

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 544.36 : 544.34

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНЫХ РАВНОВЕСИЙ В РАСТВОРЕ ЦЕФУРОКСИМА

А.П. Дрынина¹, В.Г. Алексеев²

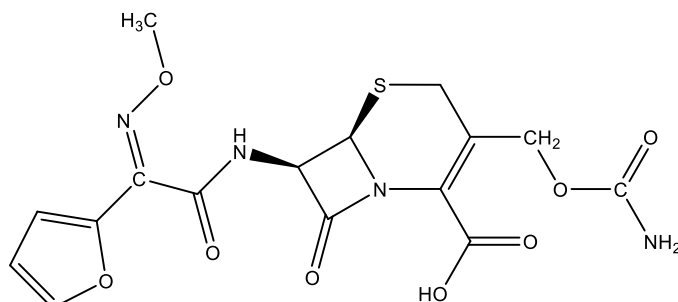
¹ ЭкоВторРесурс, г. Тверь

² Тверской государственный университет, г. Тверь

С использованием программы Ерик теоретически рассчитаны константы кислотно-основных равновесий в водном растворе цефуроксима. Прогнозируется диссоциация протонов карбоксильной ($pK_a = 2.56 \pm 0.94$), амидной ($pK_a = 12.90 \pm 2.22$), карбаматной групп ($pK_a = 13.03 \pm 0.95$) и возможность протонирования карбаматной группы по атому кислорода ($lgK = 1.41 \pm 2.22$). Экспериментально методом рН-метрического кислотно-основного титрования определена константа диссоциации карбоксильной группы $pK_a = 2.43 \pm 0.01$ при 25 °С на фоне 0.1 моль/л KNO_3 .

Ключевые слова: кислотно-основные свойства цефалоспоринов, цефуроксим, теоретический расчет констант кислотности.

Цефуроксим, (6R,7R)-3-[[аминокарбонил]окси]метил}-7-[[[(2Z)-2-(2-фурил)-2-(метоксиимно) ацетил]амино}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-эне-2-карбоновая кислота – широко применяемый в медицине цефалоспориновый антибиотик второго поколения [1, с. 782]. Относится к бета-лактамам антибиотикам кислотного типа [2].



Р и с . 1 . Структурная формула молекулы цефуроксима

За счет наличия карбоксильной группы в молекуле цефуроксима образует соли с катионами металлов и эфиры, например, цефуроксим аксетил. При этом количественные данные о кислотно-основных свойствах цефуроксима можно охарактеризовать как приблизительные.

Литературные данные по значению pK_a карбоксилатной группы имеют разброс от 2.04 до 2.50 [3–5], что достаточно существенно. В работе [3] также сообщается о возможности диссоциации протона с константой $pK_a = 11.30$. В данной работе проведены теоретическая оценка значений констант кислотно-основных равновесий в растворах цефуроксима и их определение экспериментальным методом рН-метрического титрования.

Экспериментальная часть

Теоретические значения констант кислотно-основных равновесий в растворе цефуроксима были рассчитаны исходя из его структурной формулы на основе эмпирических данных о кислотно-основных свойствах функциональных групп и их взаимном влиянии с использованием программы EpiK. Компьютерная модель молекулы цефуроксима была создана в программе Maestro и оптимизирована методом молекулярной механики с использованием силового поля OPLS3 в приближении бесконечно разбавленного водного раствора в программе Macro Model. Все три программы входят в состав пакета Materials science suite (Schrödinger LLC, USA) [6].

Для проведения экспериментов использовали натриевую соль цефуроксима NaCfur («Синтез», Россия). 0.1 моль/л раствор KNO_3 готовили из соли квалификации «х.ч.». 0.05 моль/л раствор HNO_3 готовили из фиксанала путем разбавления водой в мерной колбе емкостью 2 л. Для приготовления всех растворов использовали бидистиллированную воду, очищенную от CO_2 кипячением. Растворы для титрования готовили следующим образом: в мерную колбу емкостью 500 мл вносили 0.75 г цефуроксима в виде NaCfur, растворяли в 0.1 моль/л KNO_3 и тем же раствором доводили до метки. 50 мл полученного $3.537 \cdot 10^{-3}$ моль/л раствора NaCfur помещали в термостатируемую ячейку при 25 °С и титровали 0.05 моль/л раствором HNO_3 . Для измерения рН использовали иономер И-160МП (Гомельский завод измерительных приборов, Белоруссия) в комплекте с измерительным стеклянным электродом ЭСЛ-43-07СР и насыщенным хлорсеребряным электродом сравнения ЭВЛ-1М3.1. Измерительную систему калибровали по буферным растворам 0.05 моль/л $KH_3(C_2O_4)_2$ (рН = 1.65 при 25 °С) и 0.01 моль/л $Na_2B_4O_7$ (рН = 9.18 при 25 °С). Точность измерения рН ± 0.01 .

Экспериментальное значение pK_a , включая статистическую обработку и вычисление доверительного интервала, найдено из усредненной из трех параллельных экспериментов кривой рН-метрического титрования с использованием программы New DALSFЕK [7]. Для проведения расчета было использовано соответствующее условиям значение $pK_w = 13.78$ [8].

Результаты и их обсуждение

Теоретическая оценка кислотно-основных свойств цефуросима показала, что в сильнокислой среде возможно протонирование молекулы по атому кислорода карбаматной группы ($\lg K = 1.41 \pm 2.22$), в слабокислой – диссоциация протона карбоксилатной группы ($pK_a = 2.56 \pm 0.94$), в сильнощелочной – также диссоциация протонов амидной ($pK_a = 12.90 \pm 2.22$) и карбаматной групп ($pK_a = 13.03 \pm 0.95$). Результаты представлены на рис. 2.

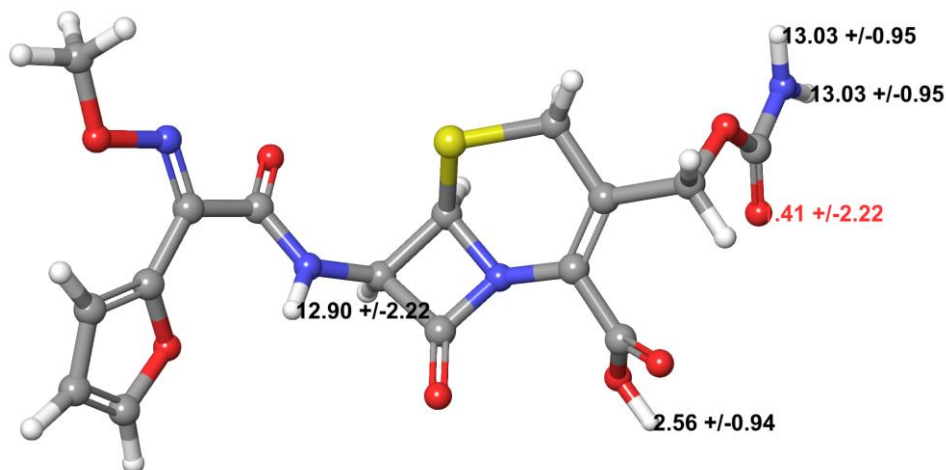
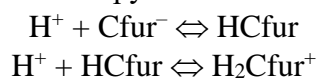


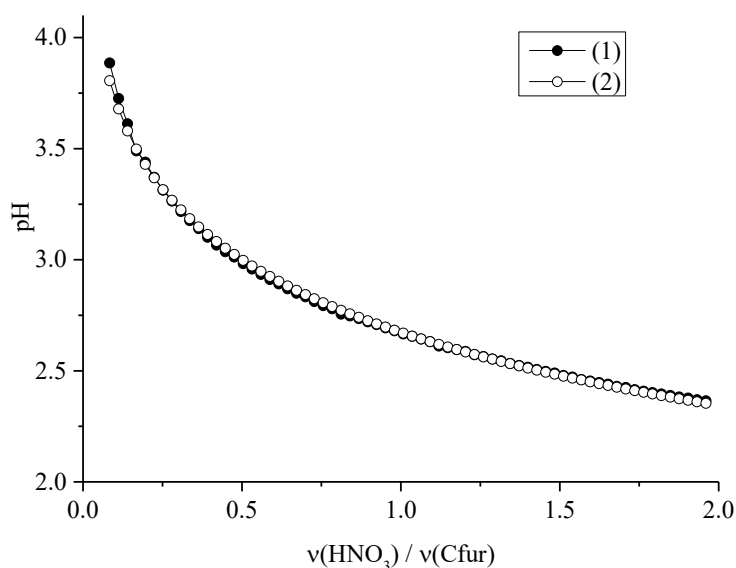
Рис. 2. Изображение компьютерной модели молекулы цефуросима с результатами расчета значений логарифмов констант равновесий в программе Epik

Экспериментально рН-метрическим методом определить константы кислотности амидной и карбаматной групп невозможно, так как соответствующие значения рН находятся за пределами диапазона линейности электродной функции стеклянного электрода. Поэтому эксперимент был поставлен с целью определить константы протонирования аниона цефуросима $Cfur^-$ в кислой среде. При этом учитывали возможность протонирования в две степени – по карбоксилатной и карбаматной группам:



Экспериментальная и расчетная рН-метрические кривые представлены на рис. 3. Видно их хорошее совпадение, что подтверждает адекватность принятой модели равновесий. В результате расчета были получены следующие значения констант протонирования: $\lg \beta(HCfur) = 2.43 \pm 0.01$, $\lg \beta(H_2Cfur) = 2.84 \pm 0.72$. Таким образом, вторая ступенчатая константа имеет значение $\lg K_2 = 0.41 \pm 0.72$. При таком соотношении значения $\lg K$ и доверительного интервала можно сделать вывод, что протонирование молекулы цефуросима в кислой

среде по атому кислорода карбаматной группы возможно, однако достоверно определить значение константы протонирования в условиях рН-метрического эксперимента не удастся.



Р и с. 3. Экспериментальная (1) и расчетная (2) кривые титрования $3.537 \cdot 10^{-3}$ моль/л раствора NaCfur 0.05 моль/л раствором HNO_3

Найденное значение константы кислотной диссоциации карбоксилатной группы $pK_a = 2.43 \pm 0.01$ согласуется с ранее полученными значениями методами капиллярного электрофореза (2.14 [3], 2.04 [4]) и потенциометрии (2.17 [4], 2.5 [5]) и дополняет их.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
2. Алексеев В.Г. // Хим.-фарм. журн. 2010. Т. 44, № 1. С. 16 – 26.
3. Shalaeva M., Kenseth J., Lombardo F., Bastin A. // J. Pharm. Sci. 2008. V. 97, № 7. P. 2581–2606.
4. Mrestani Y., Neubert R., Munk A., Wiese M. // J. Chromatogr. A. 1998. V.803, № 1-2 P. 273–278.
5. El-Shaboury S.R., Saleh G.A., Mohamed F.A., Rageh A.H. // J. Pharm. Biomed. Analysis. 2007. V. 45. № 1. P. 1–19.
6. <https://www.schrodinger.com>.
7. <http://sinisha.chat.ru/nonie/products/newdalsfek>.
8. Jameson R.F., Wilson M.F. // J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1972. P. 2607–2610.

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDY OF ACID-BASE EQUILIBRIA IN SOLUTION OF CEFUROXIME

A.P. Drynina¹, V.G. Alekseev²

¹ EcoVtorResurs LLC, Tver

² Tver State University, Tver

Using the Epik program, the constants of acid-base equilibria in the aqueous solution of cefuroxime were theoretically calculated. The dissociation of protons with carboxyl ($pK_a = 2.56 \pm 0.94$), amide ($pK_a = 12.90 \pm 2.22$), carbamate groups ($pK_a = 13.03 \pm 0.95$), and the possibility of protonation of the carbamate group at the oxygen atom ($\lg K = 1.41 \pm 2.22$) is predicted. Experimentally, the dissociation constant of the carboxyl group ($pK_a = 2.43 \pm 0.01$) at 25 °C at a background of 0.1 mol/l KNO_3 was determined by the pH-metric acid-base titration method.

Keywords: *acid-base properties of cephalosporins, cefuroxime, theoretical calculation of acidity constants.*

Об авторах:

ДРЫНИНА Алеся Петровна – инженер-химик, ООО «ЭкоВторРесурс», Тверь.
E-mail: alesja_d@ro.ru.

АЛЕКСЕЕВ Владимир Георгиевич – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической и аналитической химии, Тверской государственный университет. E-mail: Alekseev.VG@tversu.ru.

Поступила в редакцию 25 сентября 2017 г.