

УДК 541.13:547.436.3

Р. Е. Хома^{1,2}, А. Н. Чеботарев¹, Л. Т. Осадчий², С. В. Водзинский^{1,2},
С. В. Топоров¹

¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса, Украина, 65082

²Физико-химический институт защиты окружающей среды и человека
МОН Украины и НАН Украины, ул. Преображенская, 3, Одесса, Украина, 65082
e-mail: rek@onu.edu.ua

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА N-*n*-ПРОПИЛ, N-*n*-БУТИЛ И N-*n*-ГЕПТИЛ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОМЕТАНСУЛЬФОКИСЛОТЫ

На основании данных рН-метрии установлены температурные зависимости констант ионизации N-*n*-пропил, N-*n*-бутил и N-*n*-гептил производных аминотансульфокислоты в водных растворах (в изоэлектрической точке при ионной силе $4,94 \cdot 10^{-4}$ М) в области 293 – 313 К. Определены значения ΔG , ΔH и ΔS диссоциации и методом QSAR оценена липофильность указанных кислот. Выявлены корреляции между результатами обработки экспериментов и данными квантово-химических расчетов.

Ключевые слова: аминотансульфокислоты, буферные растворы, термодинамика ионизации, липофильность.

Константы кислотно-основной диссоциации являются важными параметрами, указывающими на степень ионизации молекул в растворах при различных значениях рН. Кислотно-основные свойства органических соединений влияют на их хроматографическую подвижность [1], токсичность [2] и фармацевтические свойства [3].

Аминоалкансульфокислоты находят применение как компоненты буферных растворов Гуда [4-6] в биологических и биохимических исследованиях и активно изучаются как потенциальные лекарственные препараты с противоопухолевым, противовирусным, антимикотическим, цитостатическим, бактерицидным эффектом [6-8]. Аминотансульфокислота (AMSA) и ее N-алкилированные производные (в виде натриевых солей) являются практически нетоксичными соединениями [9]. Ранее нами установлены значения pK_a , температурные зависимости термодинамических функций диссоциации аминотансульфокислот (AMSA и ее N-метил (MeAMSA), N-2-гидроксиэтил (HEAMSA), N-*трет*-бутил (*t*-BuAMSA) и N-бензил (BzAMSA) производных) в диапазоне температур 293 – 313 К, а также границы рН буферного действия и буферную емкость их водных растворов при 293 К [5, 10-12].

В данной работе представлены результаты рН-метрического исследования кислотно-основных свойств N-*n*-пропил (*n*-PrAMSA), N-*n*-бутил (*n*-BuAMSA) и N-*n*-гептил (*n*-HpAMSA) производных AMSA в водных растворах в интервале 293 – 313 К с целью установления факторов, влияющих на их ионизацию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В исследованиях использовали *n*-PrAMSA, *n*-BuAMSA и *n*-HpAMSA, синтезированные по методике, аналогичной [13, 14]. pH-метрическое титрование 0,001 М водных растворов упомянутых выше аминотетансульфокислот (YAMSA) 0,01 М водным раствором NaOH (рис. 1-3) в интервале 293-313 К ($\Delta T = 5$ К) проводили аналогично [5]. Значения липофильности ($\lg P_{ow}$) рассчитаны методом QSAR с использованием программы HyperChem 8.01 [15].

На основании данных pH-метрии (рис. 1-3), с использованием математической модели, учитывающей закон действующих масс (1), (2), материальный баланс по YAMSA (3) и условие электронейтральности (4), рассчитан ион-молекулярный состав водных растворов YAMSA, подобно [5, 10, 11].



$$Q_{YAMSA} = [Y^+ N H_2 C H_2 S O_2 O^-] + [Y N H C H_2 S O_2 O^-] \quad (3)$$

$$[Y N H C H_2 S O_2 O^-] + [O H^-] = [H^+] + [N a^+] \quad (4)$$

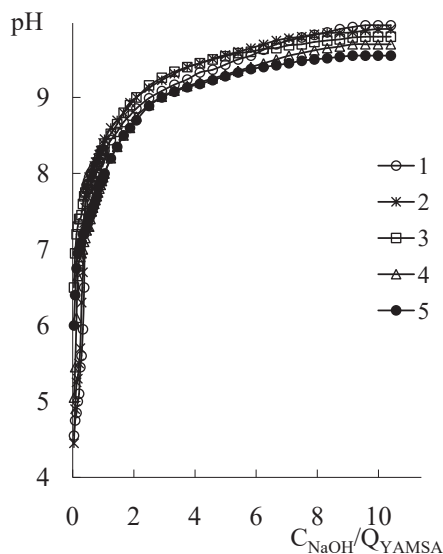


Рис. 1. pH-метрические кривые титрования водного раствора *n*-PrAMSA водным раствором NaOH.

$V_{YAMSA}^0 = 20$ мл; $C_{YAMSA}^0 = 0,001$ М;
 $C_{NaOH}^0 = 0,01$ М. Т, К: 293 – 1; 298 – 2; 303 – 3; 308 – 4; 313 – 5.

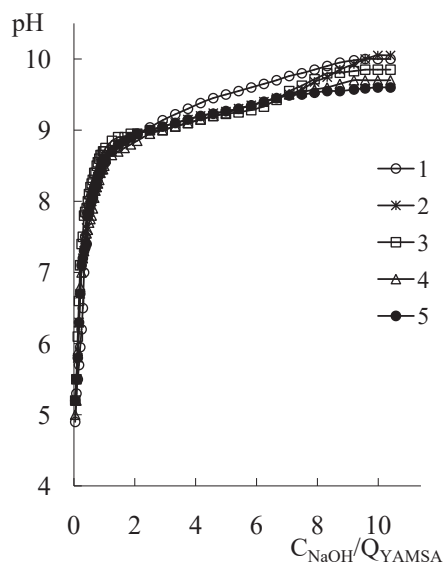


Рис. 2. pH-метрические кривые титрования водного раствора *n*-BuAMSA водным раствором NaOH.

$V_{YAMSA}^0 = 20$ мл; $C_{YAMSA}^0 = 0,001$ М;
 $C_{NaOH}^0 = 0,01$ М. Т, К: 293 – 1; 298 – 2; 303 – 3; 308 – 4; 313 – 5.

Согласно полученным данным (рис. 4), YAMSA в водных растворах существуют при $C_{\text{NaOH}}/Q_{\text{YAMSA}} < 0,5$ преимущественно в виде цвиттер-ионов (кривая 2), подобно [11]. Содержание анионов $\text{YNHCH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$ (кривая 1) прямо пропорционально отношению $C_{\text{NaOH}}/Q_{\text{YAMSA}}$ в соответствии с уравнением (5), параметры которого приведены в табл. 1.

$$N_1 = A_i + B_i \cdot C_{\text{NaOH}}/Q_{\text{YAMSA}} \quad (5)$$

Анализируя данные, приведенные в табл. 1, следует отметить, что свободный член (A_i) в уравнении 5 почти во всех случаях (кроме *n*-PrAMSA при 293 и 298 К) равен нулю, подобно [11, 16].

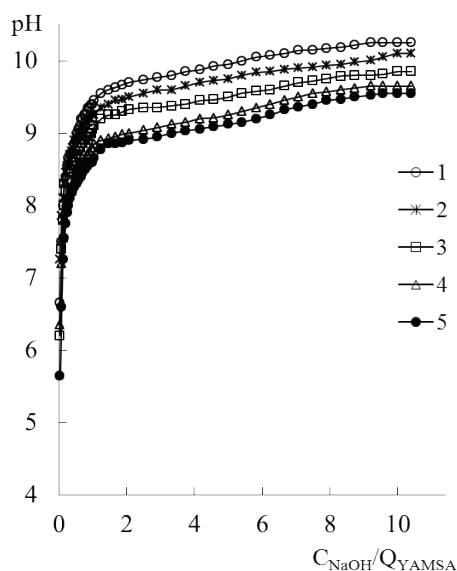


Рис. 3. pH-метрические кривые титрования водного раствора *n*-ПрAMSA водным раствором NaOH.

$V_{\text{YAMSA}}^0 = 20$ мл;
 $C_{\text{YAMSA}}^0 = 0,001$ М; $C_{\text{NaOH}}^0 = 0,01$ М. Т, К:
 293 – 1; 298 – 2; 303 – 3; 308 – 4; 313 – 5.

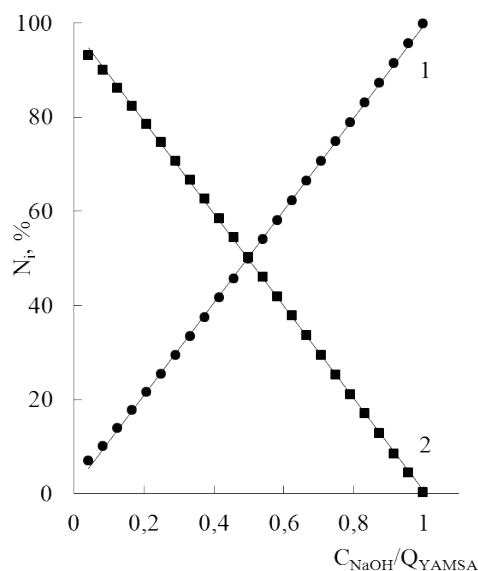


Рис. 4. Зависимость соотношения различных форм компонентов в системе *n*-PrAMSA – NaOH – H₂O

от $C_{\text{NaOH}}/Q_{\text{YAMSA}}$ при 293 К. N_i – мольная доля:

$$N_1 = \frac{[n - \text{C}_3\text{H}_7\text{NHCH}_2\text{SO}_2\text{O}^-]}{Q_{\text{YAMSA}}};$$

$$N_2 = \frac{[n - \text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-]}{Q_{\text{Y-AMSA}}}.$$

Используя полученные данные, были рассчитаны константы ионизации (уравнение 6) исследуемых аминосульфокислот.

$$K_{Y\text{AMSA}} = \frac{[\text{YNHCH}_2\text{SO}_2\text{O}^-] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{Y}\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-]}, \quad (6)$$

$$\text{p}K_{Y\text{AMSA}} = -\lg K_{Y\text{AMSA}}. \quad (7)$$

Таблица 1

Значения параметров в уравнении (5)
(r^2 – коэффициент корреляции; n – количество точек)

T, K	A_i	B_i	r^2	n
$n\text{-C}_3\text{H}_7\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$				
293	1,28	98,13	0,9998	21
298	1,01	98,48	0,9996	21
303	0	99,92	0,9997	21
308	0	99,98	0,9995	21
313	0	99,97	0,9994	21
$n\text{-C}_4\text{H}_9\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$				
293	0	99,85	0,9993	21
298	0	99,88	0,9997	21
303	0	99,79	0,9996	21
308	0	99,91	0,9992	21
313	0	99,81	0,9997	21
$n\text{-C}_7\text{H}_{15}\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$				
293	0	97,98	0,9991	21
298	0	98,93	0,9994	21
303	0	99,37	0,9996	21
308	0	99,66	0,9997	21
313	0	99,75	0,9998	21

В связи с тем, что зависимости $pK_{YAMSA} = f(C_{NaOH}/Q_{YAMSA})$ имеют разный характер, подобно [5, 11], для сравнения силы исследованных YAMSA были выбраны значения их pK_{YAMSA} в изоэлектрической точке при $\frac{[YNHCH_2SO_2O^-]}{[YNH_2CH_2SO_2O^-]} = 1$ (табл. 2).

Следует отметить, что при этих условиях ионная сила (μ , М) во всех исследуемых системах (рис. 1–3) равна $4,94 \cdot 10^{-3}$ М.

Анализируя данные, представленные в табл. 2, необходимо отметить следующее. В случае аминов, для которых эмпирическая функция, объединяющая их основность и липофильность ($pK_a + \lg P_{ow}$), меньше 11,08, при повышении pK_a сила соответствующих кислот (pK_{YAMSA}) понижается. Указанная зависимость описывается уравнением (8).

$$pK_{YAMSA} = 2,369 + 0,731 \cdot pK_a; r^2 = 0,942; n = 7 \quad (8)$$

Значения величин липофильности алкиламинов ($\lg P_{ow,Am}$; кроме наиболее липофильного гептиламина), определенные экспериментально [20], и соответствующих им аминосульфокислот, рассчитанные методом QSAR ($\lg P_{ow,YAMSA}$), связаны между собой линейной зависимостью:

$$\lg P_{ow,YAMSA} = 0,2942 + 0,8591 \cdot \lg P_{ow,Am}; r^2 = 0,9573; n = 6 \quad (9)$$

Зона эффективного буферного действия раствора ($pH_{буф}$) лежит в области pH, при котором $\frac{1}{10} \leq \frac{[YNHCH_2SO_2O^-]}{[YNH_2CH_2SO_2O^-]} \leq \frac{10}{1}$ [17] (табл. 2).

На основании оценки границ pH буферного действия аминосульфокислот выявлено, что с помощью изученных в данной работе *n*-PrAMSA, *n*-BuAMSA и *n*-HrAMSA можно поддерживать кислотность среды в области физиологических значений pH ($6,8 \div 7,8$) при 298 К.

Зависимости $pK_{YAMSA} = f(T)$ (рис. 5) описываются уравнением (10), коэффициенты которого приведены в табл. 3. Согласно [21, 22], значение термодинамических функций для процесса кислотно-основного диссоциации аминотансульфокислот (1) могут быть получены решением уравнений (11) – (13).

$$pK_{YAMSA} = \frac{A_i}{T} - B_i + C_i \cdot T, \quad (10)$$

$$\Delta G = \ln(10) \cdot R \cdot (A_i - B_i \cdot T + C_i \cdot T^2) \quad (11)$$

$$\Delta H = \ln(10) \cdot R \cdot (A_i - C_i \cdot T^2) \quad (12)$$

Таблица 2

Физико-химические свойства азотсодержащих оснований и соответствующих им аминотансульфокислот при 298 К

Основание	pK_a	$\lg P_{ow,Am}$ [20]	$pK_a + \lg P_{ow}$	YAMSA	pK_{YAMSA}	$\lg P_{ow, YAMSA}$	$pH_{буф}$	Л-ра
NH_3	9,24 [18]			AMSA	9,75	-0,67	5,95 ÷ 11,75	[10]
CH_3NH_2	10,63 [18]	-0,57	10,06	MeAMSA	9,67	-0,27	7,05 ÷ 11,70	[5]
$HOCH_2CH_2NH_2$	9,44 [19]	-1,31	8,13	HEAMSA	9,36	-0,71	7,83 ÷ 9,91	[5]
$n-C_3H_7NH_2$	10,60 [18]	0,49	11,09	<i>n</i> -PrAMSA	7,90	0,55	4,90 ÷ 8,30	
$n-C_4H_9NH_2$	10,77 [18]	0,86	11,63	<i>n</i> -BuAMSA	7,95	0,94	5,50 ÷ 8,55	
$(CH_3)_3CNH_2$	10,68 [18]	0,40	11,08	<i>t</i> -BuAMSA	9,96	0,57	9,06 ÷ 10,29	[5]
$(HOCH_2)_3CNH_2$	8,07 [19]	-2,31	5,76	TRIS-HMSA	8,16		6,94 ÷ 8,85	[5]
$n-C_7H_{15}NH_2$	10,67 [18]	2,57	13,24	<i>n</i> -HpAMSA	8,86	1,34	6,60 ÷ 8,60	
$C_6H_5CH_2NH_2$	9,33 [18]	1,09	10,42	BzAMSA	8,76	1,51	7,66 ÷ 9,25	[5]
$C_6H_5NH_2$	4,63 [18]	0,90	5,53	PhAMPhAM-SA	5,51		4,52 ÷ 10,19	[5]

$$\Delta S = \ln(10) \cdot R \cdot (B_i - 2 \cdot C_i \cdot T) \quad (13)$$

где ΔG – изменение энергии Гиббса, Дж/моль; ΔH – изменение энтальпии, Дж/моль; ΔS – изменение энтропии, Дж/моль·К; R – универсальная газовая постоянная (8,314 Дж/(моль·К)).

Анализируя данные табл. 3, следует отметить, что для изученных кислот константы уравнения (10) связаны между собой зависимостями (14) и (15).

$$B_i = (156,91 \pm 12,51) - (2,2233 \pm 0,0041) \cdot 10^{-2} \cdot A_i; r^2 = 0,998 \quad (14)$$

$$C_i = (-20,629 \pm 1,427) + (3,3247 \pm 0,0047) \cdot 10^{-3} \cdot A_i; r^2 = 0,998 \quad (15)$$

При этом параметры уравнения (10) изменяются симбатно с электроноакцепторной способностью (χ_i) заместителей при атоме N [12]:

$$A_i = (-2,7984 \pm 0,2604) \cdot 10^{-6} + (1,5095 \pm 0,1474) \cdot 10^{-6} \cdot \chi_i; r^2 = 0,972 \quad (16)$$

Уравнение (16) справедливо только в случае YAMSA, синтезированных из аминов, для которых эмпирическая функция ($pK_a + \lg P_{ow}$) $\leq 11,08$.

Путем обработки вышеприведенных данных получены значения термодинамических функций диссоциации изученных аminosульфокислот в области температур 293 – 313 К (рис. 6-8). Согласно расчетным данным (рис. 6) функциональные зависимости $\Delta G = f(T)$ проходят через экстремумы (подобно другим N-алкилированным производным AMSA [12]). Решение уравнения (17) позволяет рассчитать температуру ($T_{\text{экстр.}}$, К), при которой константа диссоциации кислоты принимает экстремальное значение, а ΔH – нулевое (табл. 3).

$$T_{\text{экстр.}} = \sqrt{\frac{A_i}{C_i}} \quad (17)$$

Для изученных аminosульфокислот (в отличие от наиболее липофильной *n*-HrAMSA) рассчитанные значения $T_{\text{экстр.}}$ (табл. 3) находятся в пределах нормального диапазона температур жидкого состояния воды, что характерно для большинства слабых кислот [12, 22].

Таблица 3

Значения параметров уравнения (10), $T_{\text{экстр.}}$ и $pK_{\text{экстр.}}$

YAMSA	$A_i \pm \Delta A_i$	$B_i \pm \Delta B_i$	$C_i \pm \Delta C_i$	r^2	$T_{\text{экстр.}}, \text{ К}$	Л-ра	χ_i [23]
AMSA	57708 $\pm$ 4100	358,8 $\pm$ 27,0	0,58541 $\pm$ 0,04471	0,999	314,0	[12]	1,890
MeAMSA	-82380 $\pm$ 22002	-568,4 $\pm$ 145,3	-0,94685 $\pm$ 0,23992	0,984	295,0	[12]	1,810
HEAMSA	-92177 $\pm$ 19622	-637,6 $\pm$ 129,6	-1,0704 $\pm$ 0,2139	0,993	293,5	[12]	1,787
<i>n</i> -PrAMSA	11708 $\pm$ 4983	67,2 $\pm$ 32,9	0,1198 $\pm$ 0,0543	0,968	312,7		1,708
<i>n</i> -BuAMSA	21667 $\pm$ 3327	133,9 $\pm$ 21,9	0,2316 $\pm$ 0,0363	0,977	305,9		1,750
<i>t</i> -BuAMSA	-325980 $\pm$ 1325	-2195,9 $\pm$ 8,8	-3,6633 $\pm$ 0,0144	0,999	298,3	[12]	1,658
<i>n</i> -HrAMSA	-11577 $\pm$ 1973	-95,3 $\pm$ 13,2	-0,1597 $\pm$ 0,2155	0,969	269,2		1,749
BzAMSA	-235500 $\pm$ 980	-1606,5 $\pm$ 6,5	-2,7093 $\pm$ 0,0110	0,999	294,8	[12]	1,675

С возрастанием температуры значения ΔH и ΔS диссоциации *n*-PrAMSA и *n*-BuAMSA понижаются, как и в случае AMSA [12], а *n*-HrAMSA – наоборот, повышаются, подобно MeAMSA, HEAMSA, *t*-BuAMSA и BzAMSA [12]. Причем для *n*-PrAMSA и *n*-BuAMSA при $T < T_{\text{экстр.}}$ реакция (1) является эндотермической, а при $T > T_{\text{экстр.}}$ – экзотермической. Кроме того, коэффициенты уравнения (10) для AMSA [12], *n*-PrAMSA и *n*-BuAMSA имеют положительные значения, а для других кислот – отрицательные (табл. 3). Величина угла наклона $\Delta S(T)$ – зависимости соответственно уравнению (13) является прямо пропорциональной коэффициенту C_i .

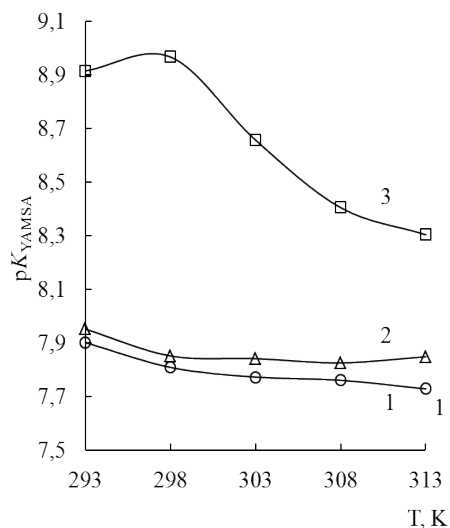


Рис. 5. Температурные зависимости pK_{Y-AMSA} аминотансульфокислот в изоэлектрической точке при $\mu = 4,94 \cdot 10^{-4}$ М. YAMSA: *n*-PrAMSA – 1, *n*-BuAMSA – 2; *n*-HpAMSA – 3.

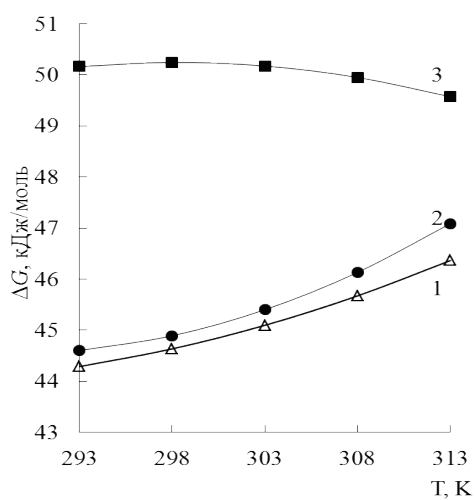


Рис. 6. Температурные зависимости энергии Гиббса диссоциации Y-AMSA в изоэлектрической точке при $\mu = 4,94 \cdot 10^{-3}$ М. YAMSA: *n*-PrAMSA – 1, *n*-BuAMSA – 2; *n*-HpAMSA – 3.

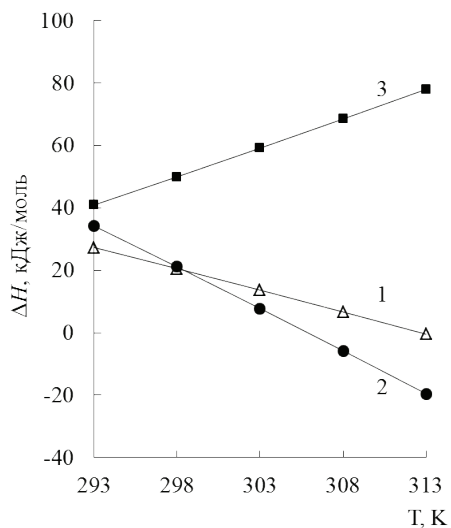


Рис. 7. Температурные зависимости энтальпии диссоциации Y-AMSA в изоэлектрической точке при $\mu = 4,94 \cdot 10^{-3}$ М. YAMSA: *n*-PrAMSA – 1, *n*-BuAMSA – 2; *n*-HpAMSA – 3.

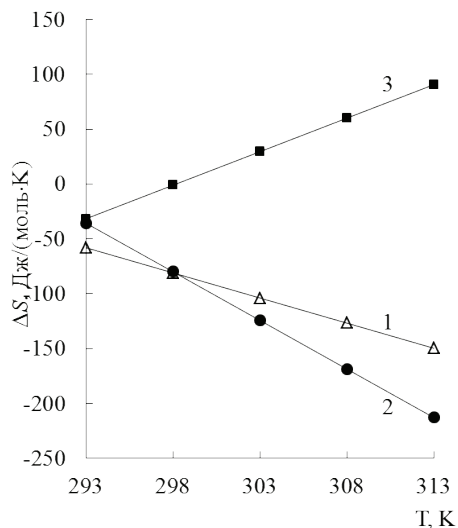


Рис. 8. Температурные зависимости энтропии диссоциации Y-AMSA в изоэлектрической точке при $\mu = 4,94 \cdot 10^{-3}$ М. YAMSA: *n*-PrAMSA – 1, *n*-BuAMSA – 2; *n*-HpAMSA – 3.

В данной работе использованы результаты эксперимента, в котором для создания ионной силы дополнительно фоновые электролиты не вводились, подобно [5, 10–12, 16]; для расчетов значения pK_a на нулевую ионную силу не экстраполировались, (в отличие от [22, 24–26]) использовались значения pK_a в изоэлектрической точке при постоянной μ . Очевидно, в связи с этим абсолютные значения энтальпии и энтропии (рис. 7, 8) в десятки раз больше абсолютных значений энтальпий и энтропии для других аминокансульфокислот, приведенных в [21, 24–26].

Как и для многих физико-химических процессов [12, 16, 19, 27], в случае диссоциации изученных в данной работе аминокансульфокислот наблюдается энтальпийно-энтропическая компенсация, которая выражается уравнением (18), параметры которого приведены в табл. 4.

$$\Delta H = \alpha_i + T_{izo} \cdot \Delta S \quad (18)$$

Таблица 4

Значения параметров уравнения (17)

YAMSA	$\alpha_i \pm \Delta\alpha_i$, кДж/моль	$T_{izo} \pm \Delta T_{izo}$, К	r^2	Л-ра
AMSA	$51,85 \pm 0,30$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	[12]
MeAMSA	$56,44 \pm 0,47$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	[12]
HEAMSA	$53,37 \pm 0,61$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	[12]
<i>n</i> -PrAMSA	$45,00 \pm 1,24$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	
<i>n</i> -BuAMSA	$45,18 \pm 1,83$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	
<i>t</i> -BuAMSA	$61,97 \pm 0,19$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	[12]
<i>n</i> -HpAMSA	$50,33 \pm 1,83$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	
BzAMSA	$51,05 \pm 1,70$	$303,0 \pm 1,7$	0,999	[12]

Согласно полученным данным (табл. 4) «изотермодинамическая температура» (T_{izo}) для изученных нами аминокансульфокислот равна 303 К с высоким коэффициентом корреляции ($r^2 = 0,999$). Свободный член (α_i) в уравнении (18) колеблется в пределах $45,0 \div 62,0$ кДж/моль.

Таким образом, определены температурные зависимости констант ионизации *N*-*n*-пропил, *N*-*n*-бутил и *N*-*n*-гептил производных AMSA, границы pH буферного действия их водных растворов, а также рассчитаны значения их липофильности. Переход от *n*-BuAMSA к *n*-HpAMSA приводит к изменению знака температурных зависимостей ΔH и ΔS диссоциации в изоэлектрической точке на противоположный. Полученные в данной работе результаты в последующем могут быть использованы для прогнозирования физико-химических свойств и фармакологической активности исследованных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dolan J.W. Back to Basics: The Role of pH in Retention and Selectivity // LCGC Europe. – 2017. – Vol. 35, N 1. – P. 30–33.
2. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. Т. 2. – М.: Медицина, 1989. – 432 с.
3. Manallack D.T. The pK_a Distribution of Drugs: Application to Drug Discovery // Perspect Medicin Chem. – 2007. – Vol. 1. – P. 25–38. <https://doi.org/10.1177/1177391X0700100003>
4. Ferreira C.M.H., Pinto I.S.S., Soares E.V., Soares H.M.V.M. (Un)suitability of the use of pH buffers in biological, biochemical and environmental studies and their interaction with metal ions – a review. // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5, N 39. – P. 30989 – 31003. <http://dx.doi.org/10.1039/c4ra15453c>
5. Хома Р.Е., Осадчий Л.Т., Дубовский Р.М. Аминотансульфокислота и ее N-производные – компоненты буферных растворов Н. Гуда. // Вісник ОНУ. Хімія. – 2015. Т. 20, № 3. – С. 66-75. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.3\(55\).54005](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.3(55).54005)
6. Grygorenko O.O., Biitseva A.V., Zherish S. Amino sulfonic acids, peptidosulfonamides and other related compounds. // Tetrahedron. 2018. – Vol. 74, N 13. – P. 1355-1421. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2018.01.033>
7. Badeev Yu.V., Korobkova V.D., Ivanov V.B., Pozdeev O.K., Gil'manova G.Kh., Batyeva E.S., Andreev S.V. Aminoalkanesulfonic acids and derivatives: Synthesis and antiviral activity. // Pharm. Chem. J. – 1991. – Vol. 25, N 4. – P. 272-274. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00772113>
8. Gryaznov P.I., Kataeva O.N., Naumova O.E., Musin R.Z., Al'fonsov V.A. Reaction of β -iminoalcohols with sulfur dioxide. Synthesis of $(\pm)$ -(2-hydroxyalkylamino)phenyl(isopropyl)-methanesulfonic acids. // Russ. J. Gen. Chem. – 2010. – Vol. 80, N 4. – P. 761-764. <http://dx.doi.org/10.1134/s1070363210040134>
9. Хома Р.Е., Эннан А.А., Гридина Т.Л., Федчук А.С., Лозицкий В.П., Годован В.В., Антоненко П.Б., Трокай И.И., Гельмбольдт В.О. Синтез, структуры, физико-химические характеристики и биологическая активность аминотансульфокислот. Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи». Харків, 13-16 вересня 2016. – Т. 1. – С. 54-55.
10. Хома Р.Е. Электрохимические свойства системы аминотансульфокислота – вода. // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 89-95. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.3\(47\).31179](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.3(47).31179)
11. Хома Р.Е. Электрохимические свойства N-производных аминотансульфокислоты. // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 63-68. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.4\(48\).37890](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.4(48).37890)
12. Хома Р.Е. Термодинамика диссоциации аминотансульфокислоты и ее N-замещенных производных в водных растворах при 293 – 313 К. // Журн. физич. химии. – 2017. – Т. 91, № 1. – С. 79-82. <http://dx.doi.org/10.1134/S0036024417010125>
13. Хома Р.Е., Гельмбольдт В.О., Шишкин О.В., Баумер В.Н., Короева Л.В. Метод синтеза, кристаллическая структура и спектральные характеристики N-(гидроксизетил)аминотансульфокислоты // Журн. общ. химии. – 2013. – Т. 83, № 5. – С. 834-836. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070363213050149>
14. Хома Р.Е., Гельмбольдт В.О., Эннан А.А., Баумер В.Н., Пузан А.Н. Метод синтеза, кристаллическая структура и спектральные характеристики N-(трет-бутил)аминотансульфокислоты // Журн. общей химии. – 2015. – Т. 85, № 10. – С. 1650-1652. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070363215100102>
15. URL: <http://hypercube.com> (дата обращения 06.12.2018)
16. Хома Р.С., Чеботарев А.Н., Будько Л.С., Осадчий Л.Т. Буферні розчини на основі гліцину. // Вісник ОНУ. Хімія. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 109-122. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2018.1\(65\).124551](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2018.1(65).124551)
17. Urbansky E.T., Schock M.R. Understanding, Deriving, and Computing Buffer Capacity. // J. Chem. Educ. – 2000. – Vol. 77, N 12. – P. 1640-1644. <http://dx.doi.org/10.1021/ed077p1640>
18. Christensen J.J., Izatt R.M., Wrathall D.P., Hansen L.D. Thermodynamics of proton ionization in dilute aqueous solution. Part XI. pK , ΔH° , and ΔS° values for proton ionization from protonated amines at 25°. // J. Chem. Soc. – 1969. – Vol A0, N 0. – P. 1212-1223. <http://dx.doi.org/10.1039/j19690001212>
19. Хома Р.Е., Эннан А.А.-А., Чеботарев А.Н., Водзинский С.В., Маянская А.О. Термодинамика диссоциации этаноламонийных катионов в водных растворах. // Вісник ОНУ. Хімія. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 6-19. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1\(61\).94707](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1(61).94707)
20. Sangster J. Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry. // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 1989. – Vol. 18, N 3. – P. 1111-1229. <http://dx.doi.org/10.1063/1.555833>
21. Roy R.N., Robinson R.A., Bates R.G. Thermodynamics of the two dissociation steps of N-tris(hydroxymethyl) methylglycine (Tricine) in water from 5 to 50°. // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95, N 25. – P. 8231-8235. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00806a004>
22. Hunter K.A. Acid-base Chemistry of Aquatic Systems. Dunedin, 1998. – P. 51-52.
23. Верещагин А.Н. Индуктивный эффект. Константы заместителей для корреляционного анализа. М.: Наука, 1988. – 108 с.

24. Goldberg R.N., Kishore N., Lennen R.M. Thermodynamic Quantities for the Ionization Reactions of Buffers. // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 2002. – Vol. 31, N 2. – P. 231-370. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1416902>
25. Roy R.N., Roy L.N., Hundley K.E., Wehmeyer T.R., Tebbe L.S. Thermodynamics of the Second Dissociation Constants (pK_2) of Piperazine-N,N'-bis-2-hydroxypropanesulfonic Acid (POPSO Sesquisodium Salt) and Associated Thermodynamic Functions from (278.15 to 328.15) K. // J. Biophys. Chem. – 2014. – Vol. 5, N 4. – P. 143-151. <http://dx.doi.org/10.4236/jbpc.2014.54016>
26. Khali M.M., Mahmoud R.K., Babiker S.E. Thermodynamic Study of the Second-Stage Dissociation of 2-Aminoethanesulfonic Acid (Taurine) in Water at Different Ionic Strength and in Dioxane-Water Media. // J. Chem. Sci. Techn. – 2014. – Vol. 3, N 2. – P. 49-57. <http://dx.doi.org/10.1002/adich.200490119>
27. Ryde U. A fundamental view of enthalpy-entropy compensation // Med. Chem. Comm. – 2014. – Vol. 5, N 9. – P. 1324-1336. <https://doi.org/10.1039/C4MD00057A>

Стаття надійшла до редакції 25.12.2018

Р. Є. Хома^{1,2}, О. М. Чеботарьов¹, Л. Т. Осадчий²,
С. В. Водзінський^{1,2}, С. В. Топоров¹

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082

²Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини,
МОН України та НАН України, вул. Преображенська, 3, Одеса, 65082
e-mail: rek@onu.edu.ua

КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ N-*n*-ПРОПІЛ, N-*n*-БУТИЛ ТА N-*n*-ГЕПТИЛ ПОХІДНИХ АМІНОМЕТАНСУЛЬФОКИСЛОТИ

Здійснено рН-метричне дослідження кислотно-основних властивостей N-*n*-пропіл (*n*-PrAMSA), N-*n*-бутил (*n*-BuAMSA) та N-*n*-гептил (*n*-HpAMSA) похідних амінометансульфокислоти (YAMSA) у водних розчинах в області 293 – 313 К. Розраховано іон-молекулярний склад систем $YNH_2CH_2SO_2O^- - YNHCH_2SO_2O^- - H_2O$, концентраційні константи дисоціації за другим ступенем *n*-PrAMSA, *n*-BuAMSA і *n*-HpAMSA (в ізоелектричній точці при іонній силі $4,94 \cdot 10^{-4}$ М) та визначені температурні залежності ΔG , ΔH та ΔS в інтервали температур 293 – 313 К. Показано, що зазначені YAMSA у водних розчинах існують при співвідношенні $C_{NaOH}/Q_{YAMSA} < 0,5$ переважно у вигляді цвितтер-іонів; вміст аніонів $YNHCH_2SO_2O^-$ прямо пропорційний співвідношенню C_{NaOH}/Q_{YAMSA} .

Методом QSAR оцінена ліпофільність зазначених кислот. Виявлено кореляції між результатами експериментів і даних квантово-хімічних розрахунків. У випадку амінів, для котрих емпірична функція, що поєднує їхні основність та ліпофільність ($pK_a + \lg P_{ow}$) $\leq 11,08$, з підвищенням їхнього pK_a сила відповідних їм кислот (pK_{YAMSA}) знижується. Визначено межі рН буферної дії їхніх водних розчинів при 298 К; показано, що за допомогою *n*-PrAMSA, *n*-BuAMSA і *n*-HpAMSA можна підтримувати кислотність середовища в області фізіологічних значень рН ($6,8 \div 7,8$).

Показано, що посилення електроакцепторних властивостей N-замісника призводить до зниження впливу температури на значення термодинамічних функцій дисоціації амінометансульфокислот, синтезованих з амінів, для котрих $pK_a + \lg P_{ow} \leq 11,08$.

Із зростанням температури значення ΔH і ΔS дисоціації *n*-PrAMSA та *n*-BuAMSA знижуються, а *n*-HpAMSA – навпаки, підвищуються, причому для *n*-PrAMSA та *n*-BuAMSA при $T < T_{екстр.}$ реакція є ендотермічною, а при $T > T_{екстр.}$ – екзотермічною. Для процесу дисоціації досліджених кислот відзначена ентальпійно-ентропійна компенсація з «ізотермодинамічною температурою» 303 К.

Ключові слова: амінометансульфокислоти, буферні розчини, термодинаміка іонізації, ліпофільність.

R. E. Khoma^{1,2}, A. N. Chebotaryov¹, L. T. Osadchiy²,

S. V. Vodzinskiy^{1,2}, S. V. Toporov¹

¹Odessa I.I. Mechnikov National University, Dvoryanskaya str., 2, Odessa, 65082, Ukraine

²Physico-Chemical Institute of Environment and Human Protection,

Preobrazhenskaya str., 3, Odessa, 65082, Ukraine

rek@onu.edu.ua

ACID-BASE PROPERTIES OF AMINOMETHANESULPHONIC ACID N-*n*-PROPYL, N-*n*-BUTYL AND N-*n*-HEPTYL DERIVATIVES

Acid-base properties of aminomethanesulfonic acid N-*n*-propyl (*n*-PrAMSA), N-*n*-butyl (*n*-BuAMSA) and N-*n*-heptyl (*n*-HpAMSA) derivatives (YAMSA) in aqueous solutions at 293 – 313 K were investigated by pH measurements. The ion-molecular composition of the

$\text{YNH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^- - \text{YNHCH}_2\text{SO}_2\text{O}^- - \text{H}_2\text{O}$ systems, dissociation concentration constants of the second dissociation step for *n*-PrAMSA, *n*-BuAMSA and *n*-HpAMSA (at the isoelectric point where the ionic strength is $4,94 \cdot 10^{-4}$ M) were calculated and temperature dependences of the ΔG , ΔH , and ΔS were determined at 293–313 K. It was shown the indicated YAMSA in aqueous solutions to exist at a ratio $C_{\text{NaOH}}/Q_{\text{YAMSA}} < 0,5$, mainly in the zwitter ions form; the content of anions $\text{YNHCH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$ was directly proportional to the ratio $C_{\text{NaOH}}/Q_{\text{YAMSA}}$.

The indicated acids lipophilicity was evaluated by the QSAR method. The correlations between experimental results and quantum-chemical calculations data were revealed. In the case of amines, for which the empirical function combining their basicity and lipophilicity ($\text{p}K_a + \lg P_{\text{ow}}$) was less than 11,08, with the increase in their $\text{p}K_a$, the strength of the corresponding acids ($\text{p}K_{\text{YAMSA}}$) decreased. The buffer action pH limits of their aqueous solutions at 298 K were determined; it was shown that using *n*-PrAMSA, *n*-BuAMSA and *n*-HpAMSA can maintain the acidity of the medium in the range of physiological pH values ($6,8 \div 7,8$).

It is shown the enhancement of the electron-acceptor properties of the N-substituent to lead to a decrease of the temperature influence on the dissociation thermodynamic functions values of aminomethanesulfonic acids synthesized from amines, for which $\text{p}K_a + \lg P_{\text{ow}} \leq 11,08$.

With increasing of temperature, the ΔH and ΔS values of *n*-PrAMSA and *n*-BuAMSA dissociation decreased, and *n*-HpAMSA – on the contrary, increased, and for *n*-PrAMSA and *n*-BuAMSA at $T < T_{\text{extr}}$ the reaction was endothermic, and at $T > T_{\text{extr}}$ – exothermic. For the dissociation process of investigated acids, enthalpy-entropic compensation was noted with the «isothermodynamic temperature» 303 K.

Keywords: aminomethanesulphonic acids, buffer solutions, ionization thermodynamic, lipophilicity.

REFERENCES

1. Dolan J.W. *Back to Basics: The Role of pH in Retention and Selectivity*. LCGC Europe, 2017, vol. 35, no 1, pp. 30–33.
2. Al'bert A. *Izbitatel'naja toksichnost'*. *Fiziko-himicheskie osnovy terapii*. vol. 2, Medicine, Moscow, 1989, 432 p. (in Russian)
3. Manallack D.T. *The $\text{p}K_a$ Distribution of Drugs: Application to Drug Discovery*. *Perspect Medicin Chem.*, 2007, vol. 1, pp. 25–38. <https://doi.org/10.1177/1177391X0700100003>
4. Ferreira C.M.H., Pinto I.S.S., Soares E.V., Soares H.M.V.M. (Un)suitability of the use of pH buffers in biological, biochemical and environmental studies and their interaction with metal ions – a review. *RSC Adv.*, 2015, vol. 5, no 39, pp. 30989 – 31003. <http://dx.doi.org/10.1039/c4ra15453c>
5. Khoma R.E., Osadchiy L.T., Dlubovsriy R.M. *Aminomethanesulphonic Acids And Its N-Derivatives are Components of N. Goods Buffers*. *Visn. Odes. nac. univ. Him.*, 2015, vol. 20, no 3, pp. 66-75. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.3\(55\).54005](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.3(55).54005) (in Russian)

6. Grygorenko O.O., Biitseva A.V., Zhersh S. *Amino sulfonic acids, peptidosulfonamides and other related compounds*. Tetrahedron., 2018, vol. 74, no 13, pp. 1355-1421. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2018.01.033>
7. Badeev Yu.V., Korobkova V.D., Ivanov V.B., Pozdeev O.K., Gil'manova G.Kh., Batyeva É.S., Andreev S.V. *Aminoalkanesulfonic acids and derivatives: Synthesis and antiviral activity*. Pharm. Chem. J., 1991, vol. 25, no 4, pp. 272-274. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00772113>
8. Gryaznov P.I., Kataeva O.N., Naumova O.E., Musin R.Z., Al'fonsov V.A. *Reaction of β -iminoalcohols with sulfur dioxide. Synthesis of $(\pm)$ -(2-hydroxyalkylamino)phenyl(isopropyl)-methanesulfonic acids*. Russ. J. Gen. Chem., 2010, vol. 80, no 4, pp. 761-764. <http://dx.doi.org/10.1134/s1070363210040134>
9. Khoma R.E., Ennan A.A., Gridina T.L., Fedchuk A.S., Lozitskiy V.P., Godovan V.V., Antonenkko P.B., Trokay I.I., Gel'mol'dt V.O. *Synthesis, structures, physico-chemical characteristics and biological activity of aminomethanesulfonic acids*. Materials of the VIII National Congress of Pharmacists «Pharmacy of the 21st Century: Trends and Prospects». Kharkiv, 13-16 September 2016. – vol. 1, pp. 54-55. (in Russian)
10. Khoma R.E. *Electrochemical Properties of Aminomethanesulphonic Acid – Water System*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2013, vol. 18, no 3, pp. 89-95. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.3\(47\).31179](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.3(47).31179) (in Russian)
11. Khoma R.E. *Electrochemical Properties of Aminomethanesulphonic Acids N-Derivatives*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2013, vol. 18, no 4, pp. 63-68. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.4\(48\).37890](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.4(48).37890) (in Russian)
12. Khoma R.E. *Thermodynamics of the dissociation of aminomethanesulfonic acid and its N-substituent derivatives at 293-313 K*. Russ. J. Phys. Chem., 2017, vol. 91, no 1, pp. 76-79. <https://doi.org/10.1134/S0036024417010125>
13. Khoma R.E., Gel'mbol'dt V.O., Shishkin O.V., Baumer V.N., Koroeva L.V. *Synthesis, crystal structure, and spectral characteristics of N-(Hydroxyethyl)aminomethanesulfonic acid*. Russ. J. Gen. Chem., 2013, vol. 83, no 5, pp. 969-971. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070363213050149>
14. Khoma R.E., Gel'mbol'dt V.O., Ennan A.A., Baumer V.N., Puzan A.N. *Synthesis, Crystal Structure, and Spectral Characteristics of N-(Tert-butyl)aminomethanesulfonic Acid*. Russ. J. Gen. Chem., 2015, vol. 85, no 10, pp. 2282-2284. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070363215100102>
15. URL: <http://hypercube.com> (date of the application 06.12.2018)
16. Khoma R.E., Chebotaryov A.N., Bud'ko L.S., Osadchiy L.T. *Buffer solutions based on glycine*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2018, vol. 23, no 1, pp. 109-122. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2018.1\(65\).124551](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2018.1(65).124551) (in Ukrainian)
17. Urbansky E.T., Schock M.R. *Understanding, Deriving, and Computing Buffer Capacity*. J. Chem. Educ., 2000, vol. 77, no 12, pp. 1640-1644. <http://dx.doi.org/10.1021/ed077p1640>
18. Christensen J.J., Izatt R.M., Wrathall D.P., Hansen L.D. *Thermodynamics of proton ionization in dilute aqueous solution. Part XI. pK , ΔH° , and ΔS° values for proton ionization from protonated amines at 25°*. J. Chem. Soc., 1969, vol. A0, no 0, pp. 1212-1223. <http://dx.doi.org/10.1039/j19690001212>
19. Khoma R.E., Ennan A.A.-A., Chebotaryov A.N., Vodzinskii S.V., Mayans'kaya A.O. *Thermodynamics of ethanolammonium cationes dissociation in aqueous solutions*. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2017, vol. 22, no 1, pp. 6-19. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1\(61\).94707](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1(61).94707) (in Russian)
20. Sangster J. *Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry*. J. Phys. Chem. Ref. Data., 1989, vol. 18, no 3, pp. 1111-1229. <http://dx.doi.org/10.1063/1.555833>
21. Roy R.N., Robinson R.A., Bates R.G. *Thermodynamics of the two dissociation steps of N-tris(hydroxymethyl)methylglycine (Tricine) in water from 5 to 50°*. J. Am. Chem. Soc., 1973, vol. 95, no 25, pp. 8231-8235. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00806a004>
22. Hunter K.A. *Acid-base Chemistry of Aquatic Systems*. Dunedin, 1998, pp. 51-52.
23. Vereshchagin A.N. *Inductive Effect. Constants of Substituents for Correlation Analysis*. Nauka, Moscow, 1988, 108 p. (in Russian)
24. Goldberg R.N., Kishore N., Lennen R.M. *Thermodynamic Quantities for the Ionization Reactions of Buffers*. J. Phys. Chem. Ref. Data., 2002, vol. 31, no 2, pp. 231-370. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1416902>
25. Roy R.N., Roy L.N., Hundley K.E., Wehmeyer T.R., Tebbe L.S. *Thermodynamics of the Second Dissociation Constants (pK_2) of Piperazine-N,N'-bis-2-hydroxypropanesulfonic Acid (POPSO Sesquisodium Salt) and Associated Thermodynamic Functions from (278.15 to 328.15) K*. J. Biophys. Chem., 2014, vol. 5, no 4, pp. 143-151. <http://dx.doi.org/10.4236/jbpc.2014.54016>
26. Khali M.M., Mahmoud R.K., Babiker S.E. *Thermodynamic Study of the Second-Stage Dissociation of 2-Aminoethanesulfonic Acid (Taurine) in Water at Different Ionic Strength and in Dioxane-Water Media*. J. Chem. Sci. Techn., 2014, vol. 3, no 2, pp. 49-57. <http://dx.doi.org/10.1002/adic.200490119>
27. Ryde U. *A fundamental view of enthalpy-entropy compensation*. Med. Chem. Comm., 2014, vol. 5, no 9, pp. 1324-1336. <https://doi.org/10.1039/C4MD00057A>