

## ВИВЧЕННЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІО(СУЛЬФО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол-3-тіоацетатні кислоти, константи кислотності

Займаючись синтезом 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот, а також солей, складних естерів, амідів, гідразидів, іліден- і диацилгідразидів на їх основі з метою вивчення біологічної активності одержаних речовин і впровадження в медичну практику оригінальних лікарських засобів, з теоретичної і практичної точки зору є необхідним вивчення 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 теоретичної, так і з практичної точки зору. Так, наприклад, реакції естерифікації карбонових кислот каталізуються вільними іонами гідрогена. При цьому карбонові кислоти, що повністю або майже повністю дисоціюють, будуть вступати в зазначені реакції більш активно, отже можна одержати більш високі виходи цільових продуктів реакції. З біологічної точки зору значення констант іонізації сполук допоможе вірно зорієнтуватися 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 гематоенцефалічного бар'єра.

### Матеріали та методи дослідження

Для виявлення залежності кислотності синтезованих 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо(сульфо))-ацетатних кислот [1] від наявності та характеру замісників при п'ятому атомі карбону, а також характеру радикалів при N<sub>4</sub> 1,2,4-триазолу та від ступеня окиснення атому сульфуру (сполука 1) здійснено визначення констант рK<sub>a</sub>. Константи визначались методом потенціометричного титрування [2, 3] зразків кислот 1–7. Як титрант використовували розчин тетрабутиламоній гідроксиду в метанолі, концентрації 0,1 моль/л, що стандартизували по стандартній бензойній кислоті. Як середовище використовували суміш хімічно чистого ДМФА з водою у співвідношенні 4:1. Вищевказану суміш безпосередньо перед аналізом нейтралізували розчином титранта за допомогою індикатора – розчину тимолового синього в диметилформаміді. Різницю потенціалів визначали за допомогою пари електродів. Розрахунок показників констант кислотності сполук 1–7 виконували за формулою:

$$pK_a = pK_{a(ст)} + (E_{1/2} - E_{1/2(ст)}) / 59,$$

де рK<sub>a</sub> – показник константи кислотності досліджуваної сполуки;  
рK<sub>a(ст)</sub> – показник константи кислотності стандартної речовини;  
E<sub>1/2</sub> – потенціал півнейтралізації досліджуваної сполуки, мВ;  
E<sub>1/2(ст)</sub> – потенціал півнейтралізації стандартної речовини, мВ.

## Результати дослідження та обговорення

Встановлено закономірності кислотності сполук 1–7 від особливостей їхньої будови. Перед тим як розглянути результати практичного визначення констант кислотності взятих для розгляду сполук (1–7), слід теоретично зазначити, що введення в структуру молекули 1,2,4-триазол-3-тіоацетату електроннодонорних фрагментів має зменшити частковий електронегативний заряд атома кисню ОН-групи карбоксильного радикала. Спільна електронна пара ОН-зв'язку буде значною мірою зміщена до атома кисню, що посилить кислотні властивості сполук. Натомість введення електроннодонорних груп буде зменшувати кислотні властивості. Слід взяти до уваги наявність і довжину ланцюга супряження функціональних груп, а також силу індуктивного чи мезомерного ефектів.

Як видно з приведених даних, серед досліджуваних кислот найбільшу кислотність має 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілсульфо)-ацетатна кислота ( $pK_a = 3,87$ ). Цей факт можна пояснити тим, що два атоми кисню сульфогрупи, що розташовані поруч із карбоксильним радикалом, значною мірою відтягують на себе електронну густину (рис. 1), блокуючи електронегативний внесок 2-метоксифенільного радикала, зв'язаного з  $N_4$ -атомом 1,2,4-триазолового циклу.

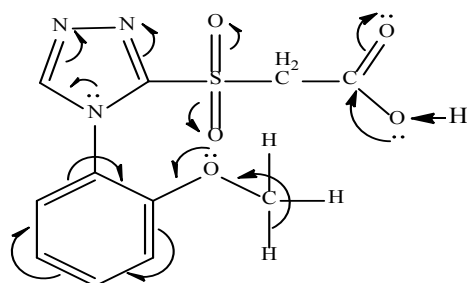


Рис. 1. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілсульфо)ацетатної кислоти

Порівнюючи  $pK_a$  2-(5-(4-піридил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (5), 2-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2) і 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (6) слід зазначити, що більші кислотні властивості виявлено у 2-(5-(4-піридил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти ( $pK_a = 4,03$ ). Цей факт можна пояснити тим, що внесок етильного радикала (рис. 2) у збільшення електронної густини 1,2,4-триазолового радикала є менш значним порівняно з електронною щільністю фенільного замісника (кислоти 2 та 6, рис. 3, 4), а 4-піридиновий замісник хоча і має надлишкову електронну щільність, розташований далі в ланцюзі супряження і його вплив відчувається лише у разі порівняння констант кислотності 2-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2,  $pK_a = 4,11$ ) і 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (6,  $pK_a = 4,24$ ). Окрім того, піридиновий і ароматичний замісники знаходяться в різних площинах до 1,2,4-триазолового кільця.

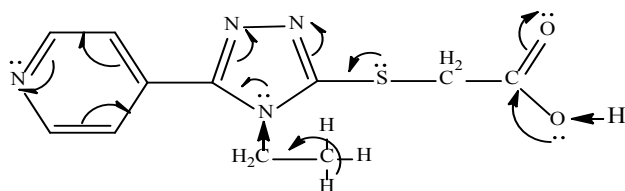


Рис. 2. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

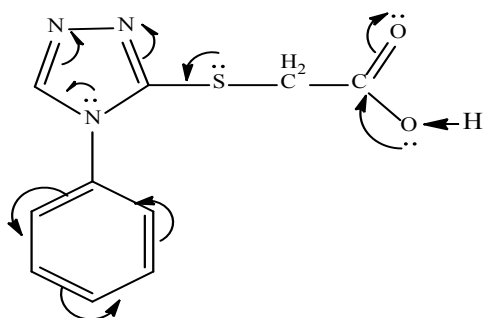


Рис. 3. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

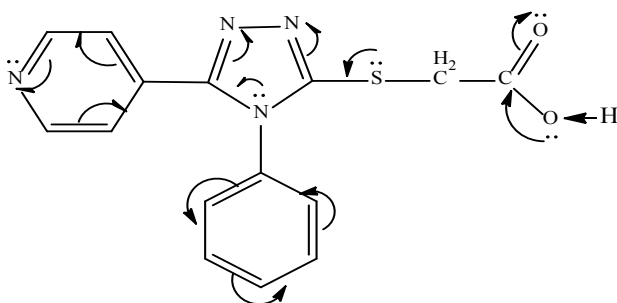


Рис. 4. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

Введення метоксигрупи в структуру 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату зменшує кислотні властивості (сполуки 6, 7). Цей факт добре корелює з теоретичними припущеннями, тому що  $\text{OCH}_3$ -група є сильним донором електронів. Порівнюючи кислотні властивості 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (3) і 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (7) слід зазначити, що показники констант їхньої кислотності практично не відрізняються ( $\text{pK}_a = 4,73$  і  $4,70$  відповідно). Цей факт можна пояснити тим, що 4-піридиновий радикал має основний центр, що зменшує кислотні властивості сполуки в цілому. Розподіл електронної густини в молекулах 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (3) і 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (7) наведено на рис. 5, 6.

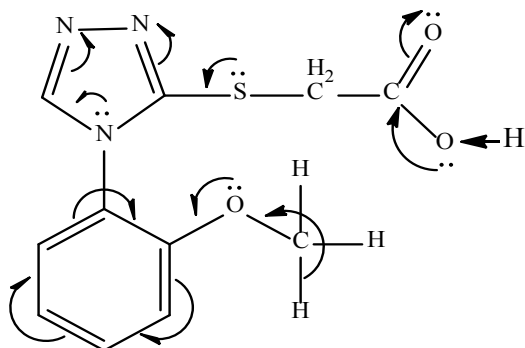


Рис. 5. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

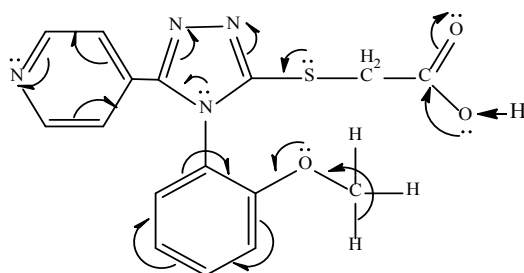


Рис. 6. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

Найменш виражені кислотні властивості серед 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2–7) виявлено у 2-(5-(4-піридил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (4) (рК<sub>а</sub> = 5,17). Цей факт можна пояснити тим, що метильний радикал, зв'язаний з N<sub>4</sub>-атомом 1,2,4-триазолового циклу за рахунок ефекту гіперкон'югації є самим сильним донором електронів і знаходиться в ланцюзі супряження, як і 4-піридиновий радикал, що зв'язаний з п'ятим атомом карбону ядра 1,2,4-триазолу (рис. 7).

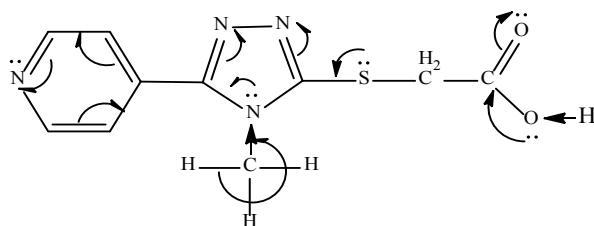


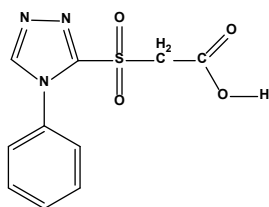
Рис. 7. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

Співставивши величини констант іонізації слід припустити, що обговорювані кислоти, та їхні солі за перорального застосування будуть більш активно всмоктуватись у шлунку [4, 5] (рН 1–3). Тому бажано рекомендувати ці сполуки у вигляді таблеток для перорального застосування.

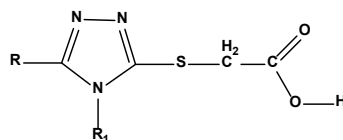
Т а б л и ц я

Константи рК<sub>а</sub> 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот

Сполука 1



Сполука 2–7



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Бруто-формула	рК <sub>а</sub>
1	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	3,87
2	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	4,11
3	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	4,73
4	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	5,17
5	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	4,03
6	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	4,24
7	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	4,70

## В и с н о в к и

1. Здійснено експериментальне визначення констант іонізації ряду 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо(сульфо))ацетатних кислот.

2. При цьому найбільш кислі властивості виявлено у 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілсульфо)ацетатної кислоти, що корелює з теоретичними припущеннями.

3. За результатами обговорення одержаних даних встановлено вплив наявності і характеру замісників при N<sub>4</sub>- та C<sub>5</sub>-атомі ядра 1,2,4-триазолу на кислотність досліджуваних сполук.

4. На основі одержаних результатів зроблено припущення, що обговорювані кислоти та їхні солі за перорального застосування будуть більш активно всмоктуватись у шлунку.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Щербина Р. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)-ацетатних кислот // Фармац. журн. – 2008. – № 2. – С. 67–72.

2. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований / Пер. с англ. Порай-Кошица Б. А. – М.: Химия, 1964. – 180 с.

3. Гармаш А. В., Устимова И. В., Кудрявцев А. В. и др. Потенциометрический анализ сложных протолитических систем методом рК-спектроскопии с использованием линейной регрессии // Журн. аналит. хим. – 1998. – Т. 53, № 3. – С. 241–248.

4. Куценко С. А. Основы токсикологии. – СПб, 2002. – Т. 4. – 119 с.

5. Каплаушенко А. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І. та ін. Синтез і гостра токсичність солей 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)-2-(карбоксиметилтіо)-карбонотіолгідразіноацетатних кислот / Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI, Т. 2 (клінічна медицина): Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2008». – С. 87–92.

6. Каплаушенко А. Г., Кравець Д. С., Чадова Л. В. Синтез і антиоксидантна активність N-(2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)ацето)гідразидів // Мед. хімія. – 2008. – № 3 (10). – С. 50–53.

7. Yang X.-D., Yu Y.-Y. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone // Struct. Chem. – 2008. – V. 19. – P. 693–696.

8. Xu Liang-zhong, Zhou Kai, Hu Zhi-Qiang, Bi Wen-zhao. Synthesis, crystal structure, and biological activities of 2-oxo-2-aryl-1-(1,2,4-triazol-1-yl) ethyl phenylcarbomodithioate // Chem. Res. Chin. Univ. – 2006. – V. 22, N 6. – P. 765–767.

Надійшла до редакції 20. 06. 2014.

ИЗУЧЕНИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИО(СУЛЬФО) АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол-3-тиоацетатные кислоты, константы кислотности

А Н Н О Т А Ц И Я

Работа по синтезу 1,2,4-триазол-3-илтиоацетатных кислот, а также их солей, сложных эфиров, амидов, гидразидов, илиден- и диацилгидразидов на их основе, с целью изучения биологической активности полученных соединений и внедрению в медицинскую практику оригинальных лекарственных препаратов предполагает изучение физико-химических свойств синтезированных соединений. Одним из аспектов изучения физико-химических свойств соединений является определение их констант ионизации.

Для определения зависимости кислотности 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-илтио(сульфо))-ацетатных кислот от наличия и характера заместителей при пятом атоме углерода, а также характера радикалов при N<sub>4</sub>-атоме 1,2,4-триазола и от степени окисления атома серы проведено определение констант pK<sub>a</sub>. Константы были определены методом потенциометрического титрования образцов кислот.

В ходе работы были обнаружены закономерности зависимости кислотности соединений от особенностей их структуры. Таким образом, 2-(4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илсульфо)уксусная кислота имеет самую большую кислотность (pK<sub>a</sub> = 3,87). Сравнивая pK<sub>a</sub> 2-(5-(4-пиридил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусной кислоты, 2-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусной кислоты и 2-(5-(4-пиридил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусной кислоты, следует отметить, что 2-(5-(4-пиридил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусная кислота (pK<sub>a</sub> = 4,03) обладает более кислотными свойствами.

Сравнивая константы ионизации, следует предположить, что обсуждаемые кислоты и их соли при пероральном введении будут более активно всасываться в желудке (pH 1–3). Таким образом, целесообразно рекомендовать это соединение в виде таблеток для перорального введения.

*A. G. Kaplaushenko*  
*Zaporizhzhia State Medical University*

THE STUDY OF ACID-BASE PROPERTIES OF 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIO(SULFO)ACETIC ACIDS

**Key words:** 1,2,4-triazole-3-thioacetic acids, acidity constants

А B S T R A C T

Working on synthesis of 1,2,4-triazole-3-ylthioacetic acids and also salts, complex esters, amides, hydrazides, ylidene- and diacyl hydrazides, based on them, we see that the study of physical and chemical properties of the synthesized compounds in order to study biological activity of the obtained compounds and to implement original drugs into medical practice is necessary both from theoretical and practical point of view. The ascertainment of ionization constants of compounds is one of the aspects of physical and chemical properties' study.

To identify the influence of presence and nature of substituents at the fifth carbon atom, and nature of the radicals at N<sub>4</sub> atom in 1,2,4-triazole cycle and the degree of sulfur atom oxidation on synthesized 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4- triazole-3-ylthio(sulfo))acetic acids' acidity the pK<sub>a</sub> constants' determination has been held. The constants have been determined by potentiometric titration of acids' samples.

The regularities between acidity of the compounds and characteristics of their structure have been detected. So 2-(4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylsulfo)acetic acid has the biggest acidity (pK<sub>a</sub> = 3,87) among investigated one. Comparing the pK<sub>a</sub> of 2-(5-(4-pyridyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid, 2-(4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid and 2-(5-(4-pyridyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid, it should be noted that 2-(5-(4-pyridyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid (pK<sub>a</sub> = 4,03) has more acidic properties.

Comparing ionization constants it must be assumed that discussed acids and their salts in their oral administration will be more actively absorbed in the stomach (pH 1–3). Therefore, it is advisable to recommend this compound in tablet form for oral administration.

*Електронна адреса для листування з автором: kaplaushenko@ukr.net*