

УДК 547.551.54:547.553

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Панова Э.П.¹, Назаренко М.В.², Баевский М.Ю.¹

¹*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина*

²*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,*

Симферополь, Украина

E-mail: mendes@inbox.ru

Синтезированы гидроксипроизводные бензимидазолилпропионовой кислоты. Изучено взаимодействие кислот с ацетатом меди(II), по результатам кондуктометрического титрования и метода изомолярных серий рассчитаны соотношения металл : лиганд в комплексных соединениях.

Ключевые слова. ацетат меди(II), гидроксипроизводные бензимидазолилпропионовой кислоты, кондуктометрическое титрование, метод изомолярных серий.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение свойств и строения координационных соединений ионов металлов с органическими лигандами, содержащими различные донорные центры, является важным фактором в развитии новых подходов к физико-химическим исследованиям в химии координационных соединений [1]. В работах [2, 3] показано, что в ряде случаев имидазол и бензимидазол могут активировать каталитическое действие ряда элементов, в частности, меди(II), влияя на образование комплексов разной насыщенности. Авторами работ [2, 3] были синтезированы комплексы бензимидазола с железом(II), обладающие способностью изменять спиновое состояние центрального катиона атома металла. Шестаковой Т.Е. изучена возможность формирования данными соединениями мезоморфного состояния [4]. Киселёву А.В. удалось синтезировать никелевый комплекс с бензимидазолом [5]. Впервые получены роданидные метилимидазольные и метилмеркаптобенз-имидазольные комплексы Re(V), а Цалоевым А.Т. установлено, что использование N-метил-2-меркаптобензимидазола в качестве лиганда стабилизирует состояние Re(V) [6]. Особый интерес представляют комплексы металлов и производных бензимидазола, имеющих несколько потенциальных координирующих центров в одной молекуле. Целью данной работы явилось получение гидроксипроизводных бензимидазолилпропионовой кислоты, определение их основных физико-химических свойств, а также изучение взаимодействия с солями меди(II).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наиболее распространенным методом синтеза гидроксикислот бензимидазола явился метод Филиппа [8]. 3-(2-Бензимидазолил)-3-гидроксипропионовая (**1**) и 3-(2-

бензимидазол(ил)-2,3-дигидроксипропионовая (2) кислоты были получены конденсацией *o*-фенилендиамин с соответствующей дикарбоновой кислотой – L-яблочной и D-винной (рис 1.) :

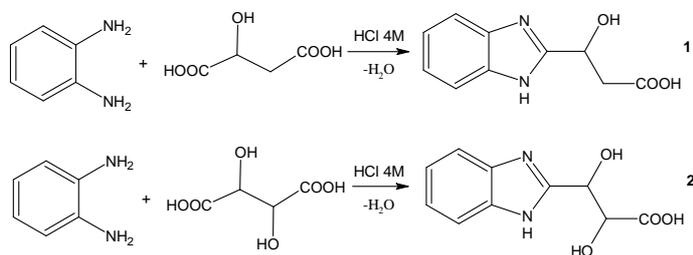


Рис. 1. Схема синтеза гидроксипроизводных бензимидазолпропионовой кислоты.

Смесь 0,24 моль *o*-фенилендиамина (берётся в небольшом избытке с целью полного перевода кислоты в соль) и 0,2 моль соответствующей кислоты обрабатывали 125 мл 4М соляной кислоты. Раствор кипятили 8 часов. По охлаждении добавляли раствор аммиака 25%-ной концентрации до pH 8 и оставляли на ночь. Выпавший осадок дибензимидазольного производного удаляли методом фильтрования под вакуумом. Фильтрат подкисляли раствором уксусной кислоты до pH 5 и снова оставляли на ночь. За это время формировался осадок необходимой кислоты, как правило, загрязнённый *o*-фенилендиамином. Очистку проводили многократной перекристаллизацией из воды. Индивидуальность полученных кислот проверяли хроматографически на пластинках Sorbfil-АФ-В-УФ (Россия) в системе растворителей: бутанол-уксусная кислота-вода (3:1:1). После очистки массовые доли в сухом веществе составили 80–85%.

Полученные кислоты представляют собой мелкодисперсные кристаллические вещества светло-золотистого цвета, плохо растворимые в воде (по сравнению с имидазолами), умеренно растворимые в водно-спиртовой смеси (20:80) и хорошо растворимые в этиловом спирте.

На приборе фирмы Bruker Tensor ТН-37 (рабочая частота 400 МГц) были сняты протонные спектры кислот **1** и **2** с целью подтверждения их чистоты. Использовались растворы в диметилсульфоксиде.

На приборе ПТП определены температуры плавления: Т (**1**): = 168–172°C, Т (**2**): = 170–176°C. Протонные спектры и узкий интервал температур плавления подтвердили чистоту синтезированных кислот.

Для синтезированных кислот определили константу ионизации и электропроводность. Константу ионизации определяли графически методом Михаэлиса по результатам потенциметрического титрования [9]. Титрование проводили со стеклянным индикаторным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения на универсальном иономере ЭВ-74 (основная погрешность составляет ± 0,05 pH). Раствор гидроксида натрия (С=0,0137М) готовили разбавлением концентрированного и стандартизовали по щавелевой кислоте (х.ч.). По полученным данным построены кривые титрования: интегральная и дифференциальная (рис. 2).

Данные по электропроводности могут дать информацию о возможности проникновения вещества в биофазу клеток и изучить абсолютную и тканевую биодоступность соединений. Электропроводность кислот и используемого в работе ацетата меди(II) определяли на приборе КЭЛ-1М.

Для исследования взаимодействия синтезированных кислот с солями меди(II) (ацетат, сульфат, хлорид и нитрат) был использован метод кондуктометрического титрования, основанный на измерении удельной электропроводности растворов в процессе титрования.

Так как синтезированные кислоты относят к слабым электролитам, а катион меди(II) образует малорастворимые гидроксиды, то существенное влияние на характер взаимодействия оказывает рН реакционной среды. Измерения проводили для растворов кислот с рН 4,0–9,0. При минимальном значении рН происходило выпадение самой кислоты, а при рН > 7 наблюдалось выпадение осадка – смеси основных солей меди.

Для изучения состава полученных соединений был использован метод изомолярных серий, который состоял из приготовления растворов соответствующей кислоты и ацетата меди(II) одинаковой молярной концентрации (0,01М) и смешение их в антибатных соотношениях (1:9–9:1), при неизменном общем объеме раствора, при этом суммарное число молей обоих компонентов в общем объеме смеси всегда оставалось постоянным. Аналитический сигнал – удельная электропроводность [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциометрическое титрование кислот ($\approx 0,01M$) проводили 0,0137M раствором гидроксида натрия. Кривые потенциометрического титрования имеют чётко выраженные скачки, и найденные по ним значения констант ионизации соответствуют теоретическим закономерностям (рис. 2).

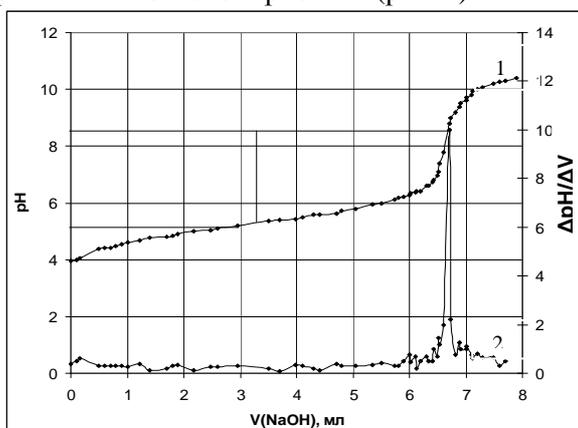


Рис. 2. Кривые потенциометрического титрования для 3-(2-бензимидазолил)-2,3-дигидроксипропионовой кислоты (**2**).

Примечание: 1 – интегральная кривая; 2 – дифференциальная кривая.

В ходе потенциометрического титрования получили следующие константы ионизации: K_a (**1**) = $3,16 \cdot 10^{-6}$ ($pK_a = 5,55$); K_a (**2**) = $2,81 \cdot 10^{-6}$ ($pK_a = 5,25$); $\Delta pK_a = 0,30$ - откуда видно, что кислота **2** проявляет более кислые свойства.

На Рис. 3 представлены графики изменения электропроводности от концентрации кислот и ацетата меди(II).

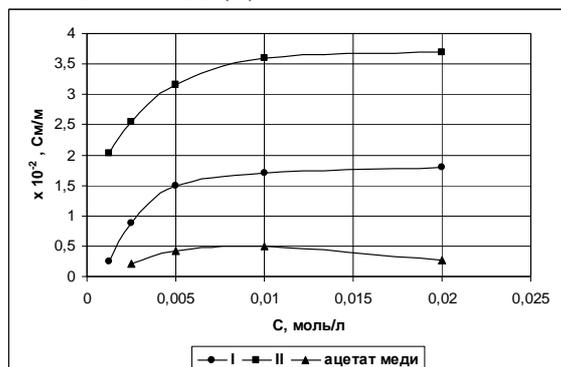


Рис. 3. Изменение электропроводностей растворов кислот 1, 2 и ацетата меди(II).

С ростом концентрации кислот и ацетата меди удельная электропроводность χ также увеличивается, что отвечает увеличению числа ионов в растворе. Однако, чем больше это число, тем сильнее проявляется ион-ионное взаимодействие, приводящее к замедлению движения ионов, а также к их ассоциации. Поэтому почти всегда зависимость удельной электропроводности проходит через максимум, который тем менее выражен, чем слабее электролит.

В процессе кондуктометрического титрования полученных кислот различными солями меди было установлено, что наиболее полное взаимодействие происходит при использовании ацетата меди(II) в интервале pH исходных растворов, равным 5,0–7,0.

Для изучения состава полученных комплексных соединений был использован метод изомолярных серий (рис. 4). Концентрации реагентов постоянны и равны 0,01М. Перегиб на кривой соответствует объемному соотношению 1 (2):ацетат меди – 5:5 ($\approx 1:1$). Аналогичные данные были получены измерением pH растворов изомолярных серий. При соотношении 5:5 наблюдалось резкое снижение pH = 3,8–4,0 за счет образования свободной уксусной кислоты в растворе. Таким образом, проведенные исследования дают возможность предполагать структуру комплексов типа ML.

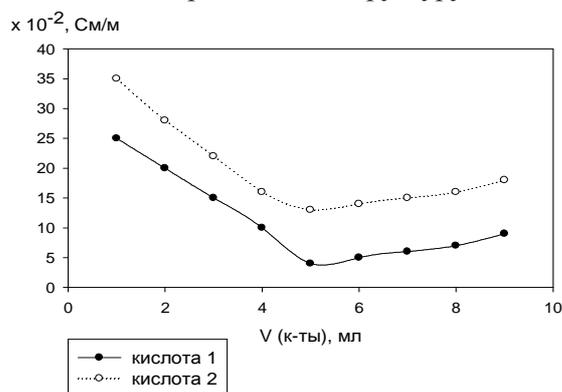


Рис. 4. Изменение электропроводности в зависимости от объемной доли кислот.

ВЫВОДЫ

1. Определены константы ионизации кислот: $K_a(1) = 3,16 \cdot 10^{-6}$ $K_a(2) = 2,81 \cdot 10^{-6}$.
2. Кондуктометрическим методом установлен состав образующихся соединений, соответствующий отношению кислота:металл 1:1. Соотношение подтверждено методом изомолярных серий.

Список литературы

1. Буков Н.Н. Координационная химия d- и f-элементов с полидентатными лигандами: синтез, строение и свойства: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. хим. наук: 27.08.2007 / Н.Н. Буков. – Краснодар, 2007. – 31 с.
2. Колечко Д.В. Синтез и физико-химические свойства комплексных соединений лантаноидов с производными арилоксиуксусной кислоты: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. хим. наук: 22.11.08 / Д.В. Колечко. – Краснодар, 2008. – 24 с.
3. Сорбционно-каталитический метод определения азотсодержащих органических соединений / М.К. Беклемишев, Ю.Ю. Петрова, О.М. Абрамова, И.Ф. Долманова // Вестник Московского университета. – 2003. – Т. 44, №2. – С. 115-122.
4. Металлохелаты иминов 2-замещенных 1-аминобензимидазолов: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. хим. наук: 21.12.06 / Т.Е. Шестакова. – Ростов-на-Дону, 2006. – 24 с.
5. Киселев А.В. Никелевые комплексы карбенов азольного ряда / А.В. Киселев // Вестник Донецкого национального университета. – 2008. – Вып. 2. – С. 293-298.
6. Цалоев А.Т. Синтез и физико-химические свойства координационных соединений рения (V) с производными имидазола и бензимидазола: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. хим. наук: 30.05.07 / А.Т. Цалоев. – Иваново, 2007. – 16 с.
7. Громько А.В. Лиганды, специфичные к определённым последовательностям пар оснований ДНК. Новые димерные молекулы Хёста. Ингибиторы интегразы ВИЧ-1 in vitro / А.В. Громько, В.И. Саянов, С.А. Стрельцов и др. // Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 2007. – 20 с.
8. Taffs K.H. Preparation and Oxidation of Some Bisbenzimidazoles and Benzimidazolylhydroxypropionic Acids / K.H. Taffs, L.V. Prosser, F.B. Wigton, M.M. Joullié // JOC. – 1960. – V.26. – С. 462-466.
9. Гриссбах. Р. Теория и практика ионного обмена. / Гриссбах. Р. – М.: Мир, 1971. – 417 с.
10. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа [Учеб. Пособие] / М.И. Булатов, И.П. Калинин – Л.: Химия, 1986. – 432 с.

Панова Е.П. Синтез і властивості гідроксіпохідних бензімідазолілпропіонової кислоти / Е.П. Панова, М.В. Назаренко, М.Ю. Баєвський // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2012. – Т. 25 (64), № 2. – С. 265-269.

Синтезовані гідроксіпохідні бензімідазолілпропіонової кислоти. Вивчена взаємодія кислот з ацетатом міді(II), за результатами кондуктометричного титрування і методу ізомолярних серій розраховані співвідношення метал:ліганд в комплексних з'єднаннях.

Ключові слова. ацетат міді(II), гідроксіпохідні бензімідазолілпропіонової кислоти, кондуктометричне титрування, метод ізомолярних серій.

Panova E.P. Synthesis and properties hydroxyderivatives of benzimidazolylpropionic acid / E.P.Panova, M.V. Nazarenko, M.U. Baevsky // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No. 2. – P. 265-269.

Benzimidazolylpropionic acid hydroxyderivatives were synthesized. Interaction of acids with copper(II) acetate have been studied. By results of conductometric titration and a method of isomolar series the ratios metal:ligand in complex are calculated.

Keywords. copper(II) acetate, hydroxyderivatives of benzimidazolylpropionic acid, conductometric titration, method of isomolar series.

Поступила в редакцію 10.05.2012 г.