

УДК 544,354 : 615,33

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ РАВНОВЕСИЯ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ ЦЕФТАЗИДИМА

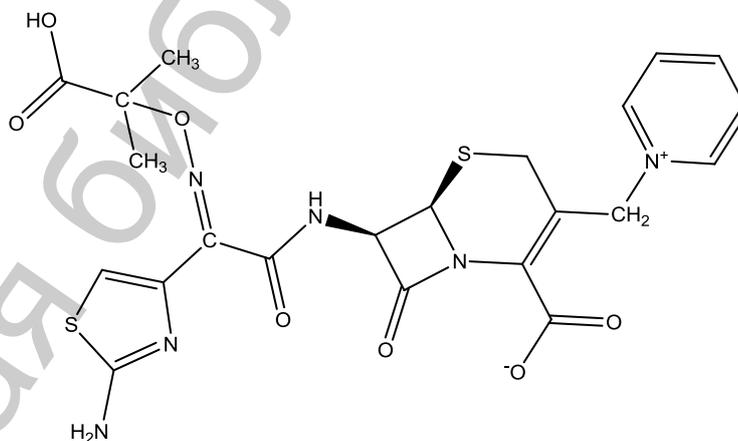
В.Г. Алексеев, М.В. Голубева

Тверской государственный университет
кафедра неорганической и аналитической химии

Кислотно-основные равновесия в водном растворе антибиотика цефтазидима исследованы методом рН-метрического титрования при 25 °С на фоне 0,1 моль/л KNO_3 . Показано, что анион цефтазидима Ctzd^- может присоединять в кислой среде до трех протонов. С использованием программы New DALSFEK рассчитаны константы протонирования аниона цефтазидима: $\lg K_1 = 4,30 \pm 0,04$ (аминотиазольная группа), $\lg K_2 = 2,79 \pm 0,09$, $\lg K_3 = 2,46 \pm 0,09$ (карбоксилатные группы). Рассчитано распределение равновесных концентраций протонированных форм в зависимости от рН. Анион Ctzd^- преобладает в растворе при рН более 4,5, форма HCtzd^- – при рН от 2,5 до 4,5, формы H_2Ctz^+ и $\text{H}_3\text{Ctz}^{2+}$ – при рН менее 2,5.

Ключевые слова: *кислотно-основные равновесия, константы равновесий, цефтазидим.*

Цефтазидим – высокоэффективный цефалоспориновый антибиотик третьего поколения [1].



Цефтазидим (HCtzd) [1]

Цефтазидим способен к различным протонно-донорно-акцепторным взаимодействиям, т.к. его молекула содержит карбоксильную группу, депротонированную карбоксилатную группу, заряд которой компенсирует положительный заряд четвертичного атома

азота в пиридиниевом цикле боковой цепи, а также аминотиазольную группу, которая проявляет слабые основные свойства и способна к протонированию в кислой среде [2]. Литературные данные о кислотно-основных свойствах цефтазида и константах кислотно-основных равновесий в его растворах немногочисленны и неоднозначны. В обзоре [3] приведены три константы протонирования $\lg K_1 = 4,1$, $\lg K_2 = 2,7$, $\lg K_3 = 1,8$, без указания условий определения. В работе [4] приведены две константы. Значения были определены при 25 °С потенциометрическим титрованием на фоне 0,15 моль/л KCl ($\lg K_1 = 3,81$, $\lg K_2 = 2,91$) и методом капиллярного электрофореза ($\lg K_1 = 3,98$ и $\lg K_2 = 2,19$).

Цель данной работы заключалась в том, чтобы уточнить константы протонирования аниона цефтазида в кислой среде.

Экспериментальная часть

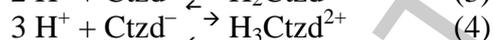
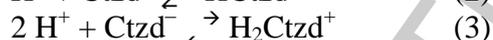
Для проведения экспериментов использовали пентагидрат цефтазида $\text{HCtzd} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Orchid Healthcare, India). 1 моль/л раствор KNO_3 готовили из навески соли квалификации «х.ч.», 0,1 моль/л раствор HNO_3 – из фиксанала. Для приготовления всех растворов использовали бидистиллированную воду, из которой предварительно кипячением был удален CO_2 . Исследование кислотно-основных равновесий было проведено рН-метрическим методом. Для измерения рН применяли иономер И-160 (Белоруссия, Гомельский завод измерительных приборов) со стеклянным измерительным электродом и насыщенным каломельным электродом сравнения. Систему калибровали по буферным растворам $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (рН = 9,18 при 25 °С) и $\text{KH}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_2$ (рН = 1,68 при 25 °С). Точность измерения рН $\pm 0,02$. Растворы для титрования готовили непосредственно перед экспериментом. В мерную колбу на 500 мл вносили 1,3 г $\text{HCtzd} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 50 мл 1 моль/л раствора KNO_3 , растворяли цефтазид, добавляли 20 мл 0,1 моль/л NaOH для перевода цефтазида в форму аниона Ctzd^- и доводили до метки водой. 100 мл полученного таким образом раствора помещали в термостатируемую ячейку при $25,0 \pm 0,1$ °С и титровали раствором HNO_3 . Поскольку в соответствии с литературными данными предполагалась возможность присоединения к аниону Ctzd^- нескольких протонов, титрование вели до 4 моль кислоты в расчете на 1 моль цефтазида.

Математическая обработка рН-метрической кривой, усредненной из трех экспериментальных, была проведена с помощью специализированной программы расчета химических равновесий New DALSFЕК (KCM Soft, 2000) [5], основанной на алгоритме известной программы DALSFЕК [6]. Программа New DALSFЕК и ее описание размещены в интернете на сайте. Работа потенциометрической установки и методика расчета констант ранее были проверены на рекомендованной модельной системе $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ –глицин [6]. Результаты

проведенного нами ранее исследования системы $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ –глицин представлены в работе [7].

Результаты и их обсуждение

Была рассчитана модель равновесий, включающая самоионизацию воды (1) и протонирование аниона Ctzd^- в четыре ступени (2)–(4):



С учетом ионной силы 0,1 (KNO_3) $\text{p}K_w = 13,78$ при 25 °C [9]. Наилучшее соответствие теоретической кривой титрования экспериментальным данным (рис. 1) обеспечивает модель, включающая образование форм HCtzd , H_2Ctzd^+ и $\text{H}_3\text{Ctzd}^{2+}$. Форму $\text{H}_4\text{Ctzd}^{3+}$ программа оценивает как незначимую и исключает из расчета. Распределение равновесных концентраций форм цефтазида в зависимости от pH раствора представлено на рис. 2.

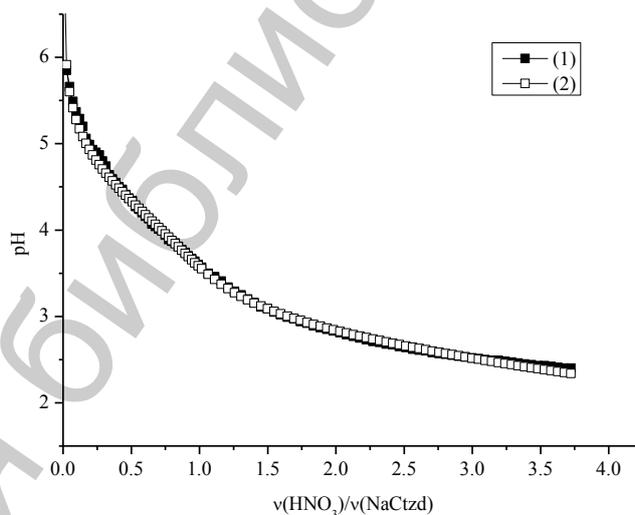


Рис. 1. Экспериментальная (1) и теоретическая (2) кривые титрования 0,004137 моль/л раствора NaCtzd 0,1 моль/л раствором HNO_3 на фоне 0,1 моль/л KNO_3 при 25 °C

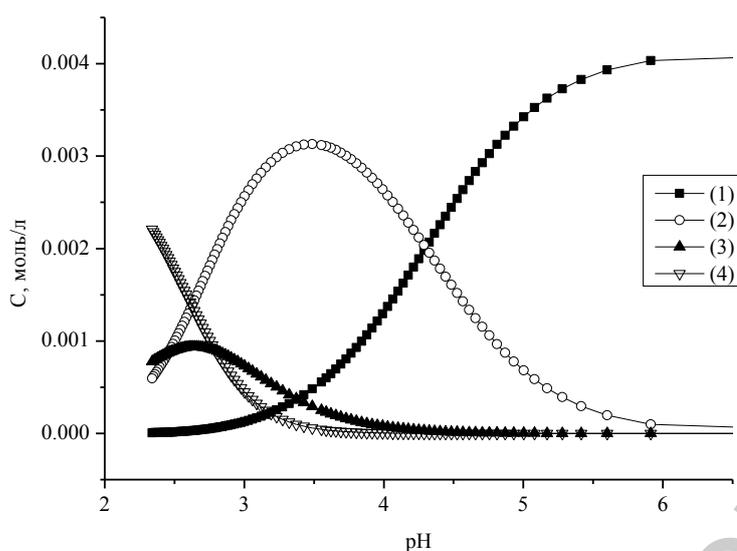
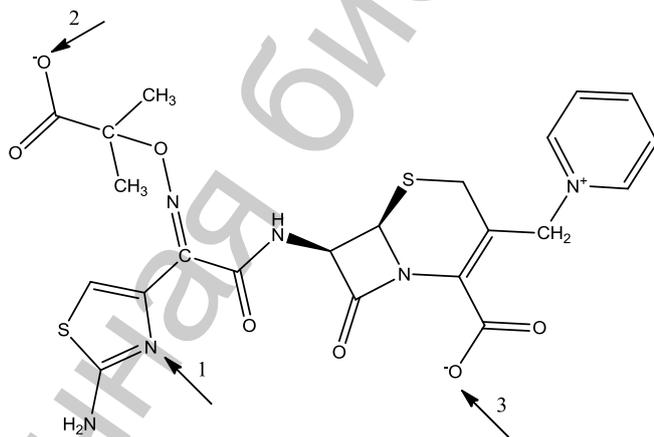


Рис. 2. Распределение равновесных концентраций форм цефтазида в зависимости от pH на фоне 0,1 моль/л KNO_3 при 25 °C: 1 – Ctzd^- , 2 – HCtzd , 3 – H_2Ctzd^+ , 4 – $\text{H}_3\text{Ctzd}^{2+}$

Получены следующие значения ступенчатых констант протонирования аниона Ctzd^- : $\lg K_1 = 4,30 \pm 0,04$, $\lg K_2 = 2,79 \pm 0,09$, $\lg K_3 = 2,46 \pm 0,09$. При этом по значениям констант можно предполагать, что K_1 соответствует протонированию тиазольного цикла (1), K_2 и K_3 – карбоксилатных групп (2, 3).



Список литературы

1. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_746.htm (Дата обращения: 09.04.2012).
2. Thiazole and its derivatives. Ed. by J. V. Metzger. J. Wiley&Sons, 1979. Part 2. P.18–20.
3. El-Shaboury S.R., Saleh G.A., Mohamed F.A., Rageh A.H. Analysis of cephalosporin antibiotics // J. Pharm. Biomed. Analysis. 2007. V. 45, № 1. P.1–19.
4. Mrestani Y., Neubert R., Munk A., Wiese M. // J. Chromatogr. A. 1998. V.803. P. 273.
5. <http://sinisha.chat.ru> (Дата обращения: 09.04.2012).
6. Alcock R. M., F.R. Hartley F.R., Rogers D. A Damped Non-linear Least-squares Computer Program (DALSFEEK) for the Evaluation of Equilibrium Constants from Spectrophotometric and Potentiometric Data // J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1978. № 2. P. 115–123.
7. Braibanti A., Ostacoli G., Paoletti P., Pettit L.D. and Sammartano S. Recommended procedure for testing the potentiometric apparatus and technique for the pH-metric measurement of metal-complex equilibrium constants // Pure Appl. Chem. 1987. V.59, № 12. P. 1721–1728.
8. Алексеев В.Г., Самуйлова И.С., Комплексообразование в системах никель(II)–глицин–β-лактамы антибиотиков // Коорд. химия. 2007. Т. 33, № 12. С. 930–933.
9. Jameson R.F., Wilson M.F. Apparent Molar Ionic Products of Water in Aqueous Potassium Nitrate Solutions and Calibration of the Glass Electrode as a Wide-range Proton Concentration Probe // J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1972. P. 2607–2610.

ACID-BASE EQUILIBRIA IN THE WATER SOLUTION OF THE CEFTAZIDIME

V.G. Alekseev, M.V. Golubeva

Tver State University

Division of inorganic and analytical chemistry

Acid-base equilibria in the water solution of the antibiotic ceftazidime explored by method of pH-metric titration at 25 °C on background 0.1 mol/l KNO₃. It is shown that the anion of ceftazidime Ctzd⁻ can accept three protons. With use the program New DALSFEEK is calculated constants of protonation of the anion of ceftriaxone: $\lg K_1 = 4.30 \pm 0.04$ (aminothiazole group), $\lg K_2 = 2.79 \pm 0.09$, $\lg K_3 = 2.46 \pm 0.09$ (carboxylate group). It is calculated the diagram of concentration of protonated forms. Anion Ctzd⁻ dominates in solution under pH more than 4.5, the form HCtzd – under pH from 2.5 before 4.5, the forms H₂Ctzd⁺ and H₃Ctzd²⁺ – under pH less 2.5.

Keywords: acid-base equilibria, constants of equilibria, ceftazidime.

Об авторах:

АЛЕКСЕЕВ Владимир Георгиевич – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической и аналитической химии ТвГУ.
e-mail: Alekseev.Vladimir@tversu.ru

ГОЛУБЕВА Мария Владимировна – аспирантка кафедры неорганической и аналитической химии ТвГУ. e-mail: manyashka.87@mail.ru