK_a=4,87$.

Це можна пояснити тим, що фурановий цикл має електродонорний ефект менший, ніж позитивний ефект *p*-хлорбензолу.

Результати досліджень поверхневого натягу, величини адсорбції наведено на рисунках 1–2. З наведених графіків залежності поверхневого натягу та величини адсорбції від концентрації досліджуваних сполук випливає, що найменший поверхневий натяг та найбільша величина адсорбції спостерігаються для сполук 1 і 2, значно менші ці показники для сполук 3–5.

Це пояснюється будовою досліджуваних сполук та конкурентним впливом карбоксильної та амонійної груп.

ВИСНОВКИ. 1. Методом потенціометричного титрування визначено константи іонізації досліджуваних сполук. 2. Досліджено вплив замісників та перерозподілу електронної густини в молекулі на реакційну здатність сполук.

3. Досліджено вплив замісників на величину поверхневого натягу, поверхневої активності та величину адсорбції.

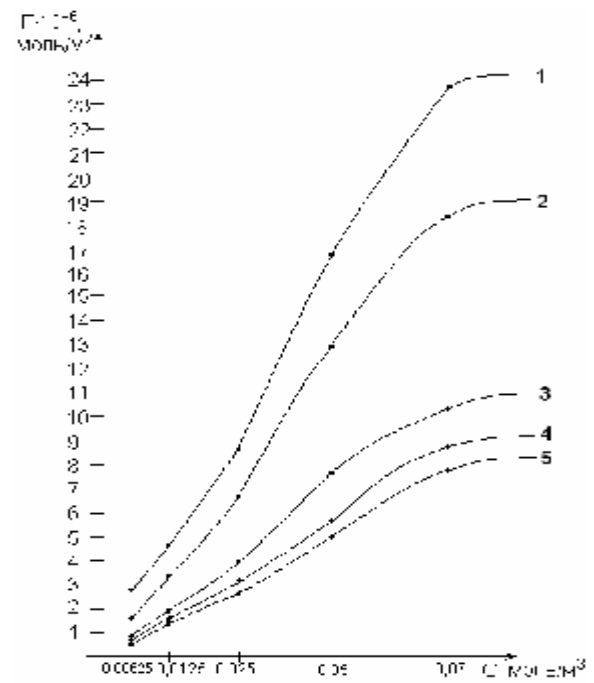
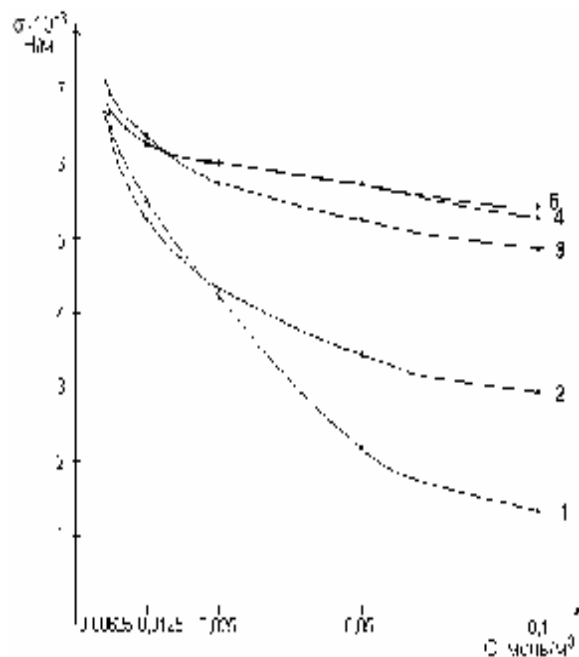


Рис. 1–2. Залежність поверхневого натягу та величини адсорбції від концентрації для сполук 1–5.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сержант ; пер. с англ. Б. А. Порай-Кошица. – М. : Химия, 1964. – 180 с.
2. Визначення констант іонізації 2-*R*-4(3*H*)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування / [А. І. Авраменко,

Т. М. Калугіна, В. О. Нікітін та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI. – С. 6–10.

3. Дулицкая Р. А. Практикум по физической и коллоидной химии / Р. А. Дулицкая, Р. И. Фельдман. – М. : Высшая школа, 1978. – 296 с.

4. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фармац. наук / Кныш Е. Г. – Х., 1987. – 350 с.

5. Медицинская химия / [В. А. Калибачук, Л. И. Грищенко, В. И. Глинская и др.]. – К. : Медицина, 2008. – 400 с.

6. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохід-

них 1,2,4-триазолу : дис. ... д-ра фармац. наук / Панасенко О. І. – К., 2005. – 396 с.

7. Nickie D. Greer / Posaconazole (Noxafil): a new triazole antifungal agent / Nickie D. Greer // Proc. (Baylor Univ. Med. Cent.). – 2007. – **20** (2). – P. 188–196.

8. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever / T. Walsh, P. Pappas, D. Winston [et al.] // N. Engl. J. Med. – **346** (4). – P. 225–234.

А. І. Авраменко, А. А. Сафонов, О. Б. Роман
ЗАПОРІЖСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЛЕЙ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИОАЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Резюме

Исследованы физико-химические свойства солей 1,2,4-триазол-3-илтиоацетатных кислот, такие, как: константа ионизации, величина поверхностного натяжения, поверхностной активности и величина адсорбции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: константа ионизации, поверхностное натяжение, поверхностная активность, адсорбция, соли 1,2,4-триазол-3-илтиоацетатных кислот.

A. I. Avramenko, A. A. Safonov, O. B. Roman
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PECULIARITIES OF SALTS OF 1,2,4-TRIAZOL-3-ILTIOACETIC ACIDS

Summary

There were studied the physico-chemical peculiarities of salts of 1,2,4-triazol-3-iltioacetic acids: ionization constant, the value of surface tension, surface activity and adsorption values.

KEY WORDS: ionization constant, surface tension, surface activity, adsorption, salt 1,2,4-triazol-3-iltioacetic acids.

Отримано 16.05.11

Адреса для листування: А. А. Сафонов, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.