

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ  
РАСТВОРОВ

УДК 544.032.732:544.34:(577.164.15+54-723.4)

КОНСТАНТЫ ПРОТОЛИТИЧЕСКИХ РАВНОВЕСИЙ  
В РАСТВОРАХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ  
В СМЕСЯХ ВОДА–ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

© 2020 г. Н. Н. Куранова<sup>а,\*</sup>, Н. А. Чеснокова<sup>а</sup>, А. С. Гущина<sup>а</sup>, К. В. Граждан<sup>а</sup>, В. А. Шарнин<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия

\*e-mail: kax504@isuct.ru

Поступила в редакцию 23.10.2019 г.

После доработки 13.03.2020 г.

Принята к публикации 17.03.2020 г.

Методами потенциометрического титрования и спектрофотометрии определены константы ступенчатого протонирования никотинат-иона при 298.15 К и ионной силе среды 0.25 (NaClO<sub>4</sub>) в водно-диметилсульфоксидных растворах. Установлено, что зависимость констант протонирования никотинат-иона от состава растворителя характеризуется сложной S-образной зависимостью; константа протонирования никотиновой кислоты мало зависит от концентрации растворителя. Полученные результаты рассмотрены с позиций сольватационно-термодинамического подхода. Показано, что изменение энергии Гиббса ступенчатого протонирования никотинат-иона определяется в основном изменением сольватного состояния никотиновой кислоты.

*Ключевые слова:* константа протонирования, энергия Гиббса, никотиновая кислота, никотинат-ион, диметилсульфоксид

DOI: 10.31857/S0044453720100179

Никотиновая кислота (β-пиридинкарбоновая кислота, витамин РР или В<sub>3</sub>) обладает противовоспалительными свойствами [1]. В качестве гиполипидемического средства может использоваться в комплексной терапии атеросклероза, гиперлипидемии, инсулинорезистентности [1, 2]. Интенсивность диффузии никотиновой кислоты через мембраны клеток определяется ее кислотно-основными свойствами, т.е. изучение протолитических равновесий в растворе может представлять интерес для аналитической химии и биохимии. ДМСО применяют в качестве местного противовоспалительного средства [1]. Отмечается способность ДМСО проникать через биологические мембраны и усиливать диффузию через кожу ряда лекарственных веществ, что в совокупности с кислотно-основными свойствами никотиновой кислоты может использоваться как один из факторов влияния на транспортную активность витамина. Кроме того, ДМСО как растворитель является активным участником реакции и способен влиять на ее скорость, направление, механизм.

Раствор никотиновой кислоты представляет собой систему, в которой одновременно могут присутствовать четыре вида частиц (рис. 1): никотинат-анион (Nic<sup>-</sup>); протонированная (H<sub>2</sub>Nic<sup>+</sup>), молекулярная (HNic<sup>0</sup>) и цвиттер-ионная (HNic<sup>±</sup>)

формы никотиновой кислоты. В настоящее время определено, что никотиновая кислота и ее структурные аналоги в водных растворах находятся преимущественно в виде диполярных цвиттер-ионов (HNic<sup>±</sup>) [3–8], содержание нейтральной частицы (HNic<sup>0</sup>) по оценкам разных авторов варьируется: 3 [3], 5.3 [4], 10% [5] (при температуре 293–298 К).

Методом спектроскопии <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР установлено наличие таутомерного равновесия между цвиттер-ионной и молекулярной формами никотиновой кислоты и преобладание последней в растворах диметилсульфоксида при X(ДМСО) > 0.36 мол. доли [6]. Однако, авторами [7] с помощью методов ЭСП, потенциометрического титрования и межфазного распределения показано, что нейтральная форма не является доминирующей в водно-диметилсульфоксидных растворах с содержанием неводного компонента 0.5 мол. доли.

В литературе представлены работы по исследованию протолитических свойств никотиновой кислоты, с использованием нескольких методов определения термодинамических констант протонирования: УФ-спектроскопии [3, 5, 9]; потенциометрического титрования [4, 9, 10], кондуктометрии [11] и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии [8]. Подавляющее их большинство направлено на получение

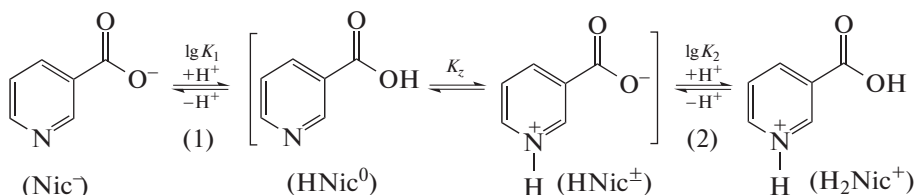


Рис. 1. Схема протекания реакций протонирования.

ступенчатых констант протонирования в водных растворах при 293–298 К.

Цель данной работы – определение констант ступенчатого протонирования никотинат-иона в водно-диметилсульфоксидных растворах методами потенциометрического титрования и спектрофотометрии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методами потенциометрического титрования и спектрофотометрии получены константы протолитических равновесий в растворе никотиновой кислоты при 298.2 ± 0.1 К и ионной силе среды 0.25 (NaClO<sub>4</sub>) в диапазоне концентраций водно-диметилсульфоксидного растворителя от 0 до 0.7 мол. доли ДМСО. Значения ЭДС измеряли с помощью стеклянного и хлорсеребряного электродов с точностью ±0.1 мВ. Электрод сравнения содержал 0.1 М раствор LiCl с соответствующей концентрацией диметилсульфоксида.

В потенциометрической ячейке находился 0.01 М водно-диметилсульфоксидный раствор никотината натрия, в качестве титранта использовался 0.1 М раствор хлорной кислоты в соответствующем растворителе.

Работоспособность электродной системы проверяли по образцовым буферным растворам в интервале рН от 1.68 до 9.18 (в водных растворах), а также по трем-пяти растворам хлорной кислоты с концентрацией 0.001–0.1 моль л<sup>-1</sup> (в водно-органическом растворителе).

Абсорбционные спектры получены на двухлучевом сканирующем спектрофотометре Shimadzu UV-1800, с использованием стандартных кварцевых кювет на 1 см. Пропускная способность UV/Vis, скорость сканирования и интервал данных составляли 0.1 нм, 100 нм мин<sup>-1</sup> и 0.5 нм соответственно. Концентрация никотинат-иона варьировалась в пределах от 0.20 до 0.47 ммоль л<sup>-1</sup>; концентрация хлорной кислоты составляла 0.02–30 ммоль л<sup>-1</sup>.

В исследованиях использовали кристаллическую никотиновую кислоту квалификации “ос.ч”, NaOH, HClO<sub>4</sub> марки “ч. д. а.” без дополнительной очистки, NaClO<sub>4</sub> “ч.” дважды перекристаллизовывали из воды. ДМСО марки “ч.”

очищали перегонкой под вакуумом. Содержание воды в органическом растворителе определялось амперометрическим титрованием по методу Фишера [12], составляло 0.2–0.4 мас. % и учитывалось при приготовлении растворов. Все растворы готовились на бидистилляте.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Планирование эксперимента и обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы KEV [13]. В расчетную схему включали реакции протонирования никотинат-иона и никотиновой кислоты, а также процессы автопротолиза воды и смешанных растворителей [14]. Исключение из расчетной схемы процессов автопротолиза не приводило к изменению равновесных концентраций и определяемых констант. Спектрофотометрические измерения показали наличие двух максимумов при 210 и 262.5 нм (рис. 2), что согласуется с данными [3]. С уменьшением рН раствора пик при 210 нм незначительно смещается в длинноволновую область, также для него наблюдается гипохромный эффект. Для пика при длине волны 262.5 нм отмечен слабый гипсохромный сдвиг с одновременным увеличением интенсивности поглощения на 50%. Логарифмы констант протолитических равновесий никоти-

Таблица 1. Логарифмы констант протонирования никотинат-иона (Nic<sup>-</sup>) и никотиновой кислоты (HNic) в водно-диметилсульфоксидном растворителе при 298.2 ± 0.1 К и ионной силе среды 0.25 (NaClO<sub>4</sub>)

X(ДМСО), мол. доли	lg K <sub>1</sub>	lg K <sub>2</sub>
0.00	4.86 ± 0.06	2.34 ± 0.11
	4.61 ± 0.11*	2.13 ± 0.19*
0.10	4.11 ± 0.07	2.16 ± 0.06
0.20	4.14 ± 0.10	2.13 ± 0.10
0.30	5.09 ± 0.04	2.30 ± 0.05
0.40	5.34 ± 0.77	1.97 ± 0.10
0.50	5.35 ± 0.05	1.99 ± 0.03
0.70	4.45 ± 0.22	2.35 ± 0.10

\* Данные, рассчитанные из спектрофотометрических измерений.

новой кислоты в водно-диметилсульфоксидных растворах приведены в табл. 1.

Погрешности определения логарифма констант оценивали путем статистической обработки результатов серии экспериментов и представляли собой доверительный интервал при доверительной вероятности 0.95. Значения логарифмов констант, полученные нами разными методами, достаточно хорошо согласуются между собой и для водных растворов – с представленными в литературе (табл. 2).

Зависимость констант протонирования никотинат-иона от состава растворителя характеризуется сложной S-образной зависимостью с минимумом при  $X(\text{ДМСО}) = 0.1$  мол. доли и максимумом при  $X(\text{ДМСО}) = 0.5$  мол. доли (табл. 1). Константа протонирования никотиновой кислоты мало зависит от концентрации растворителя.

Близкие значения констант протонирования никотинат-иона и пиридина [4] в водных растворах и растворах с низким содержанием ДМСО; способность молекулы никотинат-иона к образованию водородных связей с молекулами воды, в основном, через карбоксилатную группу [16] свидетельствует о протонировании никотинат-иона преимущественно по атому азота пиридинового кольца с образованием цвиттер-ионной частицы. Вторая ступень протонирования в данных растворителях определяется присоединением протона к карбоксилатной группе цвиттер-ионной формы никотиновой кислоты. В смешанных растворителях с концентрацией ДМСО более 0.1 мол. доли, одновременно могут протекать два процесса – протонирование никотиновой кислоты по карбоксилатной группе и через пиридиновый атом азота.

Влияние растворителя на константы протолитических равновесий никотиновой кислоты рассмотрено с позиций сольватационно-термодинамического подхода, который позволяет учесть сольватационные вклады всех реагентов в энергетику изучаемых процессов:

$$\begin{aligned} \Delta G_{r1,r2}^0 &= -RT \ln K_{1,2}, \\ \Delta_{tr}G_{r1}^0 &= \Delta_{tr}G_{r1S}^0 - \Delta_{tr}G_{r1W}^0 = \\ &= \Delta_{tr}G_{\text{HNic}}^0 - \Delta_{tr}G_{\text{H}}^0 - \Delta_{tr}G_{\text{Nic}}^0, \\ \Delta_{tr}G_{r2}^0 &= \Delta_{tr}G_{r2S}^0 - \Delta_{tr}G_{r2W}^0 = \\ &= \Delta_{tr}G_{\text{H}_2\text{Nic}}^0 - \Delta_{tr}G_{\text{H}}^0 - \Delta_{tr}G_{\text{Nic}}^0, \end{aligned}$$

где  $\Delta_{tr}G_{\text{HNic}}^0$ ,  $\Delta_{tr}G_{\text{H}_2\text{Nic}}^0$ ,  $\Delta_{tr}G_{\text{H}}^0$ ,  $\Delta_{tr}G_{\text{Nic}}^0$  – изменение энергии Гиббса при переносе никотиновой кислоты, ее протонированной формы, протона и никотинат-иона из воды (W) в растворитель (S) (заряды частиц опущены).

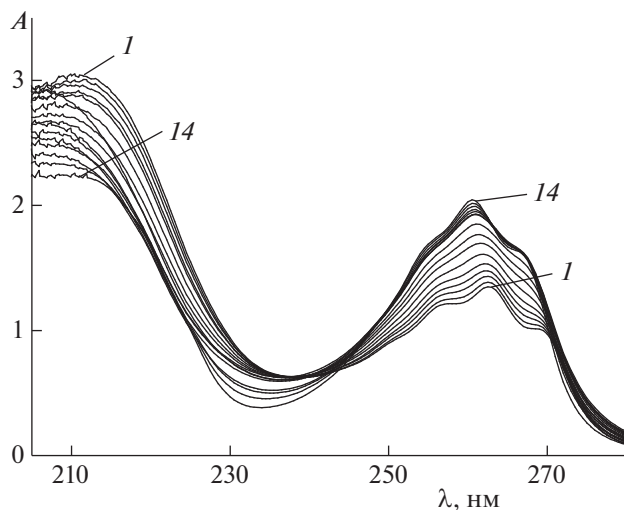
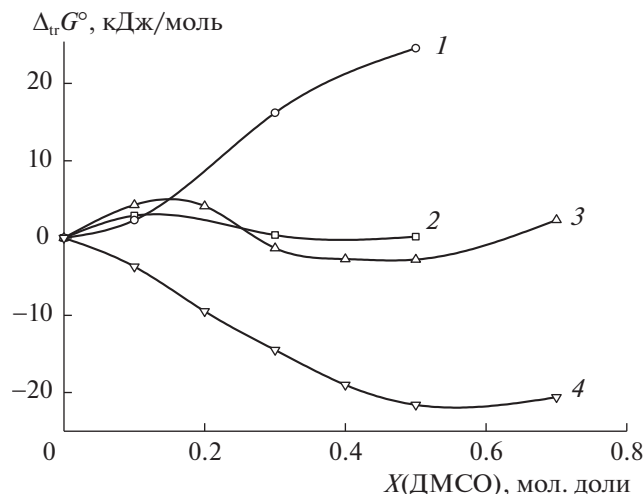


Рис. 2. Зависимости УФ-спектров водных растворов никотината натрия от pH среды ( $C(\text{HNic}) = 0.0004030$  моль  $\times$  л $^{-1}$ , pH 6.57 (1) ÷ 1.88 (14).

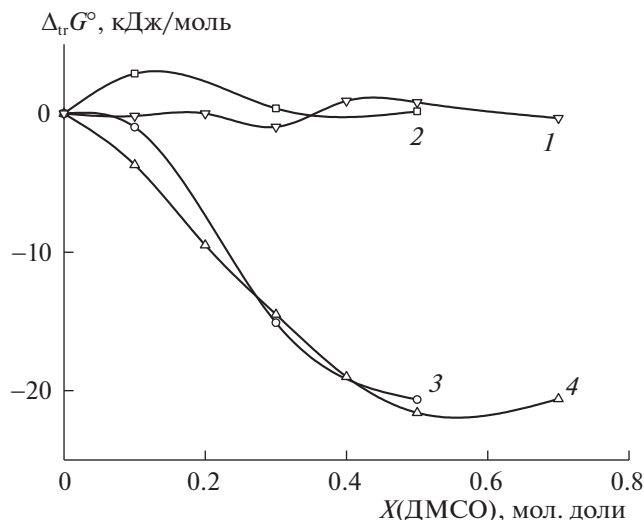
С использованием приведенных выше уравнений, литературных данных по сольватации протона [17] и никотиновой кислоты [7] были рассчитаны энергии Гиббса переноса никотинат-иона и протонированной формы никотиновой кислоты (рис. 3, 4). Значения энергии Гиббса переноса реакции и сольватации реагентов принимались за стандартные, так как поддерживаемая ионная сила растворов имела невысокое значение, и при экстраполяции констант протонирования (для водных растворов) к нулевому значению  $I$ , изменения в соответствующих константах протонирования не превышали погрешности их определения. (Например, для реакции протонирования никотиновой кислоты различия в константах протонирования незначительны:  $\lg K = 2.45 \pm 0.20$  ( $I = 0.0$ );  $2.34 \pm 0.11$  ( $I = 0.25$ );  $2.15 \pm 0.10$  ( $I = 0.50$ );  $2.10 \pm 0.15$  ( $I = 0.75$ ).

Таблица 2. Логарифмы констант протонирования никотинат-иона ( $K_1$ ) и никотиновой кислоты ( $K_2$ ) в водных растворах

$\lg K_1$	$\lg K_2$	Источник
4.86	2.34	Данная работа
4.82	2.13	[3]
4.90	2.03	[4]
4.81	2.07	[5]
4.86	2.86	[8]
4.83	1.98	[9]
4.86	2.19	[10]
4.83	2.03	[15]



**Рис. 3.** Изменение энергии Гиббса при переносе никотинат-иона (1), никотиновой кислоты (2) [7], протона (4) [17] и реакции протонирования никотинат-иона (3) из воды в растворитель вода–диметилсульфоксид.



**Рис. 4.** Изменение энергии Гиббса реакции протонирования никотиновой кислоты (1) и при переносе никотиновой кислоты (2) и ее протонированной формы (3), протона [17] (4) из воды в растворитель вода–диметилсульфоксид.

Диметилсульфоксид, как донорный растворитель, сольватирует акцепторы электронов лучше, чем вода, что может объяснить значительное уменьшение энергии Гиббса при переносе протона из воды в смешанные растворители. Анионы, способные образовывать с протонодонорными растворителями водородные связи, в апротонных растворителях сольватируются слабо. Вклады от изменения энергии Гиббса при переносе протона и никотинат-иона в значительной степени компенсируют друг друга, вклад сольватации никотиновой кислоты минимальный (рис. 3). По этой причине изменение энергии Гиббса переноса реакции протонирования никотинат-иона имеет незначительную (по сравнению с ионами) величину по всем областям составов растворителя вода–ДМСО и определяется сольватационным вкладом никотиновой кислоты.

Зависимость констант протонирования никотинат-иона от состава водно-этанольного растворителя также экстремальна с минимумом при  $X(\text{EtOH}) = 0.1$  мол. доли [8]. В данном случае, основной причиной изменения энергии Гиббса реакции является большая дестабилизация никотинат-иона по сравнению с никотиновой кислотой [16].

Энергия Гиббса переноса реакции протонирования никотиновой кислоты (реакция (2), рис. 1) практически не зависит от состава водно-диметилсульфоксидного растворителя (рис. 4). Значительная сольватация катионов растворителем не приводит к существенным изменениям в энергетической характеристике реакции, и протекание изозарядного кислотно-основного равновесия в электронодонорном растворителе формально бу-

дет определяться величиной  $\Delta_r G^0$  никотиновой кислоты.

Работа выполнена в НИИ термодинамики и кинетики химических процессов ИГХТУ при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (проект № 14.Z56.20.2026-МК) в рамках Государственного задания (проект № FZZW-2020-0009).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2012. 1216 с.
2. *Karpe F., Frayn F.K.N.* // *Lancet*. 2004. V. 363. P. 1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16359-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16359-9)
3. *Nagy P.I., Takács-Novák K.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. I. 21. V. 119. P. 4999. <https://doi.org/10.1021/ja963512f>
4. *Halle J.C., Lelievre J., Terrier F.* // *Can. J. Chem.* 1996. V. 74. № 4. P. 613. <https://doi.org/10.1139/v96-065>
5. *Green R.W., Tong H.K.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1956. V. 78. P. 4896. <https://doi.org/10.1021/ja01600a023>
6. *Khan T., Halle J.-C., Simonnin M.-P., Schaar R.* // *J. Phys. Chem.* 1977. V. 81. № 6. P. 587. <https://doi.org/10.1021/j100521a019>
7. *Граждан К.В., Гамов Г.А., Душина С.В., Шарнин В.А.* // *Журн. физ. химии*. 2012. Т. 86. № 11. С. 1802. <https://doi.org/10.1134/S0036024412110131>
8. *Куранова Н.Н., Душина С.В., Шарнин В.А.* // *Журн. неорганической химии*. 2008. Т. 53. № 12. С. 2076. <https://doi.org/10.1134/S0036024410050146>

9. *Niazi M.S.K., Mollin J.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1987. V. 60. № 7. 2605.  
<https://doi.org/10.1246/bcsj.60.2605>
10. *Gonçalves E.M., Joseph A., Conceição A.C.L., Minas Da Piedade M.E.* // J. Chem. Eng. Data. 2011. V. 56. № 6. P. 2964.  
<https://doi.org/10.1021/je200263g>
11. *Orehova Z., Ben-Hamo M., Manzurola E., Apelblat A.* // J. Sol. Chem. 2005. V. 34. № 6. P. 687.  
<https://doi.org/10.1007/s10953-005-4493-2>
12. *Пономарёв В.Д.* Аналитическая химия (в двух частях). Часть 2. Количественный анализ. М.: Высш. школа, 1982. 288 с.
13. *Meshkov A.N., Gamov G.A.* // Talanta. 2019. V. 198. P. 200.  
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.01.107>
14. *Фялков Ю.Я.* Растворитель как средство управления химическим процессом. Л.: Химия, 1990. 240 с.
15. *Martel A.E., Smith R.M.* Critical Stability Constants. New York: Plenum Press, 1989. V. 6. 662 p.
16. *Gamov G.A., Kuranova N.N., Pogonin A.E. et al.* // J. Mol. Struct. 2018. V. 1154. P. 565.  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.086>
17. *Kalidas C., Hefter G., Marcus Y.* // Chem. Rev. 2000. V. 100. № 3. P. 819.