

## ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ 3-(5-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-А]ХІНОЛІН)-ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ

Коваленко Д.С., аспірант, Луганська О.В., к. х. н., ст. викладач, Омельянчик Л.О., д. фарм. н., професор,  
Данилевська Л.А., к. х. н., доцент, Панасенко Т.В., к. фарм. н., доцент,  
Завгородній М.П., к. б. н., доцент, Бражко О.А., д.б.н., професор

*Запорізький національний університет*

Методом потенціометричного титрування був досліджений склад комплексної сполуки катіону Купруму (II) та аніону 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанової кислоти. В утвореному іоні постійного складу спостерігається стійке співвідношення “ліганд – центральний атом”, яке становить 6:1, що підтверджує комплексний характер взаємодії.

*Ключові слова:* похідні 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноліну, потенціометричне титрування, комплексоутворення.

Коваленко Д.С., Луганская О.В., Омельянчик Л.А., Данилевская Л.А., Панасенко Т.В., Завгородний М.П., Бражко А.А. ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ 3-(5-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-А]ХИНОЛИН)-ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ/ Запорожский национальный университет, Украина.

Методом потенціометричного титрування был исследован состав комплексного соединения катиона Купрума (II) и аниона 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хинолин)-пропановой кислоты. В образованном ионе постоянного состава наблюдается стойкое соотношение “лиганд – центральный атом”, которое составляет 6:1, что подтверждает комплексный характер взаимодействия.

*Ключевые слова:* производные 1,2,4-триазоло[4,3-а]хинолина, потенциометрическое титрование, комплексообразование.

Kovalenko D.S., Luganska O.V., Omelyanchick L.A., Danilevskay L.A., Panasenko T.V., Zavgorodny M.P., Brazhko A.A. THE INVESTIGATION OF COMPLEX FORMATION OF 3-(5-METHYL-1,2,4-TRIAZOLO[4,3-a]-QUINOLINE)-PROPANE ACID / Zaporizhzhya national university, Ukraine.

By the potentiometric titration method a structure of complex compound of the cation of copper (II) and the anion 3-(5-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoline)-propane acid was investigated. The proof ratio “the ligand - the central atom” that makes 6:1 is observed in the derivated ion of constant structure. It confirms the complex character of the interaction.

*Key words:* derivatives 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoline, potentiometric titration, complex formation.

### 1. ВСТУП

Актуальні питання в науці постають на межі кількох областей, прикладом чого є біонеорганічна хімія. Підвищений інтерес до цієї науки пов'язаний не тільки з розвитком біології, біохімії, неорганічної та органічної хімії, а й необхідністю вирішення багатьох проблем у медицині, сільському господарстві, захисті навколишнього середовища. Вона вивчає на молекулярному рівні склад природних комплексів біолігандів з біометалами, біологічні функції останніх, їхні транспортні форми тощо. Як біоліганди виступають протеїни, нуклеїнові кислоти, їхні фрагменти, вітаміни, гормони, метаболіти чи антиметаболіти, амінокислоти, вуглеводи, фосфати. До біометалів відносять такі десять металів: натрій, калій, магній, кальцій, манган, ферум, кобальт, купрум, цинк та молібден. Деякі вчені розширюють цей ряд, додаючи інші метали, знайдені в живих системах. Для вирішення даних задач застосовують різні сучасні експериментальні фізико-хімічні та теоретичні методи дослідження: спектроскопія, електрохімія, квантова хімія, комп'ютерне моделювання біологічних систем та процесів. Найбільш доступним та інформативним є метод потенціометричного дослідження комплексоутворення координаційних сполук.

Центральний іон у координаційних сполуках взаємодіє з оточуючими його лігандами внаслідок прояву електростатичних сил: позитивний заряд центрального іона взаємодіє з від'ємними зарядами, локалізованими на лігандах, або диполях полярних молекул. Однак цей тип взаємодії є неоднозначним навіть для комплексів лужних металів. У випадку інших комплексів (особливо комплексів перехідних металів) вирішальну роль відіграє ковалентний тип взаємодії по донорно-акцепторному механізму [1].

Викликає інтерес, з нашої точки зору, вивчення продукта взаємодії біометалу з лігандом біологічно активних сполук похідних хіноліну. Попередні дослідження за допомогою комп'ютерного прогнозу PASS показали, що 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанова кислота проявляє широкий спектр біологічної дії [2]. Вона має у своєму складі карбоксильну групу та гетероциклічний азот, який проявляє основні властивості, таким чином, у розчині молекули названої сполуки утворюють диполі [3]. При цьому можливий також і ковалентний тип взаємодії за донорно-акцепторним механізмом. Це вказує на те, що ця сполука здатна до утворення комплексних сполук із перехідними металами, наприклад, такими як купрум. Ця сполука відноситься до другого типу лігандів, що мають одну електродонорну та

одну аніонну групу, що вказує на можливість утворення комплексної сполуки, у тому числі і хелатного типу [4].

## 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення утворення комплексної сполуки, яка містить катіон Купруму (II) та аніону 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанової кислоти, проводили методом потенціометричного титрування. У роботі використовували рН-метр – мілівольтметр рН-150МА. Досліджуваною системою був гальванічний елемент, що складався з іонселективного кристалічного електрода ЭЛИС-131Cu, обернений відносно іонів  $\text{Cu}^{2+}$  згідно з ГОСТ – 22261-94, ТУ-4515-015-35918409-2002. Електродом порівняння був хлоросрібний електрод ЭВЛ-1МЗ.1. Цей гальванічний елемент занурювався в досліджувані розчини.

Джерелом іонів міді був нітрат міді (II) ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) (фірми Dr. Paul Lohmann Chemische Fabrik, GmbH KG, Cryst., chem. pure).

Калієва сіль 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанової кислоти була синтезована в лабораторії фізіологічно активних речовин біологічного факультету ЗНУ, з використанням реактивів фірми Merck. Чистота та підтвердження синтезованої структури були доведені методами тонкошарової хроматографії та ПМР-спектроскопії.

Розчини реагентів готували на бідистильованій воді з постійним значенням рН.

Підготовка електродів проводилася згідно з вимогами їх експлуатації за ТУ та ГОСТами.

Перед використанням хлоросрібний електрод промивали бідистильованою водою, заповнювали насиченим при 20°C KCl та витримували протягом 48 годин. В іонселективного електрода ЭЛИС-131Cu перед використанням оновлювали робочу мембрану від нерозчинних відкладень шліфувальним, а потім фільтрувальним папером, після чого відмивали електрод бідистильованою водою.

Для знаходження інтервалу прямолінійної залежності потенціалу від концентрації  $\text{Cu}^{2+}$  готували серію розчинів купрум (II) нітрату з концентраціями від  $10^{-6}$  до 1 моль/л. Фоновим електролітом для регулювання загальної іонної сили використовували розчин БРОІС (концентрація калій нітрату 1 моль/л).

Результати калібрування іонселективного електрода представлені на рис.1.

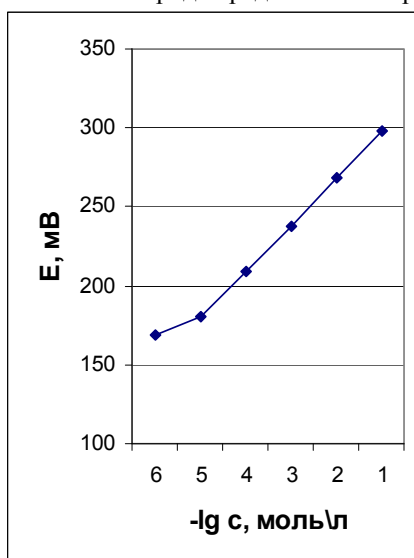
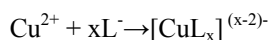


Рис.1. Калібрувальна крива іонселективного електрода ЭЛИС-131Cu. Прямолінійна залежність спостерігалась в діапазоні концентрацій від  $10^{-5}$  до  $10^{-1}$  моль/л.

## 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Взаємодія катіонів міді (II) з комплексоутворювачем калієвої солі 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанової кислоти (L) – супроводжується утворенням сполуки:  $[\text{CuL}_x]^{(x-2)-}$  за схемою:



Факт комплексоутворення підтверджується шляхом проведення двох паралельних дослідів: 1) одержання потенціометричної кривої в координатах  $E-f(V)$  при відсутності катіона міді (II), 2) одержання тієї ж залежності при титруванні комплексоутворювача розчином нітрату міді (II); криві представлені на рис.2.

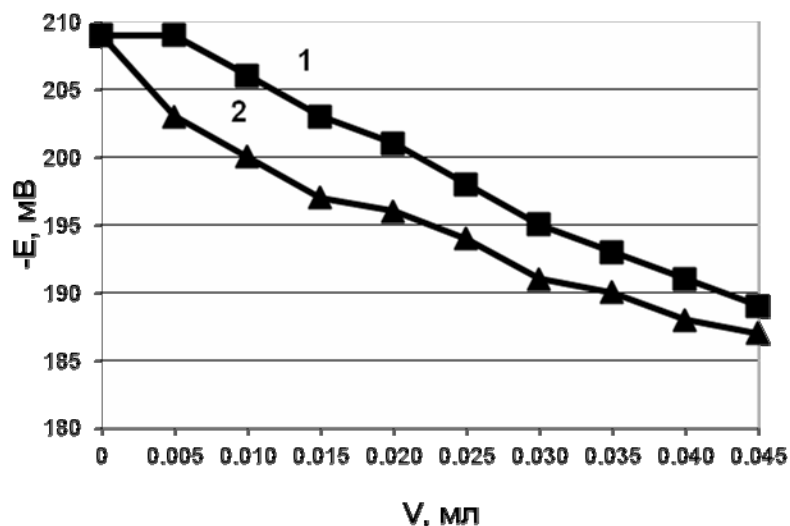


Рис.2. Потенціометричні криві титрування ліганду, крива 1 – залежність  $E$  від  $V$  для розчину комплексоутворювача, крива 2 – та ж залежність для реакції взаємодії ліганду з катіонами міді (II).

Для уточнення кількості приєднаних лігандних груп до центрального іону міді (II) титрували розчин ліганду нітратом міді (II) з використанням іоноселективного мідного електрода.

Потенціометричне титрування проводили за такою методикою: 25 мл 0,001М розчину калієвої солі 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанової кислоти вносили в комірку об'ємом 50 мл та занурювали гальванічний елемент, який складався з іоноселективного мідного та порівняльного хлоросрібного електродів, через 2 хвилини фіксували величину потенціалу. Титрували 0,01М розчином купрум (II) нітрату порціями по 0,1 мл, а поблизу точки еквівалентності - порціями по 0,02 мл, фіксуючи при цьому величину потенціалу через кожні 30 секунд після додавання чергової порції титранту. Титрування проводили до помітного стрибка потенціалу, і закінчували при досягненні постійних значень потенціалу. За кривими титрування (рис.3 та рис.4), розраховували співвідношення реагуючих речовин—ліганд : центральний атом.

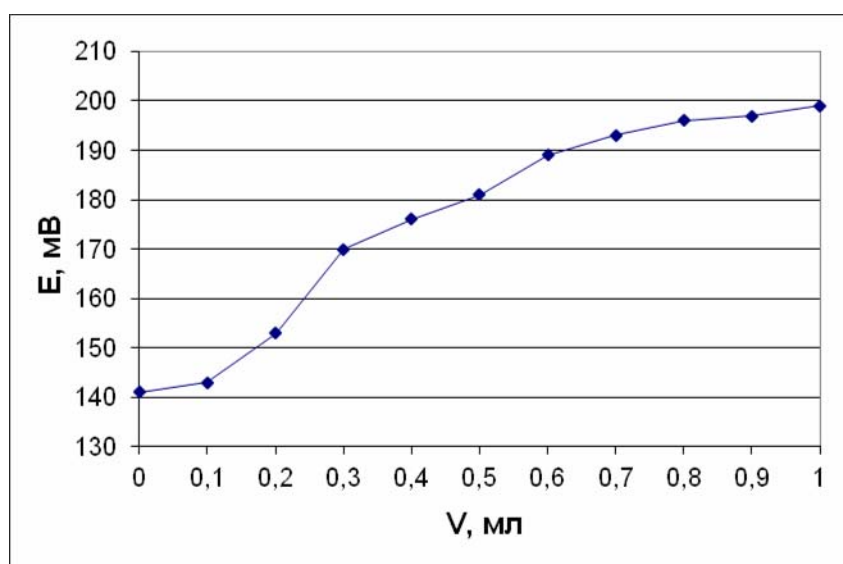


Рис. 3. Інтегральна крива потенціометричного титрування.

На рис. 3 та рис. 4 наведені інтегральна та диференціальна залежності потенціалу від кількості титранту, за допомогою яких визначали точку еквівалентності.

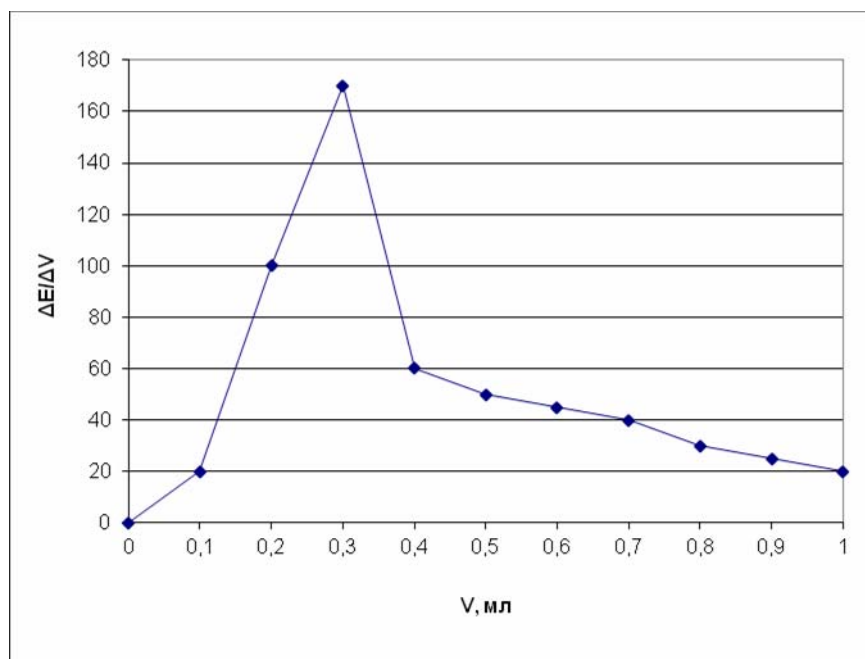


Рис. 4. Диференціальна крива потенціометричного титрування.

#### 4. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Виходячи з рис. 2 можна зробити висновок, що розчин речовини, одержаної в результаті взаємодії нітрату міді (II) та калієвої солі 3-(5-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанової кислоти містить комплексну сполуку, що узгоджується з роботою [5].

За даними потенціометричного титрування (рис. 3, 4) розраховані співвідношення реагуючих речовин ліганд – центральний атом. Для цього в точці еквівалентності визначали співвідношення концентрацій титранту і комплексоутворювача.

В утвореному комплексному іоні постійного складу спостерігається стійке співвідношення ліганд – центральний атом, яке дорівнює 6:1.

Кількість паралельних досліджень становила 10 (таблиця 1). Отримані дані були статистично оброблені [6,7], співвідношення, з достовірністю  $S = 0,13$ ,  $Sr = 0,02$  при  $n=10$  та  $p=0,95$ , склали  $\bar{X} = 6,17:1$ .

Таблиця 1

№	Співвідношення ліганд – метал
1	6,25:1
2	5,95:1
3	6,25:1
4	5,95:1
5	6,94:1
6	5,95:1
7	5,95:1
8	5,95:1
9	6,25:1
10	6,25:1

Іон міді  $Cu^{2+}$ , як і більшість двозарядних іонів, має координаційне число 6 [8]. Геометрія комплексів із різними координаційними числами різко відрізняється: 4—квадрат, 5—піраміда, біпіраміда, 6—тетрагональна біпіраміда. Можливу структуру комплексу міді (II) з шістьма лігандами 3 - (5 - метил - 1, 2, 4 - триазоло[4, 3-а]хінолін)-пропанової кислоти представлено на рис.5.

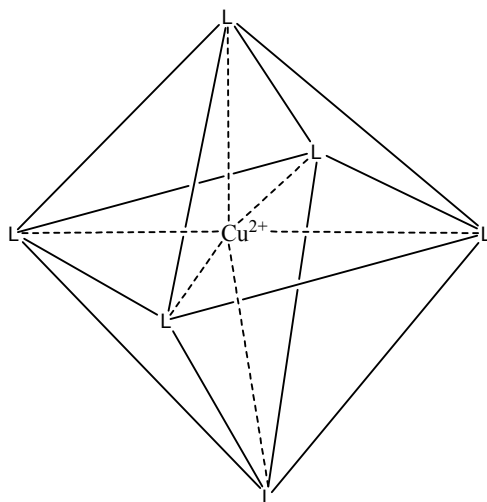


Рис. 5. Будова комплексного іона  $\text{Cu}^{2+}$  з 6 лігандами 3 - (5 - метил - 1, 2, 4 - триазоло [4, 3-а] хінолін)-пропанової кислоти.

Чотири ліганди знаходяться в площині квадрата, дві останні — у вертикальній площині, утворюючи верхівки біпіраміди.

За допомогою пакета програм ChemOffice 8.0 було проведено комп'ютерне моделювання будови комплексного іона  $\text{Cu}^{2+}$  з 6 лігандами 3 - (5 - метил - 1, 2, 4 - триазоло[4,3-а]хінолін)-пропанової кислоти, спираючись на вищенаведені міркування (рис. 6).

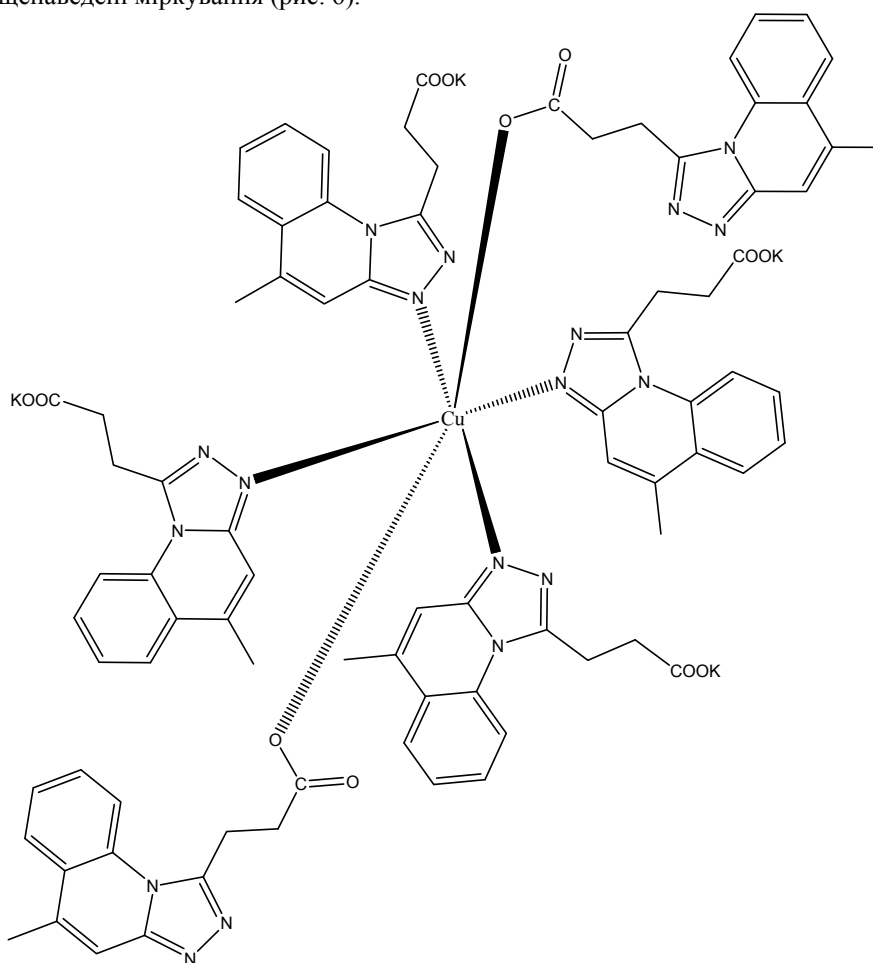


Рис. 6. Комп'ютерна модель будови комплексного іона  $\text{Cu}^{2+}$  з 6 лігандами 3 - (5 - метил - 1, 2, 4 - триазоло [4, 3-а] хінолін)-пропанової кислоти.

Тривимірною комп'ютерною моделлю досліджуваного комплексу представлено на рис. 7.

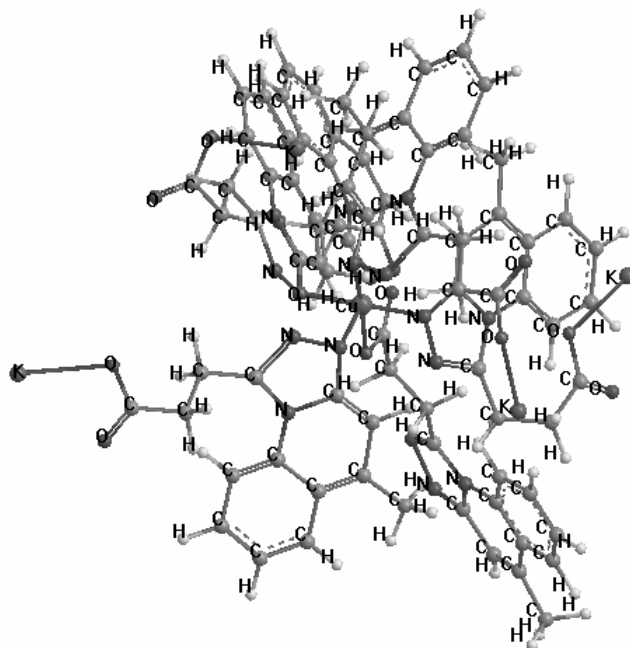


Рис. 7. Тривимірний комп'ютерна модель будови комплексного іона  $\text{Cu}^{2+}$  з 6 лігандами 3 - ( 5 - метил - 1, 2, 4 - триазоло[4, 3-а]хінолін)-пропанової кислоти.

На тривимірній моделі іон  $\text{Cu}^{2+}$  знаходиться в центрі, молекула ліганду знаходиться в одній площині, це узгоджується з моделлю, де чотири ліганди знаходяться в площині квадрату, а двоє останніх—в вертикальній площині утворюючи верхівки біпіраміди.

## 5. ВИСНОВКИ

1. Синтезована біологічно активна калієва сіль (3 - ( 5 - метил - 1, 2, 4 - триазоло[4, 3-а]хінолін)-пропанової кислоти, яка є джерелом нових лігандів—комплексоутворювачів із катіонами міді (II) у водному середовищі.
2. У результаті проведених досліджень одержано комплексну сполуку з катіонами міді (II).
3. Знайдено стійке співвідношення ліганд-метал, що дорівнює 6:1.
4. Висунуто думку відносно геометричної будови досліджуваної комплексної сполуки, яка має вигляд тетрагональної біпіраміди.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Яцимирский К. Б. Введение в бионеорганическую химию. – К.:Наукова думка, 1976. – 141с.
2. Коваленко Д.С., Омелянчик Л.О., Бражко О.А. Комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності 1,2,4-триазоло[4,3-а]хінолінів// Медична хімія.–2006. – Т. – 8, №2. – С.79-84.
3. Данілевська Л.А., Панасенко Т.В., Коваленко Д.С. Кислотно-основна рівновага у водно-спиртових розчинах похідних гідразинохіноліну// Запорізький медичний журнал.–2006. – № 3. – С. 152-155.
4. Коваленко Д.С., Данілевська Л.А., Луганська О.В. Похідні 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноліну як потенційні хелатоутворюючі агенти // Сучасні проблеми біології, екології та хімії: Міжнародна конференція, Запоріжжя, 2007. – С. 551-552.
5. Нейковский С.И., Горенич Е.А., Красовский В.А. Синтез, свойства и строение 2-амино-4-метилтриазолдипропионовой кислоты и устойчивость ее комплексов с цинком// Журнал неорганической химии. – 1995. – Т.–40, №3, – с.459-451.
6. Термины, определения и обозначения метрологических характеристик анализа вещества // Журн. аналит. химии. 1975. Т. 30. № 10. С. 2058.
7. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. - М.: РАМН, 2000. - 52 с.
8. Дикерсон Р., Грей Г., Хейт Дж. Основные законы химии: Пер. с англ. – В 2-х т.– М.:Мир, 1982.