

УДК 541.118:541.49:54

## ВЛИЯНИЕ МИЦЕЛЛЯРНОЙ СРЕДЫ ЦЕТИЛПИРИДИНИЙ ХЛОРИДА НА КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 1-ГИДРОКСИ-3-АМИНОПРОПИЛЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ АНАЛОГОВ

© 2007 Ле Конг Хоан, Л.П. Логинова, И.В. Левин, А.Г. Матвеева\*

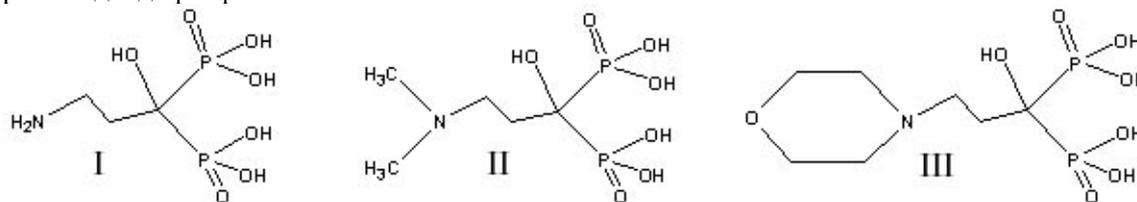
Изучено влияние мицеллярной среды цетилпиридиний хлорида на кислотно-основные свойства 1-гидрокси-3-аминопропилендифосфоновой кислоты и её аналогов. Методом потенциометрического титрования определены константы диссоциации 1-гидрокси-3-аминопропилендифосфоновой, 1-гидрокси-3-диметиламинопропилендифосфоновой и 1-гидрокси-3-морфолинопропилендифосфоновой в водных растворах и микрогетерогенных средах, содержащих мицеллы цетилпиридиний хлорида (ионная сила  $0.1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ , температура  $25^\circ\text{C}$ ). Приведены количественные характеристики дифференцирующего и нивелирующего действия мицеллярной среды на силу кислот; наибольший эффект среды наблюдается для морфолинового производного.

Аминогидроксипропилендифосфоновые кислоты получены и изучаются довольно давно [1,2]. Биологическая активность этих кислот обусловлена способностью регулировать обмен кальция в живых организмах [3]. Изучались перспективы использования 1-гидрокси-3-аминопропилендифосфоновой кислоты в радиофармакологии [4], эту же кислоту используют в лекарственном средстве *pamidronate* для лечения остеопороза [5]. Не прекращается изучение причин необычной эффективности лекарственных средств на основе аминокислот [5]. Моделирование поведения биологически активных соединений в биологических системах основано на данных об ионизации, комплексообразовании и других реакциях с участием рассматриваемого соединения. В качестве констант равновесий используются, как правило, данные для водных растворов. Водные растворы, однако, являются достаточно упрощенной моделью микрогетерогенных биологических систем, включающих поверхностные процессы и межфазное распределение. Более подходящими для моделирования равновесий в биологических системах представляются константы ЗДМ, полученные в микрогетерогенных средах-биомиметиках, к которым относятся мицеллярные растворы поверхностно-активных веществ (ПАВ) [6]. Влияние ПАВ на кислотно-основные и другие свойства лекарственных веществ представляет интерес еще и потому, что ПАВ входят в состав некоторых фармацевтических препаратов как вспомогательные компоненты [7].

В настоящей работе проведено сравнительное исследование кислотно-основных свойств 1-гидрокси-3-аминопропилендифосфоновой кислоты и ее замещенных по азоту аналогов в водных растворах и мицеллярной среде катионного ПАВ цетилпиридиний хлорида (ЦПХ).

**Объекты исследования:** 1-гидрокси-3-аминопропилендифосфоновая кислота (I); 1-гидрокси-3-диметиламинопропилендифосфоновая кислота (II), 1-гидрокси-3-морфолинопропилендифосфоновая кислота (III).

**Цель работы** – выявить эффекты влияния организованной среды – мицеллярного раствора цетилпиридиний хлорида на кислотные свойства 1-гидрокси-3-аминопропилендифосфоновой кислоты и ее аналогов.



\* Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28

### Экспериментальная часть

Материалы и реагенты. Для приготовления растворов использовалась свободная от карбонатов бидистиллированная вода (удельная электропроводность  $1.5 \cdot 10^{-6} \text{ Ом}^{-1} \text{ см}^{-1}$ ), гидроксид и хлорид калия квалификации «х.ч.» и «ч.д.а.». Коммерческий препарат цетилпиридиний хлорид (Acros) с массовой долей основного вещества не менее 99% использовался без дополнительной очистки. Растворы титранта гидроксида калия, свободные от карбонатов, готовили по известной методике [8], затем стандартизовали по навескам адипиновой кислоты с индикатором фенолфталеином.

Потенциометрические исследования выполнены при температуре  $25.0 \pm 0.1^\circ \text{C}$  в ячейке с жидкостным соединением типа капилляр-пришлифованная муфта, заполненным раствором 2 моль/л KCl. Кислотно-основные равновесия кислот исследовали методом рН-метрического титрования со стеклянным электродом ЭСЛ-63-07, электрод сравнения ЭВЛ-1М3. Титрование проводили в среде азота, очищенного по методике [8]. рН-метрическую ячейку градуировали по стандартным буферным растворам с рН 3.56 и 9.18, градуировку электродов проверяли до и после титрования. Значения э.д.с. измеряли по компенсационной схеме (потенциометр Р 307, нуль-инструмент рН-метр рН-121) с погрешностью не выше  $\pm 0.2 \text{ мВ}$ .

При определении констант диссоциации выбрали такую концентрацию ЦПХ (0.10 моль/л), чтобы концентрация мицелл, рассчитанная на основе чисел агрегации и критической концентрации мицеллообразования (ККМ), равнялась концентрации исследуемой кислоты. Концентрация исследуемых кислот в титруемых растворах составляла  $1.0 \cdot 10^{-3}$  моль/л, объем титруемого раствора 20 мл. При изучении кислотно-основных равновесий кривые титрования содержали 30-40 точек в области рН 3-11.

Ионную силу водных растворов (0.1 моль/л) стабилизировали добавками KCl. Хлорид калия выбран в качестве фонового электролита, чтобы обеспечить сходство солевого фона в водном растворе и мицеллярной среде ЦПХ. Поправку на комплексообразование ионов  $\text{K}^+$  с анионами кислот I-III не вводили, принимая на основании данных [2,9] допущение, что эти кислоты образуют очень слабые комплексы с ионом  $\text{K}^+$ . При изучении равновесий в мицеллярных растворах ЦПХ фоновый электролит не добавляли.

Данные потенциометрических титрований обрабатывали по программе CLINP 2.1 [10], позволяющей одновременно с расчетом констант равновесий уточнять модели взаимодействий на основе статистических методов. Наборы констант диссоциации, полученных в параллельных экспериментах, усредняли с использованием ранее предложенного подхода [11], учитывающего коррелированность рассчитанных значений констант, с помощью программы, разработанной в среде MATLAB 7.0 (<http://www.mathworks.com>).

### Результаты и обсуждение

Литературные данные о константах диссоциации кислот I и II в водных растворах относятся к разным фоновым электролитам и разным ионным силам, а константы диссоциации III определены на другом анионном фоне — фоновый электролит  $\text{KNO}_3$  (Таблица 1). Для выявления эффектов влияния организованной среды мы сблизили, насколько возможно, условия определения констант диссоциации в водной и мицеллярной среде ЦПХ. Рассматривая ионное ПАВ как сильный электролит, ионную силу водных растворов (0.1 моль/л KCl) и мицеллярных растворов (0.1 моль/л ЦПХ) в первом приближении можно считать одинаковой, и, соответственно, концентрационные эффекты констант в этих средах близкими. Истинная ионная сила мицеллярных растворов может быть несколько ниже такой оценки [14].

В водных растворах определяли смешанные константы диссоциации, а константы  $K_a^a$ , определенные в мицеллярной среде, являются кажущимися (*apparent*) [15] и соответствуют уравнению:

$$\text{p}K_a^a = \text{pH}_w + \lg \frac{[\text{HL}]_t}{[\text{L}]_t}, \quad (1)$$

где  $\text{pH}_w$  — значение рН, измеренное в объеме водной фазы;  $[\text{HL}]_t$  и  $[\text{L}]_t$  — суммарные концентрации кислот и основной форм протолита соответственно в мицеллярной системе:  $[\text{HL}]_t =$

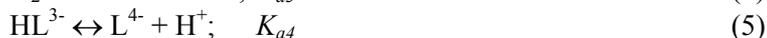
$[HL]_w + [HL]_m$ ,  $[L]_t = [L]_w + [L]_m$ , индекс  $w$  относится к частицам протолита, находящимся в объеме водной фазы, индекс  $m$  — к частицам, связанным мицеллами ПАВ.

**Таблица 1.** Литературные данные о показателях констант диссоциации гидроксиминопропилидендифосфоновых кислот в водных растворах

Кислота	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$	$pK_{a3}$	$pK_{a4}$	Концентрация кислоты, моль/л	Ионная сила, моль/л; фоновый электролит	Лит.
I	2.55±0.05	5.83±0.05	9.9±0.1	10.8±0.1	$1 \cdot 10^{-3}$	0.1; KCl	[1]*
II	2.35±0.05	5.89±0.05	9.7±0.1	10.8±0.1	$1 \cdot 10^{-3}$	0.1; KCl	[1]*
II	-	5.44	9.28	11.68	$5 \cdot 10^{-3}$	1.0; KNO <sub>3</sub>	[12]*
II	2.35±0.02	6.00±0.02	10.62±0.03	11.78±0.03	$5 \cdot 10^{-3}$	0.15; Me <sub>4</sub> NCl	[9]
II	2.34±0.02	5.99±0.02	10.60±0.03	11.76±0.03	$5 \cdot 10^{-3}$	0.3; Me <sub>4</sub> NCl	[9]
II	2.35±0.02	5.99±0.02	10.60±0.03	11.76±0.03	$5 \cdot 10^{-3}$	0.5; Me <sub>4</sub> NCl	[9]
III	<2	5.69±0.01	9.38±0.03	11.5±0.10	$2 \cdot 10^{-3}$	KNO <sub>3</sub>	[13]*
I	2.56	6.01	9.80	10.95	$8.5 \cdot 10^{-4}$	NaCl	[4]**

\* — температура 25° С; \*\* — температура 37° С.

Константы ступенчатой диссоциации  $K_{ai}$  описывают следующие равновесия для четырехосновной кислоты:



Полученные значения показателей смешанных констант диссоциации в водных растворах и кажущихся констант диссоциации в мицеллярной среде приведены в Таблице 2.

**Таблица 2.** Показатели смешанных ( $pK_{ai}$ ) и кажущихся ( $pK_{ai}^a$ ) констант диссоциации гидроксиминопропилидендифосфоновых кислот (25°С; I = 0.1 моль/л)

Кислота	$pK_{ai}$	Водный раствор (KCl), $pK_{ai}$	Мицеллярный раствор ЦПХ, $pK_{ai}^a$	Эффект среды (ЦПХ - H <sub>2</sub> O) $\Delta pK_a = pK_{ai}^a - pK_{ai}$
I	$pK_{a1}$	2.66 ± 0.04	2.61 ± 0.06	-
	$pK_{a2}$	6.01 ± 0.01	5.39 ± 0.01	-0.62
	$pK_{a3}$	9.97 ± 0.02	9.46 ± 0.02	-0.51
	$pK_{a4}$	10.74 ± 0.05	10.40 ± 0.04	-0.34
II	$pK_{a1}$	2.95 ± 0.08	2.89 ± 0.11	-
	$pK_{a2}$	5.97 ± 0.03	5.39 ± 0.03	-0.58
	$pK_{a3}$	9.75 ± 0.05	9.35 ± 0.06	-0.40
	$pK_{a4}$	10.96 ± 0.14	10.30 ± 0.08	-0.66
III	$pK_{a1}$	2.82 ± 0.10	2.77 ± 0.09	-
	$pK_{a2}$	5.77 ± 0.03	5.07 ± 0.02	-0.70
	$pK_{a3}$	8.98 ± 0.04	7.99 ± 0.03	-0.99
	$pK_{a4}$	10.32 ± 0.06	9.48 ± 0.03	-0.84

Следует, однако, отметить, что методом потенциометрии можно определять с достаточной точностью лишь константы диссоциации  $K_{ai}$ , значения которых находятся в диапазоне:

$$C > K_{ai} > \frac{K_w}{C}, \quad (6)$$

где  $C$  - концентрация исследуемого протолита [16,17].

В связи с этим в условиях эксперимента, когда концентрация протолита составляет  $1.0 \cdot 10^{-3}$  моль/л (как в нашей работе, так и в [1]), значения  $pK_a < 3$  могут оказаться завышенными. Поэтому для первой ступени диссоциации кислот I-III эффекты среды не оценивались.

Полученные нами значения констант в водных растворах близки к литературным данным, полученным в аналогичных условиях [1]. Исследованию кислотных свойств и механизмов диссоциации кислот I и II в водных растворах посвящены работы [1-2, 12, 18-19]. Установлено, что все протонсодержащие частицы кислот I и II в водном растворе находятся главным образом в циклической форме, имеют цвиттер-ионное строение, и бетаиновый протон отщепляется последним. Для кислоты I циклические конформации частиц полностью преобладают даже на стадии полностью депротонированного аниона, предположительно, за счет Н-связи протонов группы  $NH_2$  с одной из групп  $PO_3^{2-}$ .

Как следует из Таблицы 2, различия между силой кислот I и II в водных растворах проявляются в основном при диссоциации по третьей и четвертой ступеням. Наличие двух метильных заместителей при атоме азота в кислоте II повышает основность аминогруппы, что проявляется в более высоком значении  $pK_{a4}$  кислоты II по сравнению с кислотой I в водном растворе. Более низкое значение  $pK_{a4}$  кислоты I не противоречит также представлению о том, что анион  $NL^{3-}$  кислоты I существует в двух формах, в одной из них протонирован атом азота, а в другой – фосфонатная группа, при этом равновесие смещено в сторону бетаиновой формы [19].

В ИК-спектрах аниона  $H_2L^{2-}$  кислоты I, наряду с колебаниями групп  $PO_3^{2-}$  и  $HPO_3^-$ , наблюдались «промежуточные полосы», которые могут быть следствием хелатирования протона двумя фосфонатными группами [19]. Явление хелатирования протона в анионе  $H_2L^{2-}$  может быть причиной более высокого значения  $pK_{a3}$  этой кислоты по сравнению с кислотой II (Таблица 2), в ИК-спектрах которой «промежуточных полос» не наблюдалось.

В мицеллярной среде катионного ЦПХ наблюдается сближение силы кислот I и II при незначительном преобладании силы кислоты II, для которой значения показателей констант диссоциации как по третьей, так и по четвертой ступени на 0.1 выше, чем для кислоты I. Продукты диссоциации кислот могут связываться поверхностью катионных мицелл прежде всего за счет электростатического взаимодействия. Наблюдаемые эффекты среды (Таблица 2) по знаку соответствуют общей закономерности влияния мицелл катионных ПАВ на силу кислот [20-22]. Наличие метильных заместителей при атоме азота может обеспечивать дополнительное гидрофобное взаимодействие аминного фрагмента кислоты II с мицеллой ЦПХ, поэтому влияние мицеллярной среды на значение  $pK_{a4}$  оказывается более выраженным для кислоты II, чем для кислоты I. С другой стороны, в условиях электростатического притяжения диссоциированной фосфонатной группы к положительно заряженной поверхности мицеллы представляется менее вероятным хелатирование протона двумя фосфонатными группами. Ослабление этого эффекта в кислоте I приводит к сближению значений  $pK_{a3}$  кислот I и II в мицеллярном растворе ЦПХ.

Константы диссоциации кислоты III в воде заметно смещены в кислую область по сравнению с кислотами I и II, особенно это заметно для третьей и четвертой ступеней диссоциации (Таблица 2). Предположение о том, что в морфолиновом производном бетаиновый протон также отщепляется последним [13], было сделано на основе близости полученных авторами значений  $pK_a$  констант кислоты III [13] и II [12]. В нашей работе значения  $pK_{a4}$  кислот I-III различаются более заметно, но их последовательность хорошо коррелирует с последовательностью логарифмов констант протонирования аммиака (9.29), диметиламина (10.77) и морфолина (8.61) [23-25]. Таким образом, значение  $pK_{a4}$  кислоты III действительно следует отнести к отщеплению бетаинового протона. Эффект мицеллярной среды кислоты III выражен заметнее, чем для кислот I и II. Однако только на основе данных о константах диссоциации для морфолинового производного не представляется возможным обсуждать особенности механизма диссоциации и/или влияния мицеллярной среды; спектральных же данных для этого производного в литературе не обнаружено.

### Выводы

Определены значения констант диссоциации 1-гидрокси-3-амино-пропилидендифосфоновой (I); 1-гидрокси-3-диметиламинопропилидендифосфоновой (II) и 1-гидрокси-3-морфолинопропилидендифосфоновой кислот в водных растворах и мицеллярной среде 0.1 моль/л ЦПХ при температуре 25°C и ионной силе 0.1 моль/л (KCl в водных растворах). Значения констант диссоциации кислот I и II в водных растворах хорошо согласуются с литературными данными о спектральных особенностях продуктов диссоциации. Значения  $pK_{a4}$  убывают в ряду кислот II > I > III в соответствии с уменьшением основности атома азота в аминном фрагменте. Эффект мицеллярной среды выражается в усилении кислотных свойств I-III, что соответствует общим закономерностям влияния катионных микроагрегатов ЦПХ на свойства солюбилизированных кислот. По сравнению с водными растворами в мицеллярной среде ЦПХ наблюдается нивелирование силы кислот I и II по двум последним ступеням диссоциации и дифференцирование силы кислот III и I-II.

*Авторы благодарят мл. н. с. А.П.Бойченко за помощь в обработке результатов. Работа выполнена при финансовой поддержке НИИР № ГР 0104U000662 и № ГР 0107U000659.*

### Литература

1. Кабачник М.И., Медведь Т.Я., Дятлова Н.М., Поликарпов Ю.М., Щербаков Б.К., Бельский Ф.И. Изв. АН СССР, сер. хим. 1978. 2. 433.
2. Кабачник М.И., Бельский Ф.И., Комарова М.И., Щербаков Б.К., Матросов Е.И., Поликарпов Ю.М., Дятлова Н.М., Медведь Т.Я. Изв. АН СССР, сер. хим. 1979. 8. 1726.
3. Синявская Э.И. Координац химия. 1992. 11. вып. 9. 899.
4. Zeevaart J.R., Jarvis N.V., Louw W.K.A., Jackson G.E., Cukrowski I. and Mouton C.J. J. Inorg. Biochem. 1999. 73. 265.
5. Rondeau J.-M., Bitsch F., Bourcier E., Geiser M., Hemmig R., Kroemer M., Lehmann S., Ramage P., Reiffel S., Strauss A., Green J.R., Jahnke W. ChemMedChem. 2006. 1. 267.
6. Shtykov S. Inter. Congr. on Anal. Chem., Abstracts, Moscow. 1997. 1. A5.
7. Федоров С.Б., Кудрявцева Л.А., Бельский В.Е., Иванов Б.Е. Хим.-фарм. журн. 1984. 18. №9. 1097.
8. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований, пер. с англ., М.: Химия, 1964. 180 с.
9. Матковская Т.А., Николаева Л.С., Щербаков Б.К., Евсеев А.М., Дятлова Н.М. Журн. неорг. химии. 1987. 32. вып. 2. 295.
10. Холин Ю.В., Коняев Д.С. Журн. аналит. химии. 1993. 48. 918.
11. Бугаевский А.А., Никишина Л.Е., Мутин А.В., Холин Ю.В., Решетняк Е.А., Рубцов М.И., Лукацкая Л.Л. Укр. хим. журн. 1990. 56. №7. 775.
12. Щербаков Б.К., Бельский Ф.И., Комарова М.П., Поликарпов Ю.М., Медведь Т.Я., Кабачник М.И. Изв. АН СССР, сер. хим. 1982. №3. 560.
13. Щербаков Б.К., Бельский Ф.И., Гукасова А.Ю., Поликарпов Ю.М., Кабачник М.И. Изв. АН, сер. хим. 1998. №9. 1780.
14. Русанов А.И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. С-Пб.: Химия, 1992. 68 с.
15. Мчедлов-Петросян Н.О. Дифференцирование силы органических кислот в истинных и организованных растворах. Х.: Изд. ХНУ им. В.Н.Каразина, 2004. 326 с.
16. Nagypal I., Gergely A. Magyar Kem. Foly. 1972. 78. 18.
17. Бек М., Надьпал И. Исследование комплексообразования новейшими методами. Пер. с англ., М.: Мир, 1989. 413 с.
18. Русина М.Н., Балашова Т.М., Жаданов Б.В., Цитрина А.Ю., Полякова И.А. Журн. общ. химии. 1977. 47. 1721.
19. Матвеева А.Г., Пасечник М.П., Петровский П.В., Матвеев С.В., Писарева С.А. Изв. АН, сер. хим. 2000. №6. 1051.
20. Федоров С.Б., Кудрявцева Л.А., Бельский В.Е., Иванов Б.Е. Коллоидн. журн. 1986. 48. 199.

21. Захарова Л.Я., Федоров С.Б., Кудрявцева Л.А., Бельский В.Е., Иванов Б.Е. Изв. АН СССР, сер. хим. 1990. №5. 991.
22. Шагидуллина Р.А., Рыжкина И.С., Миргородская А.Б., Кудрявцева Л.А., Бельский В.Е., Иванов Б.Е. Изв. АН, сер.хим. 1994. №7. 1215.
23. Rorabacher D.B., Melendez-Cepeda C.A. J. Amer. Chem. Soc. 1971. 93. 6071.
24. Charberek S., Martell A.E. J. Amer. Chem. Soc., 1952. 74. 5052.
25. Folli U., Larossi D., Taddei F. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2. 1973. 848.

*Поступила в редакцию 15 апреля 2007 г.*

Kharkov University Bulletin. 2007. №770. Chemical Series. Issue 15(38). Le Kong Hoan, L.P. Loginova, I.V. Levin, A.G. Matveeva. The effect of micellar media of cetylpyridinium chloride on acid-base properties of 3-amino 1-hydroxypropylidendiphosphonic acid and its analogs.

The effect of micellar media of cetylpyridinium chloride on acid-base properties of 1-hydroxy-3-amino-propylidendiphosphonic acid and its analogs have been investigated. The ionization constants of 1-hydroxy-3-amino-propylidendiphosphonic, 1-hydroxy-3-dimethylaminopropylidendiphosphonic and 1-hydroxy-3-morpholinopropylidendiphosphonic acids have been determined by potentiometric titrations in aqueous solutions and microheterogeneous media, contained micelles of cetylpyridinium chloride (ionic strength 0.1 mol/l, temperature 25° C). The quantitative characteristics of differentiating and levelling action of micellar media on the acids strength are evaluated; the greatest media effect is observed for the morpholine derivative.