

УДК 547.732:547.853.3:54.057

О. В. ТКАЧЕНКО, С. В. ВЛАСОВ, О. М. СВЄЧНІКОВА*, А. В. ЖУРАВЕЛЬ**

*Національний фармацевтичний університет***Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди****Харківський державний університет імені В. Н. Каразіна*

ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-D] ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Досліджено кислотно-основні властивості похідних 5-метил-4-оксо/тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонних кислот в системі розчинників діоксан-вода. Встановлено, що ефіри є слабкими кислотами, що дисоціюють по енольній або тіольній групах. Тіольна група іонізує більшою мірою, ніж енольна. Показано, що кислоти двоосновні, їх сила залежить від природи і положення замісників у гетероциклі. Найбільш сильним, але найменш чутливим центром кислотної іонізації є COOH-група.

Ключові слова: фармацевтичний аналіз; кислотно-основне титрування; розчинність.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Одним з важливих технологічних параметрів синтетичних біологічно активних субстанцій, що відіграє істотну роль в дії ліків, насамперед призначених для перорального прийому, є можливість одержання їх водорозчинних форм.

В даний час FDA прийнята система біофармацевтичної класифікації ліків [25, 26] для прогнозування біодоступності при пероральному прийомі. Ця система заснована на використанні співвідношень параметрів розчинності і проникності стінок шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [24]. Для підвищення розчинності ліків використовують різні фізико-хімічні та технологічні підходи: зменшення розмірів часток, модифікація кристалічної структури, отримання твердих дисперсій ЛВ з наповнювачами і т.д. [19, 20].

Найбільш значущі результати досягаються за рахунок переведення ЛВ в їх водорозчинні солі (якщо ЛВ має виражені кислотно-основні властивості), а також за рахунок включення молекул ЛВ в супрамолекулярні водорозчинні утворення. Таким чином, питання дослідження кислотно-основних властивостей активних фармацевтичних субстанцій є вельми актуальним.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Серед похідних 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонних кислот досліджені сполуки, що є інгібіторами кіназ [6], антагоністами гонадоліберину [9], інгібіторами PDE-9, які можна використовувати для лікування захворювань сечової системи [8], інгібіторами металопротеїнази, які можливо застосовувати для лікування артритів, атеросклерозу та остеопорозу [11]. Згідно даних літератури похідні 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонних кислот є потенційними лікарськими субстанціями для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням функцій кальцієвих каналів Т-типу [10]. Серед похідних 5-метил-2-тіоксотієно[2,3-d]піримідин-6-карбонної кислоти знайдені сполуки, які виявляють афінність до серотонінових рецепторів [9] та протизапальні засоби [18]. Крім того похідні 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонних кислот можуть застосовуватися як напівпродукти для синтезу 6-гетерил-5-метилтієно[2,3-d]піримідинів, що проявляють протимікробну активність [3, 12].

Проте даних щодо констант кислотно-основних рівноваг подібних карбонних кислот у літературних джерелах не зустрічається. Досліджені похідні 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-d]

піримідин-6-карбонових кислот у неіонізованій формі є важкорозчинними у воді [14], що ускладнює введення їх у лікарські форми. Тому для підбору катіону та умов солеутворення безсумнівно необхідною є інформація щодо кислотно-основних властивостей подібних сполук.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Вивчення кислотно-основних властивостей похідних 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот для дослідження умов солеутворення та підвищення їх розчинності як одного з критеріїв якості активних фармацевтичних субстанцій.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В опублікованих роботах [3, 12] описано синтез та досліджено реакційну здатність похідних 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. Для сполук даного ряду нами встановлено наявність протизапальної, протимікробної активності [3, 12]. Подальша розробка активних субстанцій на основі одержаних сполук потребує аналізу можливості утворення їх водорозчинних форм, зокрема солей.

З цієї метою нами досліджено напрями іонізації ряду похідних 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот та визначено константи іонізації кислотно-основних рівноваг. Оскільки молекула 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-кар-

бонової кислоти містить декілька кислотних центрів, для коректного віднесення даних кислотності окремих фрагментів було здійснено синтез ряду модельних сполук, а саме: 5-метил-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (сполука 3), її етилового естеру (сполука 1) та естеру 4-тіоаналогу (сполука 2), а також 2-оксо та 2-тіоксопохідних 3-*N*-заміщених тієно[2,3-*d*]піримідинів (сполуки 4-6).

За результатами експерименту також проведено порівняльну характеристику впливу різноманітних структурних змін в молекулі на показники її кислотності в зворотних умовах на моделях кислотно-основних рівноваг.

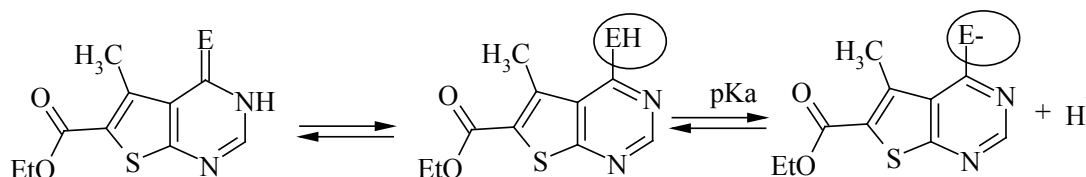
Визначення констант іонізації проводили в бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків діоксану) при 25 °С методом потенціометричного титрування. Результати визначень наведені в табл. 1.

Для етилових естерів 4-оксо та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот 1 і 2 дану рівновагу можна представити схемою 1.

Також нами було отримано дані кислотності 4-оксо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3. 4-Тіоаналог подібної кислоти нам отримати не вдалося через легкість гідролізу меркапто-групи в положенні 4 відповідного естеру 2 (схема 2).

Для відповідних 2-оксо(тіоксо)-4-оксо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот 4-6 рівновагу представлено схемою 3.

Схема 1



E=O; S

Схема 2

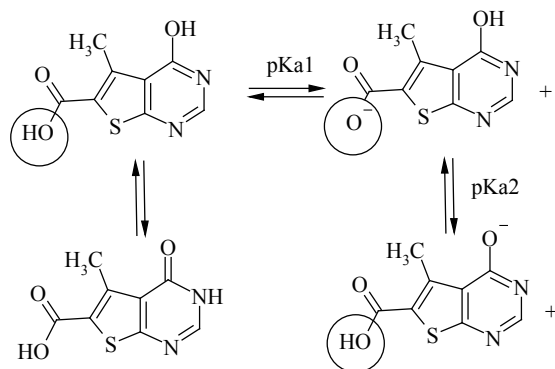
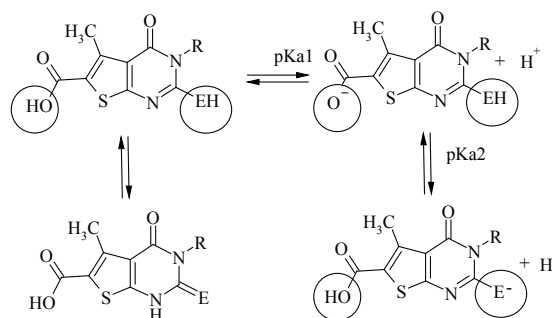


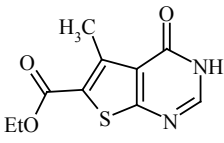
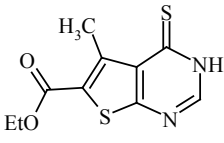
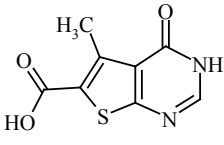
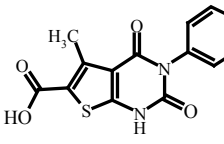
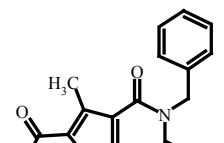
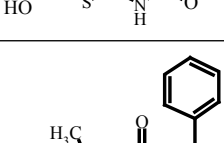
Схема 3



E=O; S; R=C₆H₅; CH₂-C₆H₅

Таблиця 1

**КОНСТАНТИ ДИСОЦІАЦІЇ В
ЗМІШАНОМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-
ВОДА (60 % ДІОКСАНУ) ПРИ 25°C.**

№	Сполука	pK_{a1}	pK_{a2}
1		9,40±0,01	—
2		7,38±0,01	—
3		5,79±0,01	11,44±0,01
4		5,50±0,01	9,80±0,04
5		5,47±0,01	10,06±0,01
6		5,04±0,01	8,70±0,01

Аналіз літератури [16] показав, що для всіх досліджених сполук можлива лактам-лактімна (сполуки **1,3-5**) або тіолактам-тіолактімна (сполуки **2, 6**) таутомерія. Підвищення рН розчину (додаванням стандартного розчину КОН) зрушує рівновагу в бік лактіма (або тіолактіма відповідно) і призводить до їх кислотної дисоціації. Вивчення кривих титрування етилових ефірів **1** і **2** показало, що ці сполуки – одноосновні кислоти з $f = 1$, $E = M$.

Аналіз кривих титрування відповідних кислот **3-6** показав, що ці речовини двоосновні, але стрибок титрування у всіх випадках один, тобто ΔpK_a ($pK_{a2} - pK_{a1}$) менше 4. $f = 1/2$, $E = 1/2M$. Дисоціація цих сполук найбільш адекватно описується рівновагами схеми 2 і 3. Тому для розрахунку їх pK_a був обраний метод Нойеса [2].

Для віднесення отриманих значень pK_a до певних центрів кислотної іонізації використані pK_a відповідних ефірів і великі значення pK_a віднесені до кислотної іонізації лактімною або тіолактімною груп (pK_{a2}). Це узгоджується з літературними даними [5] про більш високу кислотність карбоксильної групи в порівнянні з ароматичними гідрокси- або тіольною групами.

Дані табл. 1 свідчать, що у естерів тіольна група сильніше іонізована в порівнянні з гідрокси-групою (приблизно на 2 порядки) (сполуки **1** і **2**), незважаючи на те, що зв'язок SH є менш полярним. Ймовірно, підвищена кислотність SH-групи зобов'язана особливостям електронною структури аніону, в якому можлива велика делокалізація негативного заряду [21].

Для карбонових кислот приєднання акцепторного фенільного радикала до гетероциклу викликає закономірне посилення кислотної іонізації. Однак чутливість реакційних центрів різна: $\Delta pK_{a1} = 0,29$; $\Delta pK_{a2} = 1,64$ (спол. **4, 5**). Ймовірно, висока чутливість лактімного гідроксилу пов'язана з близьким розташуванням фенільної групи до цього реакційного центру.

Заміна фенільного радикала на бензильний, що має ізолюючу спряження метиленову групу, в межах помилки експерименту не впливає на іонізацію карбоксильної групи, ймовірно, через значну віддаленість цих заступників. При цьому кислотність лактімного гідроксилу закономірно зменшується. Поява в положенні 2 гетероциклічної системи тіольної групи замість гідроксильної призводить до посилення кислотної іонізації обох реакційних центрів з причин, викладених вище.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Кислотно-основні рівноваги вивчали методом потенціометричного титрування [2]. Як титрант використовували стандартний 0,01 м водний розчин КОН, вільний від CO_2 . Концентрація титруємих розчинів – 0,001 М в точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування проводили на іонометрі «Seven Easy» фірми Mettler Toledo з використанням скляного комбінованого електрода ЕСК-10603. Електрод порівняння – хлоросрібний насичений. Градування приладу проводили з водних стандарт-титрів, в отримані результати вносили поправку [1]. Дослідження проводили при 25 °С з триразовою повторністю. Точність отриманих результатів оцінювалася методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [4].

Змішаний розчинник отримували з свіжопереганого бідистилату, вільного від CO_2 , і діоксану, перегнаного над літій алюмогідридом.

Синтез сполук для дослідження проводили згідно методик наведених нижче.

Етиловий естер 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 1 [6, 17].

До 10,0 г диетил 5-аміно-3-метил-2,4-тіофендикарбоксилату (0,04 моль) доливали 50 мл формаміду та суміш кип'ятили протягом 4-5 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили водою, осад відфільтровували та промивали метанолом. Очищували кристалізацією з пропанолу-2. Вихід – 53 %. Т_{пл.} 244-245 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 1,27 (3Н, т., COOCH₂CH₃); 2,81 (3Н, с., CH₃); 4,27 (2Н, кв., COOCH₂CH₃); 8,21 (1Н, с., СН), 12,63 (1Н, уш.м., NH).

Етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 2 отриманий за методикою [14].

Вихід – 78 %. Т_{пл.} 254-255 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 1,27 (3Н, т., CH₂CH₃); 3,07 (3Н, с., CH₃); 4,28 (2Н, кв., CH₂CH₃); 8,22 (1Н, с., СН); 13,93 (1Н, уш.с., NH). ІЧ (KBr): 2982, 2864, 1719, 1691, 1555, 1443, 1417, 1374 см⁻¹.

4-оксо-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 3 отримана за методикою [22].

Вихід – 82 %. Т_{пл.} 300 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 2,82 (3Н, с., CH₃); 3,10-3,82 (1Н, уш.с., COOH); 8,12 (1Н, с., СН); 12,52 (1Н, с., NH).

5-Метил-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 4 отримана за методикою [3].

Вихід – 81 %. Т_{пл.} >300 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 2,62 (3Н, с., CH₃); 7,55 (5Н, м., Ar-H); 12,48 (1Н, с., NH); 13,17 (1Н, уш.с., COOH). ІЧ (KBr): 3413, 3219, 3058, 2986, 2862, 2636, 2561, 1733, 1681, 1639, 1596, 1555, 1519, 1495, 1454, 1415, 1376, 1351, 1307 см⁻¹.

3-Бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 5 отримана за методикою [3].

Вихід – 80 %. Т_{пл.} 285-287 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 2,66 (3Н, с., CH₃); 4,96 (2Н, с., CH₂); 7,22 (5Н, м., Ar-H); 12,52 (1Н, с., NH); 13,05 (1Н, уш.с., COOH). ІЧ (KBr): 3064, 3035, 2976, 2790, 2631, 1713, 1663, 1586, 1562, 1530, 1496, 1432, 1381, 1342, 1291, 1207, 1177 см⁻¹.

3-Бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 6.

До 8,0 г (0,023 моль) диетил метил-5-[[метилтіо]карбонотіоїл]аміно-2,4-тіофендикарбоксилату додавали 0,032 моль бензиламіну та суміш кип'ятили у ДМФА до припинення інтенсивного виділення метилмеркаптану (приблизно 2-5 годин). Далі реакційну суміш охолоджували та розводили водою. Отриману суміш

із осадом доводили до кислій реакції середовища крижаною оцтовою кислотою. Білий осад, який утворився при цьому, відфільтровували та ретельно промивали водою. Отриманий етиловий естер 3-бензил-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 4,5 г розчиняли у 20 мл 7 % розчину NaOH та нагрівали при перемішуванні при температурі 50-70 °С протягом 3-4 годин. Після охолодження розчин нейтралізували 2,5 мл крижаної оцтової кислоти. Осад, який утворився, відфільтровували та ретельно промивали водою. Очищували кристалізацією з пропанолу-2. Вихід – 51 %. Т_{пл.} 255-257 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 2,64 (3Н, с., CH₃); 5,52 (2Н, с., CH₂); 7,22-7,25 (5Н, м., Ar-H); 13,75 (2Н, уш.с., NH + COOH). ІЧ (KBr): 3607, 3461, 3188, 3034, 2627, 1657, 1555, 1535, 1493, 1434, 1378, 1325, 1291, 1185, 1135, 1074 см⁻¹.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Досліджено кислотно-основні властивості похідних 5-метил-4-оксо/тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот в системі розчинників діоксан-вода.

2. Встановлено, що ефіри є слабкими кислотами, що дисоціюють по енольній або тіольній групах. Тіольна група іонізує більшою мірою, ніж енольна.

3. Показано, що кислоти двоосновні, їх сила залежить від природи і положення замісників у гетероциклі. Найбільш сильним, але найменш чутливим центром кислотної іонізації є COOH-група.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Александров В. В. Кислотность неводных растворов. / В. В. Александров. – Х. : Вища школа: Вид-во ХДУ, 1981. – 64 с.
2. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований. / А. Альберт, Е. Сержант. – М. : Химия; 1964. – 214 с.
3. Синтез нових 3-заміщених 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1Н,3Н)-діонів та їх протимікробна активність / С.В. Власов, С.М. Коваленко, А.І. Федосов, В.П. Черних // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – Т. 9, № 3 (35). – С. 51-55.
4. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. / Е. Н. Львовский. – М. : Высш. школа, 1988. – 125 с.

5. Реутов О.А. Органическая химия / О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин – М. : Бином, 2005 – Т. 1. – 568 стр.
 6. Пат. : 454721753WO2005/042537 A1 США C07D 487/04, A61K 31/4995, 31/519, 31/53, A61P 29/00 . Phenyl-aniline substituted bicyclic compounds useful as kinase inhibitors / Das Jagabandhu, Hynes John, Leftheris Katerina, Lin Shuqun, Wroblecki Stephen, Wu Hong; (USA), : 454721753WO2005/042537; заявл.: 22.10.2003. Опубл.: 12.05.2005.
 7. Пат. : EP1847541 (A1) Япония A61K31/519; A61K31/5377; A61K31/55; A61P1/06; A61P13/08; - Fused pyrimidine derivative and uses thereof / Hamamura Kazumasa, Oda Tsuneo, Kaku Tomohiro, Suzaki Tomohiko, (Japan), WO2006JP302204 20060202 ; JP20050027806 20050203; Опубл.: 24.10.2007.
 8. Пат. : EP20060766867 20060613 Япония C07D 495/04; A61K 31/519. Thienopyrimidine derivative / Gotanda Kotaro, Shinbo Atsushi, Nakano Youichi, Kobayashi Hideo, Okada Makoto, Asagarasu Akira, (Japan), : WO 2006/135080; заявл.: 13.06.2006. Опубл.: 09.04.2008.
 9. Пат. : US 2007/0197551 A1 США A61K 31/497, C07D 239/06 . Pyrimidine derivatives / Michitaka Sato, Teruaki Matsui Akira Asagarasu, Hiroyuki Hayashi, Sei-ichi Araki, Satoru Tamaki, Nobuyuki Takahashi, Yukinao Yamauchi, Yoshiko Yamamoto, Norio Yamamoto, Chisato Ogawa,; (USA), : US20070197551A1; заявл.: 25.02.2005. Опубл.: 23.09.2007.
 10. Пат. : US 20080280900 США A61K 31/5377, A61K 31/496, A61P 35/00. Bicyclic pyrimidine derivatives as calcium channel blockers / Hassan Pajouhesh, Hossein Pajouhesh, Yanbing Ding, Jason Tan, Mike Grimwood, Francesco Belardetti, Ramesh Kaul; Morrison & Foerster LLP, (USA), : US 20080280900; заявл.: 09.05.2008. Опубл.: 13.11.2008.
 11. Пат. : US20030004172 A1 США CA2433778A1, EP1370562A1, WO2002064598A1. Fused pyrimidinone matrix metalloproteinase inhibitors / William Harter, Jie Li, Daniel Ortwine, Kevon Shuler, Wen-Song Yue, (USA), : US 2003/0004172 A1; заявл.: 13.02.2002. Опубл.: 02.01.2003.
- Синтез нових 3-заміщених 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів та їх протимікробна активність / С. В. Власов, С. М. Коваленко, А. І. Федосов, В. П. Черних // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – Т. 9, № 3 (35). – С. 51-55.
12. Синтез похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону із положенням 6 модифікованим 1,2,4- та 1,3,4-оксадіазолом та їх біологічна активність / Власов С.В., Заремба О.В., Коваленко С.М. [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – Т. 9, № 4 (36). – С. 24-30.
 13. Синтез, модифікація і біологічна активність етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти / Федосов А.І., Коваленко С.М., Власов С.В. [и др.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, № 3 (23). – С. 33-38.
 14. Черних, В.П. Органічна хімія : підруч. для студ. вищих навч. закладів / В.П. Черних, Б.С. Зіменковський, І.С. Гриценко. – 2-ге вид., вип. і доп. – Х. : Вид-во НФаУ : Оригінал, 2008. – 752 с.
 15. Alan R. Katritzky Handbook of Heterocyclic Chemistry. – Academic Press – 2000 – p. 760.
 16. Baumgartner A. New thieno compounds. Part 14. Synthesis of 4-amino-substituted thieno [2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives / A. Baumgartner, R. Pech, R. Boehm. // Pharmazie. — 1993.— Vol.48, №3. — P. 192-194.
 17. H.N. Hafez. Synthesis, biological and medicinal significance of s-glycosido-thieno[2,3-d]pyrimidines as new anti-inflammatory and analgesic agents / H. N. Hafez, A. B. A. El-Gazzar, G. A. M. Nawwar // Eur. J. Med. Chem. — Vol. 45, № 4 – 2010. – P. 1485-1493.
 18. Kalpana P., Manish S., Dinesh S.K., Surendra J.K. // Drug Invention Today. – 2010. – Vol. 2, № 7. – P. 349-357.
 19. Krishnaiah Y.S.R. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs // Journal of Bioequivalence & Bioavailability. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 028-036.
 20. Michael B. Smith. Advancer organic chemistry 5th edition / Michael B. Smith, Jerry March // Ed., John Wiley & Sons, Inc. – 2001. – p. 1459.
 21. Grinev' N. Transformations of 5-methyl-6-carbomethoxy-3,4-dihydrothieno-[2,3-d]pyrimidine for synthesis of 4-methoxy-, 4-alkylamino-, and other derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine/ N. Grinev', N. V. Kaplina // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 1985. – Vol. 21, № 7. – p. 767-770.
 22. Shinde A. J. Solubilization of Poorly Soluble Drugs: A Review. Available at: <http://www.pharmainfo.net/reviews/solubilization-poorly-soluble-drugs-review> (accessed 21 November 2009).
 23. Takagi T., Ramachandran Ch., Bermejo M., Yamashita S., Yu L.X., Amidon G.L. // Molecular pharmaceuticals. – 2006. – Vol. 3, №6. – P. 631-646.
 24. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance, Available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm128219.htm> (accessed 25 May 2009).

25. Wu1 Chi-Yuan, Benet L.Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics

Drug Disposition Classification System // Pharmaceutical Research. – 2005. – Vol. 22, №1. – P. 11–23.

УДК 547.732:547.853.3:54.057

А.В. Ткаченко, С.В. Власов, А.Н. Свечникова, А.В. Журавель

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ

5-МЕТИЛТИЕНО [2,3-D] ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Исследованы кислотно-основные свойства производных 5-метил-4-оксо/тиоксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновых кислот в системе растворителей диоксан-вода. Установлено, что эфиры являются слабыми кислотами, которые диссоциируют по енольной или тиольной группам. Тиольная группа ионизирует в большей степени, чем енольная. Показано, что кислоты двухосновны, их сила зависит от природы и положения заместителей в гетероцикле. Наиболее сильным, но менее чувствительным центром кислотной ионизации является COOH-группа.

Ключевые слова: фармацевтический анализ; кислотно-основное титрование; растворимость.

UDC 547.732:547.853.3:54.057

A.V. Tkachenko, S.V. Vlasov, A.N. Svechnikov, A.V. Zhuravel

DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS DERIVATIVES 5

METHYLTHIENO [2,3-D] PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIC ACID

There were studied acid-base properties of derivatives of 5-methyl-4-oxo/tioxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylic acids in the system of dioxin-water solvents. It was found out that ethers are weak acids, which dissociate by enol and thiol groups. Thiol group ionizes more than enol group. It is shown that acids are dibasic, its strength depends on the nature and position of substituents in heterocycle. The strongest but less sensitive center of acid ionization is COOH-group.

Key words: pharmaceutical analysis; acid-base titration; solvability.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Науковий відділ НФаУ

E-mail: nauka@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:

25.04.2013