Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Хімічний факультет
Кафедра аналітичної хімії

Дипломна робота

бакалавра

на тему: **«Термодинаміка дисоціації N-алкілованих похідних амінометансульфонової кислоти»**

«Thermodynamics of the dissociation of N-alkylated aminomethanesulfonic acids derivatives»

Виконала: студентка денної форми навчання
напряму підготовки 6.040101 Хімія
Рой Олена Леонідівна

Керівник: к. х. н., доц. Хома Р. Є. _____
(підпис)

Рецензент: к. х. н., доц. Топоров С. В.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 11 від 8 червня 2017 р.

Завідувач кафедри
_____ к. х. н., доц. Чеботарьов О. М.
(підпис)

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № 1
протокол № 19 від «13» червня 2017 р.
Оцінка добре / С / 80
(за національною шкалою, за шкалою ECTS,бал)

Голова екзаменаційної комісії
_____ д. х. н., проф. Іщков Ю.В.
(підпис)

Одеса – 2017

Реферат

Дипломна робота виконана на кафедрі аналітичної хімії Одеського національного університету імені І.І. Мечникова і присвячена дослідженню кислотно-основних характеристик та антиоксидантної активності N-алкілованих похідних амінометансульфокислоти. Робота є частиною та логічним продовженням наукових досліджень, що проводяться за важливішою тематикою кафедри "Обґрунтування вибору методів концентрування, розділення та визначення мікрокількостей речовин з близькими фізико-хімічними властивостями" та є частиною проведених в Фізико-хімічному інституті захисту навколишнього середовища і людини (ФХІЗОСІЧ) МОН і НАН України систематичних досліджень з уловлювання та утилізації кислих газів. Робота виконана в рамках договору про науково-технічне співробітництво між ОНУ імені І.І. Мечникова і ФХІЗОСІЧ у відділі № 3 інституту "Теоретичні основи уловлювання та утилізації кислих газів".

Мета роботи: встановлення термодинамічних функцій дисоціації N-алкілованих похідних амінометансульфокислоти (AMSA) та границі pH буферної дії їх водних розчинів.

Здійснено синтез та ідентифікацію методами елементного аналізу, РСА, ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії нових N-пропіл, N-бутил і N-гептил похідних AMSA. Розраховані термодинамічні параметри (ΔG, ΔH і ΔS) дисоціації N-похідних AMSA. Відмічена ентальпійно-ентропійна компенсація. Визначена антиоксидантна активність AMSA та її N-алкілованих похідних.

Можлива область застосування: хімічний аналіз, мікробіологічні та біохімічні дослідження, фармація.

Ключові слова: амінометансульфокислоти, водні розчини, термодинаміка дисоціації, ентальпійного-ентропійна компенсація.

Кваліфікаційна робота складається з: 43 стор. машинописного тексту, 13 рис., 53 використаних джерел літератури.

ЗМІСТ

ВСТУП

Актуальність теми. Амінометансульфокислота (AMSA) і її N-алкільовані похідні є важливим в прикладному відношенні класом сірковмісних органічних сполук [1]. Інтерес до вказаної групи сполук продиктований їх специфічними фізико-хімічними властивостями (зокрема, значення pK_a цих кислот знаходяться в області фізіологічних pH (6,8 – 7,8) і широким спектром біологічної активності. Зокрема, в медичної практиці використовується 2-аміноетансульфокислота (таурин) при дистрофічних порушеннях сітківки і травматичних ураженнях тканин ока, для стимуляції відновних процесів при травмах рогівки; як метаболічний засіб для поліпшення стану хворих з хронічною серцевою недостатністю [2]. Таурин також є компонентом різних біологічно активних добавок (БАД) до їжі. Аміноалкансульфокислоти знаходять застосування як компоненти буферних розчинів Н. Гуда [3-6] і активно вивчаються як потенційні лікарські препарати з противірусним, антиміотичним, цитостатичним, бактерицидним ефектом [7, 8]. Раніше співробітниками кафедри аналітичної хімії ОНУ імені І.І. Мечникова встановлені значення pK_a, температурні залежності термодинамічних функцій дисоціації амінометансульфокислот (AMSA та її N-метил, N-гідроксиетил, N-*трет*-бутил, N-бензил та N-феніл похідних), межі pH буферної дії та проведена оцінка буферної ємності розчинів при 293 - 313 К [9 - 11].

Тому встановлення термодинамічних функцій дисоціації нових аміносульфокислот та антиоксидантної активності представників похідних AMSA та є, безумовно, актуальним завданням.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи було встановлення термодинамічних функцій дисоціації N-алкілованих похідних AMSA та границі pH буферної дії їх водних розчинів. Для реалізації вказаної мети було необхідно вирішити наступні завдання:

- здійснити синтез AMSA та її N-алкілованих похідних;

- ідентифікувати отримані сполуки із залученням спектральних методів;
- оцінити антиоксидантну активність синтезованих сполук;
- експериментально визначити термодинамічні функції дисоціації N-пропіл, N-бутил, N-гептил похідних AMSA;
- встановити межі pH буферної дії та зробити оцінку буферної ємності розчинів при 293 - 313 К.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані AMSA і низка її N-похідних, для яких вперше досліджені антиоксидантні властивості; вперше для N-пропіл, N-бутил, N-гептил похідних AMSA визначено термодинамічні функції дисоціації в ізоелектричній точці.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані в роботі дані можуть бути використані при пошуку нових компонентів буферних розчинів Н. Гуда, противірусних та антимікробних агентів з низькою токсичністю на основі похідних AMSA.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано нові N-пропіл, N-бутил і N-гептил похідні AMSA, які ідентифіковані методами елементного аналізу, РСА, ІЧ-спектроскопії та масспектрометрії.
2. Визначено температурні залежності термодинамічних функцій дисоціації AMSA та її N-похідних, межі pH буферної дії їх водних розчинів.
3. Зона ефективної буферної дії розчинів N-пропіл, N-бутил та N-гептил похідних AMSA дозволяють підтримувати кислотність середовища, сумісну з життям.
4. Виявлено негативний вплив залежностей $\Delta H(T)$ та $\Delta S(T)$ на $\Delta G(T)$-залежність, яка частково послаблюється за рахунок ентальпійно-ентропійної компенсації. Найменшим значенням $\Delta pH/\Delta T$ володіє N-бутил похідна AMSA.
5. Амінометансульфокислота та її N-алкіловані похідні посилюють антиоксидантну активність кверцетину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Общая органическая химия. / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. – М.: Химия, 1983. – Т.5. – 720 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2012. – С. 662.
3. Hydrogen ion buffers for bifological research / N.E.Good, G.D.Winget, W. Winter et al. // Biochemistry. – 1966. – V. 5, № 2. – P. 467–477.
4. Good N.E.Hydrogen ion buffers / N.E.Good, S.Izawa // Methods Enzymol. – 1972. – V. 24. – P. 53–68.
5. Comparison of zwitterionic N-alkylaminomethanesulfonic acids to related compounds in the Good buffer series / R.D. Long, Jr.N.P. Hilliard, S.A. Chhatre et al. // Beilstein J. Org. Chem. – 2010. – V. 6, № 31. DOI: 10.3762/bjoc.6.3
6. (Un)suitability of the use of pH buffers in biological, biochemical and environmental studies and their interaction with metal ions – a review / C.M.H. Ferreira, I.S.S. Pinto, E.V. Soares et al. // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 30989–31003. DOI: 10.1039/c4ra15453c
7. Reaction of β-iminoalcohols with sulfur dioxide. Synthesis of (±)-(2-hydroxyalkylamino)phenyl(isopropyl)-methanesulfonic acids / P.I. Gryaznov, O.N. Kataeva , O.E. Naumova et al. // Russ. J. Gen. Chem. – 2010. – V. 80, N 4. – P. 761-764. DOI: 10.1134/s1070363210040134
8. Aminoalkanesulfonic acids and derivatives: Synthesis and antiviral activity / Yu.V.Badeev, V.D. Korobkova, V.B. Ivanov et al. // Pharm. Chem. J. – 1991. – V. 25, №4. – P. 272-274.
9. Хома Р.Е. Электрохимические свойства аминометансульфокислоты / Р.Е. Хома // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 89-95. DOI: 10.18524/2304-0947.2013.3(47).31179

10. Хома Р.Е. Электрохимические свойства N-производных аминометансульфокислоты / Р.Е. Хома // Вісник ОНУ. Хімія – 2013. – Т. 18, № 4. – С.63-68. DOI: 10.18524/2304-0947.2013.4(48).37890
11. Хома Р.Е. Аминометансульфокислота и ее N-производные – компоненты буферных растворов Н. Гуда / Р.Е. Хома, Л.Т. Осадчий, Р.М. Длубовский // Вісник ОНУ. Хімія – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 66-75. DOI: 10.18524/2304-0947.2015.3(55).54005
12. Хома Р.Е. Термодинамика диссоциации аминометансульфокислоты и ее N-замещенных производных в водных растворах при 293 – 313 K / Р.Е. Хома // Журн. физич. химии. – 2017. – Т. 91. – С. 79-82. DOI: 10.1134/S0036024417010125
13. Raschig F. Die Konstitution der Aldehyd- und Keton-Bisulfite / F. Raschig, W. Prahl // Justus Liebigs Annalen der Chemie.– 1976.– Bd. 448, №1.– S. 265–312.
14. Патент на корисну модель 59830 Україна, МПК C07C 309/00, 309/15. Спосіб одержання амінометансульфонової кислоти / Хома Р.Е., Шестака А.А., Короєва Л.В., Эннан А.А., Гельмбольдт В.О. – Заявл. 15.11.2010; Опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9, 2011.
15. Патент на корисну модель 75340 Україна, МПК C07C 309/00,C07C 309/15. Спосіб одержання N-похідних амінометансульфонової кислоти / Хома Р.Е., Эннан А.А., Короєва Л.В., Лаврека О.О., Гельмбольдт В.О. – Заявл. 29.05.2012; Опубл. 26.11.2012, Бюл. № 22, 2012.
16. Особенности взаимодействия в системе оксид серы(IV) – гексаметилентетрамин – вода. Первый пример идентификации продукта со связью сера–углерод / Р.Е. Хома, А.А. Шестака, О.В. Шишкин и др. // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81, № 3. – С. 525-526. DOI: 10.1134/s1070363211030352
17. Метод синтеза, кристаллическая структура и спектральные характеристики *N*-(гидроксиэтил)аминометансульфокислоты / Р.Е. Хома, В.О. Гельмбольдт, О.В. Шишкин и др. // Журн. общ. химии. – 2013. – Т. 83, №5. – С. 834–836. DOI: 10.1134/s1070363213050149

18. Синтез, кристаллическая структура и спектральные характеристики *N*-(*трет*-бутил)аминометансульфокислоты / Р.Е. Хома, В.О. Гельмбольдт, А.А. Эннан и др. // Журн. общ. химии. – 2015. – Т. 85, №10. – С.1650–1652. DOI: 10.1134/s1070363215100102
19. Steed J.W. Supramolecular chemistry / J.W. Steed, J.L. Atwood. – 2nd ed. – Wiley, 2009. – P. 988-989. DOI: 10.1002/9780470740880
20. Benoit R.L. Solvent effect on the solution, ionization, and structure of aminosulfonic acid / R.L. Benoit, D. Boulet, M. Frechette // Can. J. Chem. – 1988. – V.66. – P. 3038-3043.
21. Enthalpies of solution of some aromatic sulphonic acids and of some aminosulphonic acids / J. Bickerton, J.I. MacNab, H.A. Skinner, G. Pilcher // Thermochimica Acta. – 1993. – № 222. – P. 69–77.
22. Гороновский И.Т. Краткий справочник химика / И.Т. Гороновский, Ю.П. Назаренко, Е.Ф. Некряч. – К.: Наукова думка, 1974. – 991 с.
23. El-Harakany A.A. Dissociation constants and related thermodynamic quantities of the protonated acid form of *tris*-(hydroxymethyl)-aminomethane in mixtures of 2-methoxyethanol and water at different temperatures/ A.A. El-Harakany, F.M. Abdel Halima, A.O. Barakat // J. Electroanal. Chem. – 1984. – V. 162, N 1-2. – P. 285–305.
24. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сержант. – М.: Химия. - 1964. – 181 с.
25. Государственный реестр лекарственных средств. Том II. Часть 2. Типовые клинико-фармакологические статьи. – М.: Изд-во «Медицинский совет», 2009.
26. Анциферов М.Б. Роль таурина и его дефицита в организме человека и животных / М.Б. Анциферов // Фарматека. – 2012. – № 16. – С. 60.
27. Birdsall T.C. Therapeutic applications of taurine / T.C. Birdsall // Alt. Med. Rev. – 1998. – V. 3, N 2. – P. 128-136.

28. Barbeau K. Zinc, taurine, andepilepsy / K. Barbeau, J. Donaldson // Archives of Neurology. – 1974. – V. 30, № 1. – P. 52-58.
29. Is there any cardioprotective role of Taurine during cold ischemic period following global myocardial ischemia? / M.A. Sahin, O. Yucel, A. Guler et al. // J. Cardiothoracic Surg. – 2011. – V. 6, N 31. - P. 48–50. DOI: 10.1186/1749-8090-6-31
30. Бурова И.И. Гипогликемическое действие таурина / И.И. Бурова, Г.Я. Докшина, Т.И. Шустова // Вопросы мед. химии. – 1994. – Т. 30, № 6. – С. 15–17.
31. The effect of taurine supplementation on patients with type 2 diabetes mellitus / K.B. Chauncey, T.E. Tenner, J.B.Lombardini et al. // Adv.Exper. Med. Biol. – 2003. – V. 526. – P. 91–96. DOI: 10.1007/978-1-4615-0077-3_12
32. Effects of increased adrenomedullary activity and taurine in young patients with borderline hypertension / T. Fujita, K. Ando, H.Y. Noda et al. // Circulation. – 1987. – V. 75, №3. – P. 525–532.
33. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial / J. Azuma, A. Sawamura, N. Awata et al. // Clinical Cardiology. – 1985. – V. 8, 5. – P. 276–282.
34. Место таурина в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина // Русский мед. журн. – 2015. – № 8. – С. 472.
35. Neelakantan L. α-Aminoalkanesulfonic acids / L.Neelakantan, W.H. Hartung // J. Org. Chem. – 1969. – V. 24, №12. – P. 1943–1948.
36. Pat. 4199601 USA, IC C07C143/155; A61K31/195. Derivatives of taurine having reinforced neuro-muscular activity / J.P. Durlach – Publ. 04.22.1980
37. Eur. Pat. 0467856 A2, IC A61K 31/185, A61K 31/19, A61K 31/40, A61K 31/195. Aminoalkanesulfonic acid derivatives and pharmaceutical compositions for use in preventing or treating heart diseases / H. Kunihiko, I. Kazuharu, H. Masao. – Publ. 22.01.1992.

38. Pat. 5430052 USA, ICC07C 309/15; A61K 31/185. Aminoalkanesulfonic acid derivatives and pharmaceutical compositions for use in preventing or treating heart diseases / H. Kunihiko, I. Kazuharu, H. Masao. – Publ. 7.04.1995.
39. Pat. 6265437 USA, IC C07C309/15, C07C309/24, C07F9/30, C07F9/38, C07C309/00, C07F9/00. Aminoalkanesulphonic acid derivatives, their preparation and their use as medicaments / J. Berthelon, Ph. Durbin – Publ. 07.24.2001.
40. Позднеев О.К. Медицинская микробиология / О.К. Позднеев; под ред. Покровского В.И. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - 766 с.
41. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Т.3 / под ред. А.Г. Гилмана. - М.: Практика, 2006. - С. 344 -348.
42. Potentiometry as a method of antioxidant activity investigation / Kh.Z. Brainina, A.V. Ivanova, E.N. Sharafutdinova et al. // Talanta. – 2007. – V. 71. – P. 13–18. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.03.018
43. Гордон А. Спутник химика / А.Гордон, Р.Форд. – М.: Мир, 1976. – С. 438.
44. Климова В.А. Основные методы анализа органических соединений / В.А. Климова. – М.: Химия, 1975. – 104 с.
45. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Cryst. 2008. V. 64A, N 1. - P. 112 – 122. DOI: 10.1107/s0108767307043930
46. Harvey D.T. Modern analytical chemistry. / D.T. Harvey – DePauw University, 2000. – P. 167-171.
47. Roy R.N. Thermodynamics of the two dissociation steps of N-tris (hydroxymethyl) methylglycine (Tricine) in water from 5 to 50^0 / R.N. Roy, R.A. Robinson, R.G. Bates // J. Am. Chem. Soc. - 1973. - Vol. 95. - N 25. - P. 8231. DOI: 10.1021/ja00806a004.
48. Hunter K.A. Acid-base Chemistry of Aquatic Systems. / K.A. Hunter - Dunedin, 1998. – P. 51-52.

49. Goldberg R.N. Thermodynamic Quantities for the Ionization Reactions of Buffers / R.N. Goldberg, N.Kishore, R.M. Lennen // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 2002. – V. 31, N. 2. – P. 231-370. DOI: 10.1063/1.1416902
50. Thermodynamics of the Second Dissociation Constants (pK2) of Piperazine-N,N′-bis-2-hydroxypropanesulfonic Acid (POPSO Sesquisodium Salt) and Associated Thermodynamic Functions from (278.15 to 328.15) K / R.N. Roy, L.N. Roy, K.E. Hundley et al // J. Biophys. Chem. – 2014. – V. 5, N 4.- P. 143-151. DOI : 10.4236/jbpc.2014.54016
51. Khali M.M. Thermodynamic Study of the Second-Stage Dissociation of 2-Aminoethanesulfonic Acid (Taurine) in Water at Different Ionic Strength and in Dioxane-Water Media / M.M. Khali, R.K. Mahmoud, S.E. Babiker // J. Chem. Sci. Techn. – 2014. – V. 3, N. 2. – P. 49-57. DOI: 10.1002/adic.200490119
52. Ryde U. A fundamental view of enthalpy-entropy compensation / U. Ryde // Med. Chem. Comm. – 2014. - V. 5, N 9. – P. 1324-1336. DOI: 10.1039/C4MD00057A
53. Термодинамика диссоциации этаноламмоннийных катионов в водных растворах / *Р.Е. Хома, А.А.-А. Эннан, А.Н. Чеботарев и др.* // Вісник ОНУ. Хімія. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 6-19. DOI: 10.18524/2304-0947.2017.1(61).94707