

УДК 544.36:544.34+544.77

**ВЛИЯНИЕ МИЦЕЛЛЯРНОЙ СРЕДЫ БРИДЖ 35 НА ПРОТОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЯДА АМИНОДИФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ****© 2010 А. П. Бойченко, А. Ю. Сидоренко, В. В. Марков, Х. Ле Конг, А. Г. Матвеева\*, Л. П. Логинова**

В мицеллярных растворах Бридж 35 определены показатели кажущихся констант диссоциации 4-х аминоксифосфоновых кислот: 3-амино-1-гидроксипропилидендифосфоновой (АПДФ), 3-диметиламино-1-гидроксипропилидендифосфоновой (ДМАПДФ), 3-морфолино-1-гидроксипропилидендифосфоновой (МПДФ), 4-амино-1-гидоксибутилидендифосфоновой (АБДФ). Показано, что в мицеллярной среде  $pK_{a2}$  кислот увеличиваются, а  $pK_{a3}$ - $pK_{a5}$  уменьшаются. Выявленные эффекты лишь частично могут быть объяснены аналогией мицеллярных растворов неионных ПАВ и водно-органических смесей растворителей.

**Ключевые слова:** аминоксифосфоновые кислоты, мицеллы, Бридж 35, кажущаяся константа диссоциации

**Введение**

В настоящее время актуальным является поиск простых и стабильных систем для исследования процессов диссоциации, комплексообразования, агрегации и т.п. в условиях, имитирующих условия протекания реакций в биологических средах. Наиболее подходящими кандидатами на роль биомиметиков оказались водные растворы поверхностно-активных веществ (ПАВ), содержащие лиофильные наноразмерные агрегаты [1, 2], которые являются термодинамически стабильными и сочетают гидрофобное ядро и гидрофильную поверхность [3, 4]. Особенно интересно влияние мицеллярной среды на протолитические и комплексообразующие свойства лекарственных препаратов, механизм действия которых основан на взаимодействии молекул препарата с ионами металлов в организме [5-8].

В наших предыдущих работах исследовано влияние мицелл ионных ПАВ на химические равновесия кислот фосфора, которые широко используются для лечения заболеваний костей. Изучено влияние мицеллярной среды додецилсульфата натрия (ДСН), цетилпиридиний хлорида (ЦПХ) и цетилпиридиний нитрата на протолитические и комплексообразующие свойства ряда гем-дифосфоновых кислот [9]. Пересмотрены данные о константах диссоциации 4-амино-1-гидоксибутилидендифосфоновой (алендроновой) кислоты в водной среде и изучена ее диссоциация в мицеллярных растворах ЦПХ [5]. Получены константы диссоциации 3-амино-1-гидроксипропилидендифосфоновой (памидроновой), 3-диметиламино-1-гидроксипропилидендифосфоновой (олпадроновой), 3-морфолино-1-гидроксипропилидендифосфоновая кислоты в мицеллярных растворах ЦПХ, а также исследовано влияние мицелл катионного ПАВ на комплексообразование ионов кальция и магния с этими кислотами [8].

В последнее время многообещающие результаты по предсказанию транспорта веществ через биологические мембраны и построению корреляций хроматографическое удерживание – биологическая активность получены с использованием мицеллярных растворов неионного ПАВ Бридж 35 [10-15]. Мицеллярная жидкостная хроматография с подвижными фазами на основе Бридж 35 получила даже специальное название – биораспределительная жидкостная хроматография (biopartitioning micellar chromatography) [16].

Исследования влияния мицеллярной среды Бридж 35 на протолитические свойства ограничены в основном молекулами красителей и лишь в некоторых работах изучены протолитические равновесия других биологически активных веществ в растворах этого неионного ПАВ [17, 18].

В этой работе методом потенциометрического титрования определены константы диссоциации 4-х аминоксифосфоновых кислот, а именно 3-амино-1-гидроксипропилидендифосфоновой (АПДФ), 3-диметиламино-1-гидроксипропилидендифосфоновой (ДМАПДФ), 3-морфолино-1-

\* *Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28*

гидрокси-пропилидендифосфоновой (МПДФ), 4-амино-1-гидроксибутилидендифосфоновой (АБДФ), в мицеллярных растворах Бридж 35.

### Экспериментальная часть

#### *Реагенты*

Для изучения диссоциации АБДФ использовали алендронат натрия тригидрат (фармакопейный стандартный образец), любезно предоставленный фирмой АТ «Стома». Остальные аминокислоты синтезированы в Институте элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова [8]. Исходный раствор хлороводородной кислоты с молярной концентрацией 0.1 М готовили разбавлением концентрированного раствора HCl (пл. 1.173 г/см<sup>3</sup>) квалификации х.ч и стандартизовали по навескам карбоната натрия. Исходный раствор гидроксида калия, свободный от карбонатов, с молярной концентрацией KOH 0.1 М готовили по методике, описанной в работе [19], и стандартизовали по навескам адипиновой кислоты. Рабочие растворы HCl и KOH готовили разбавлением исходных растворов непосредственно перед титрованием. В качестве неионогенного поверхностно-активного вещества использовали Бридж 35 (Acros Organics, Англия; Merck, Германия), в качестве фонового электролита — KCl. Для приготовления всех растворов использовалась свободная от карбонатов бидистиллированная вода.

#### *Аппаратура и условия потенциометрического титрования*

Основными методами определения констант диссоциации в настоящее время являются потенциометрическое и спектрофотометрическое титрование. В случае исследования химических равновесий в растворах ПАВ последний метод чаще используется, так как он дает дополнительную информацию о влиянии среды на спектры поглощения. Однако аминокислоты, как и, например, большинство протеиногенных аминокислот, практически не поглощают свет в УФ и видимом диапазоне, поэтому предпочтительным оказывается метод потенциометрического титрования.

Потенциометрические титрования выполнены при температуре  $25.0 \pm 0.1$  °С. Потенциометрическая ячейка состояла из стеклянного электрода ЭСЛ-63-07 и полуэлемента сравнения ЭВЛ-1МЗ; ее градуировали по стандартным буферным растворам с рН 3.56, 4.01, 6.86 или 4.01, 6.86, 9.18 в зависимости от диапазона рН при кислотно-основном титровании. Электродвижущую силу (э.д.с.) измеряли по компенсационной схеме (потенциометр Р-307, нуль-инструмент рН-метр рН 121) с погрешностью не выше 0.2 мВ. Во всех случаях концентрация Бридж 35 в мицеллярных растворах составляла 0.10 М. Ионную силу 0.10 М титруемых растворов и титрантов поддерживали добавками KCl.

Концентрация алендроната натрия в титруемых растворах составляла  $1 \cdot 10^{-3}$  М, объем титруемого раствора 20 мл. Так как алендронат натрия является мононатриевой солью алендроновой кислоты, то  $pK_{a2}$  рассчитывали по данным титрования раствора алендроната натрия  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствором HCl. Для определения значений  $pK_{a3}$  -  $pK_{a5}$  раствор алендроната натрия титровали  $3 \cdot 10^{-3}$  М раствором KOH. Кривые титрования в первом случае содержали около 20 точек, во втором около 40 точек. Значения  $pK_{a2}$  -  $pK_{a5}$  остальных кислот определяли по результатам титрования  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствора кислоты раствором  $4 \cdot 10^{-3}$  М KOH. Кривые титрования содержали от 40 до 50 точек.

#### *Программное обеспечение и расчет констант ионизации*

Данные потенциометрических титрований обрабатывались по программе CLINP 2.0 (Холин Ю.В., Мерный С.А., Коняев Д.С. <http://www-chemo.univer.kharkov.ua>). Полученные в параллельных титрованиях значения показателей константы ионизации усредняли, используя подход, предложенный в работе [20] и учитывающий корреляцию значений констант, полученных из одного эксперимента, и их погрешности. Подход реализован нами в виде модуля программы MATLAB 7.0 (<http://www.mathworks.com/>). Для построения диаграмм распределения по значениям констант диссоциации использовали программу HySS2009 (<http://www.hyperquad.co.uk/>).

## Результаты и обсуждение

## Диссоциация аминодифосфоновых кислот в водных растворах

На рис. 1 представлены графические формулы исследованных аминодифосфоновых кислот.

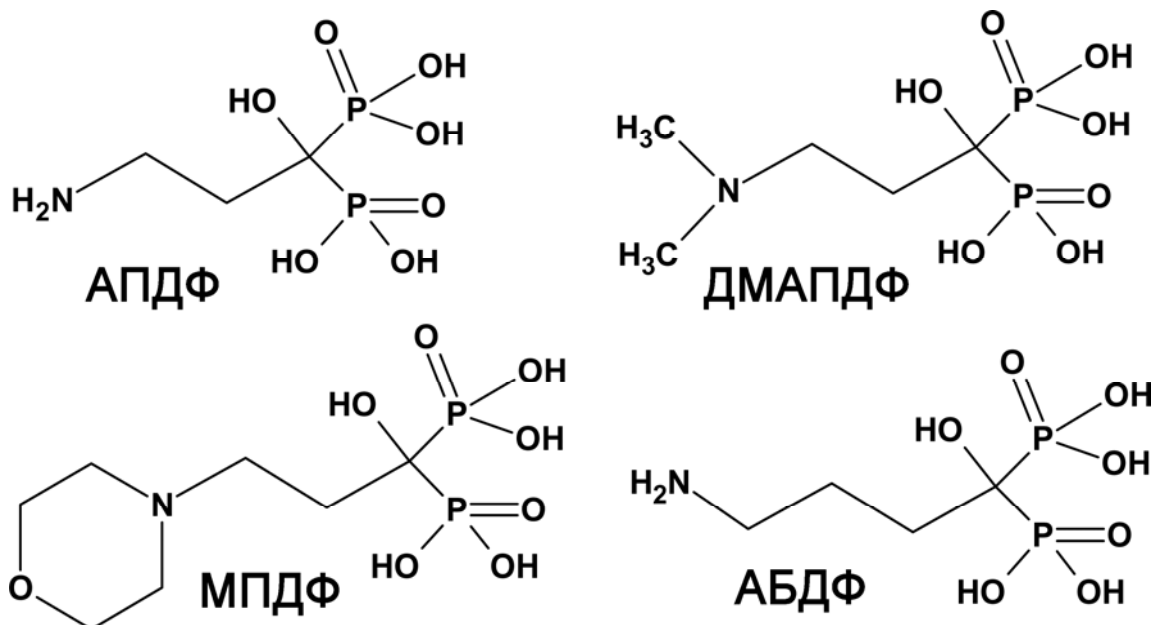
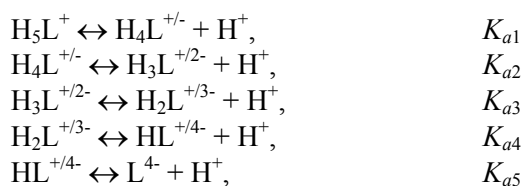


Рис. 1. Графические формулы аминодифосфоновых кислот

Согласно литературным данным, электронейтральные формы ABDF, APDF, DMAPDF являются цвиттер-ионами [21]. Данных о строении MPDF в водных растворах нами не найдено, однако авторы работы [22] предполагают, что механизм ее диссоциации аналогичен DMAPDF. Необходимо учесть, что присутствие атома кислорода в гетероциклическом кольце уменьшает основность атома азота [23], что приводит к значительно более низким значениям  $pK_a$  для морфолина ( $pK_a = 8.49$ ;  $I=0$  [24]) и *N*-метилморфолина ( $pK_a = 7.41$ ;  $I=0.1$  [25]) по сравнению с пиперидином ( $pK_a = 10.22$ ;  $I=0$  [26]) и *N*-метилпиперидином ( $pK_a = 10.08$ ;  $I=0$  [26]).

Таким образом, протолитические равновесия исследуемых АДФК в водных растворах включают диссоциацию протонированной аминогруппы и двух фосфоновых групп в соответствии со схемой:



При такой нумерации констант диссоциацию электронейтральной формы кислот, являющейся цвиттер-ионом, характеризует константа  $K_{a2}$ . Константа диссоциации катионокислоты  $K_{a1}$  смещена в сильноокислую область и не может быть определена методом потенциометрического титрования. В схеме отсутствует уравнение реакции диссоциации геминальной гидроксогруппы,  $K_{a6}$ , так как в водных растворах до pH 13 она не диссоциирует [27, 28]. Константы  $K_{a1}$  -  $K_{a4}$  соответствуют диссоциации РОН-групп, а  $K_{a5}$  – отщеплению бетаинового протона [21].

Ранее нами были переопределены и уточнены константы диссоциации исследованных аминодифосфоновых кислот в водных растворах [5-8]. Полученные показатели констант диссоциации представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Значения  $pK_{a,n}$  аминоксидифосфоновых кислот в водных и мицеллярных растворах Бридж 35

	Водные растворы, 0.1 М КСl [8]	Мицеллярный раствор 0.1 М Бридж 35, 0.1 М КСl	$\Delta pK_{a,n}$
АПДФ			
$pK_{a2}$	2.66	3.87±0.08	1.21
$pK_{a3}$	6.01±0.01	4.82±0.05	-1.19
$pK_{a4}$	9.97±0.02	6.22±0.03	-3.75
$pK_{a5}$	10.74±0.05	9.11±0.03	-1.63
ДМАПД			
$pK_{a2}$	2.95	4.0±0.2	1.1
$pK_{a3}$	5.97±0.03	4.83±0.14	-1.14
$pK_{a4}$	9.75±0.05	6.06±0.09	-3.69
$pK_{a5}$	10.96±0.14	9.04±0.08	-1.92
МПДФ			
$pK_{a2}$	2.82	4.1±0.1	1.3
$pK_{a3}$	5.77±0.03	4.57±0.09	-1.20
$pK_{a4}$	8.98±0.04	5.46±0.05	-3.52
$pK_{a5}$	10.32±0.06	6.72±0.05	-3.6
АБДФ			
$pK_{a2}$	2.24±0.01 [5,7]	3.89±0.07	1.65
$pK_{a3}$	6.38±0.03 [5,7]	5.79±0.05	-0.59
$pK_{a4}$	10.68±0.06 [5,7]	6.75±0.05	-3.93
$pK_{a5}$	11.4±0.2 [5,7]	8.66±0.04	-2.74

### 3.2 Протолитические свойства аминоксидифосфоновых кислот в мицеллярных растворах Бридж 35

Влияние мицеллярной среды ПАВ на химические равновесия обусловлено связыванием молекул или ионов мицеллами. Этому процессу соответствует квазихимическая реакция:



где  $H_{5-n}L$  – протолитическая форма в объеме водной фазы;  $\text{Mic}$  – мицелла;  $H_nL \{ \text{Mic} \}$  – протолитическая форма, связанная мицеллой ПАВ. Уравнение закона действующих масс реакции (1) может быть записано в следующем виде:

$$K_{b,H_{5-n}L} = \frac{[H_{5-n}L]_m}{[H_{5-n}L]_w (c_s - c_{mc})} \quad (2)$$

где  $K_{b,H_{5-n}L}$  – константа связывания протолитической формы  $H_{5-n}L$  мицеллами;  $[H_{5-n}L]_m$  и  $[H_{5-n}L]_w$  – равновесные концентрации формы  $H_{5-n}L$  в мицеллярной и водной фазе;  $(c_s - c_{mc})$  – концентрация мицеллизованного ПАВ;  $c_s$  – общая концентрация ПАВ;  $c_{mc}$  – критическая концентрация мицеллообразования.

Константу диссоциации, полученную в мицеллярном растворе, называют «кажущейся» и обозначают  $K_a^{app}$ . Значение показателя кажущейся константы диссоциации,  $pK_a^{app}$ , можно связать с показателем константы диссоциации, определенной в водном растворе при близком значении коэффициента активности протонов:

$$pK_{an}^{app} = pK_{an} + \lg \frac{1 + K_{b,H_{5-n+1}L} (c_s - c_{mc})}{1 + K_{b,H_{5-n}L} (c_s - c_{mc})} \quad (3)$$

Разницу между значениями  $pK_{an}$ , полученными в водных растворах, и «кажущимися» значениями, полученными в мицеллярных растворах  $\Delta pK_{an} = (pK_{an}^{app} - pK_{an})$  можно рассматривать

как эффект мицеллярной среды, выражающийся в различном связывании протонированной,  $K_{b,H_{5-n+1}L}$ , и депротонированной форм,  $K_{b,H_{5-n}L}$ , кислоты.

В табл. 1 приведены значения показателей кажущихся констант диссоциации аминокислот, полученные в мицеллярных растворах неионного ПАВ – Бридж 35, содержащих 0.10 М NaCl, а также значения  $\Delta pK_{an}$ .

Влияние неионных ПАВ на протолитические свойства кислот чаще всего сравнивают с влиянием водно-органических смесей растворителей [29]: мицеллярная среда должна способствовать стабилизации наименее заряженной протолитической формы. Такая аналогия экспериментально подтверждена данными о влиянии неионных ПАВ на диссоциацию катионокислот различного типа (+/0), (+±/±), (+/±) и (++/+±), цвиттер-ионов (±/-); нейтральных кислот (0/-). Насколько нам известно, диссоциация аминокислот в мицеллярных растворах неионных ПАВ до этой работы не изучалась.

Анализ данных табл. 1 показывает, что аналогия мицеллярной среды Бридж 35 с влиянием водно-органических растворителей в случае аминокислот прослеживается для  $pK_{a2}^{app}$ , значение которой в мицеллярной среде Бридж 35 увеличивается более чем на одну логарифмическую единицу для всех аминокислот. Кроме того, стабилизацией наименее заряженной протолитической формы можно объяснить уменьшение значения  $pK_{a5}^{app}$  в мицеллярной среде: на пятой ступени отщепляется бетаиновый протон, что сопровождается уменьшением числа зарядов иона кислоты (±3-/4-).

Кроме  $pK_{a5}^{app}$ , в мицеллярной среде значительно снижаются также  $pK_{a3}^{app}$  и  $pK_{a4}^{app}$  (табл. 1), последняя величина изменяется более чем на три логарифмические единицы. Такой эффект мицеллярной среды Бридж 35 на протолитические свойства многоосновных протолитов зафиксирован впервые. Эффект уменьшения  $pK_{a3}^{app}$  и  $pK_{a4}^{app}$ , скорее всего, связан с особенностями строения аминокислот. Известно, что они способны образовывать циклические структуры в водных растворах [21], а две дифосфоновые группы часто рассматривают как единый центр протонирования. Однако для объяснения обнаруженных эффектов необходимо их более детальное изучение, например, методами ЯМР и Раман-спектроскопии.

Значительное увеличение силы аминокислот при диссоциации по 3-5 ступеням приводит к изменению вида кривых титрования, скачок на которых смещается в область диссоциации по 4 ступени (Рис. 2).

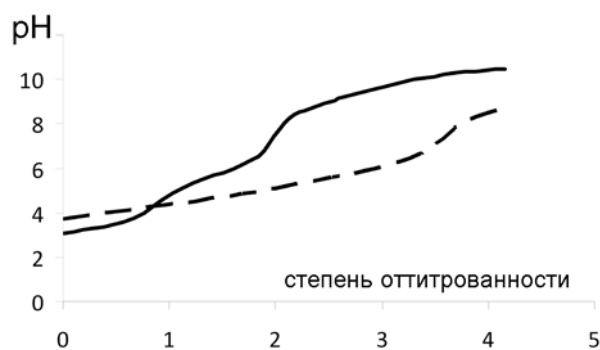
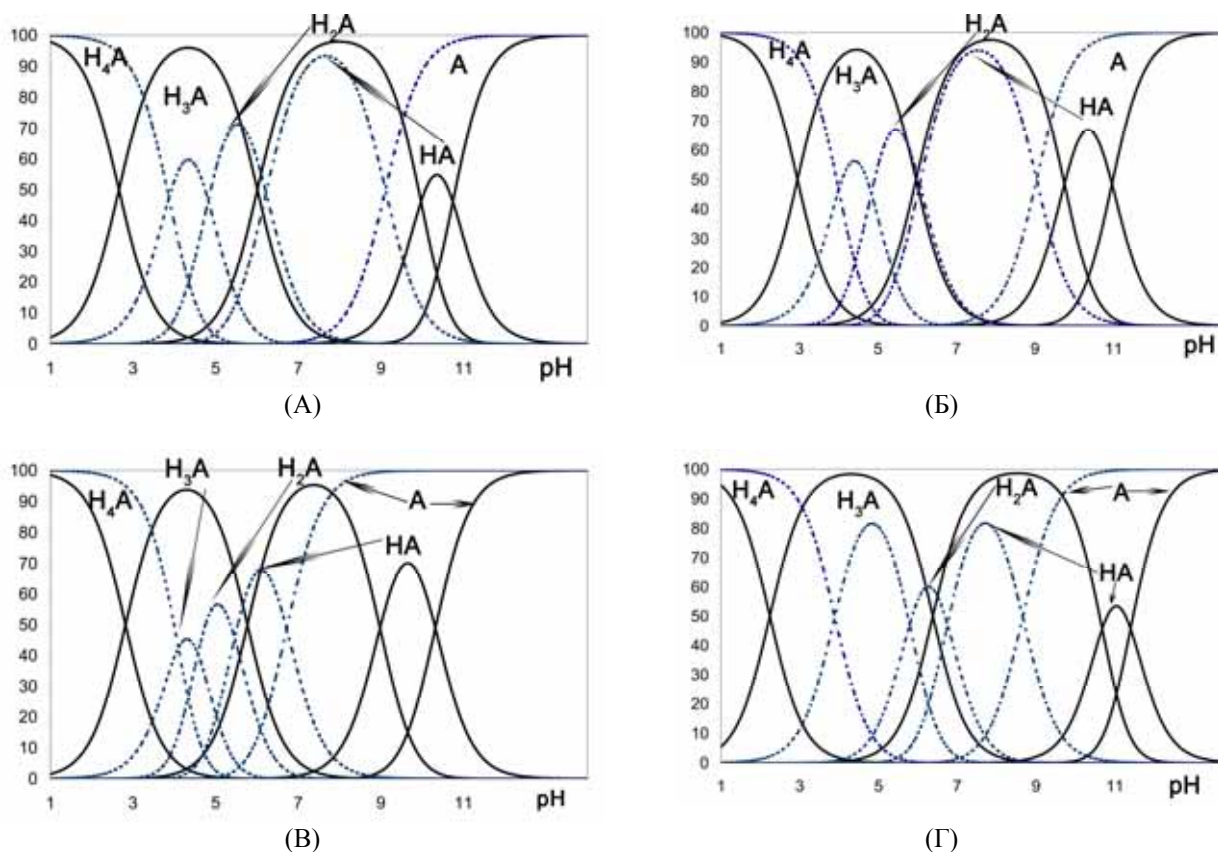


Рис. 2. Кривые титрования МПДФ раствором КОН в водном растворе (сплошная линия) и мицеллярной среде Бридж 35 (пунктирная линия)

Сближение значений  $pK_{a2}^{app}$  –  $pK_{a5}^{app}$  приводит к изменению областей преобладания протолитических форм кислот (Рис. 3).

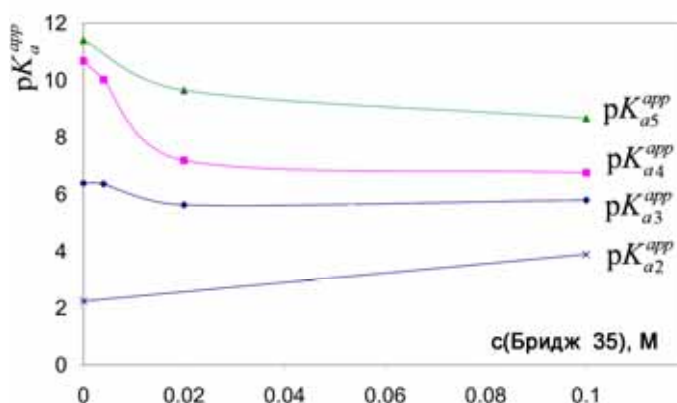
Наиболее заметно влияние мицеллярной среды Бридж 35 на диссоциацию МПДФ (Рис. 3В), для которой области преобладания промежуточных протолитических форм сужаются до 1 единицы pH. Смещение областей преобладания протолитических форм аминокислот должно способствовать и смещению областей преобладания комплексов кислот с биометаллами в область биологических значений pH [8].



**Рис. 3.** Долевые диаграммы распределения протолитических форм аминоксифосфоновых кислот в водных (сплошные линии) и мицеллярных растворах Бридж 35 (пунктирные линии). А – АПДФ; Б – ДМАПД; В – МПДФ; Г – АБДФ

### 3.2 Влияние концентрации Бридж 35 на силу АБДФ

Известно, что влияние мицеллярной среды на константы диссоциации протолитов зависит от концентрации ПАВ в растворе или концентрации мицелл. Такие зависимости можно использовать для оценки полноты связывания протолитических форм мицеллами ПАВ и расчета констант связывания по линеаризованному уравн. (3). На рис. 4 представлены зависимости  $pK_{a,2}^{app}$  –  $pK_{a,5}^{app}$  от концентрации Бридж 35.



**Рис. 4.** Зависимость показателей кажущихся констант диссоциации АБДФ от концентрации Бридж 35.

С увеличением концентрации Бридж 35 показатели констант диссоциации резко изменяются приблизительно до концентрации Бридж 35 0.02 М, после чего на зависимости  $pK_{an}^{app}$  от концентрации Бридж 35 наблюдается плато. Интересно, что узкий диапазон, на котором  $pK_{an}^{app}$

зависит от концентрации Бридж 35, наблюдался ранее для эфиров п-гидроксibenзойной кислоты [18].

### Выводы

Влияние мицеллярной среды неионогенного ПАВ Бридж 35 на протолитические свойства аминокислот приводит к сближению значений  $pK_{a2}^{app}$  –  $pK_{a5}^{app}$  и сужению областей преобладания промежуточных протолитических форм. Эффект мицеллярной среды неионогенного ПАВ для  $pK_{a2}^{app}$  и  $pK_{a5}^{app}$  согласуется с ранее обнаруженными закономерностями. В то же время в мицеллярных растворах Бридж 35 наблюдается уменьшение  $pK_{a3}^{app}$  и  $pK_{a4}^{app}$  по сравнению с водными растворами, что противоречит простой аналогии между мицеллярными растворами неионогенного ПАВ и водно-органическими растворителями.

### Литература

1. Quinones-Torrel C. An LD50 model for predicting psychotropic drug toxicity using biopartitioning micellar chromatography / C. Quinones-Torrel, S. Sagrado-Vives, R. M. Villanueva-Camanas and M. J. Medina-Hernandez // *Biomed. Chromatogr.* – 2001. – Vol. 15. – P. 31-40.
2. Tonellato U. Reactivity and selectivity in aggregate systems / U. Tonellato // *Pure Appl. Chem.* – 1998. – Vol. 70. – P. 1961-1968.
3. M.J. Rosen, *Surfactants and interfacial phenomena*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2004.
4. K. Holmberg, D.O. Shah, M.J. Schwuger, *Handbook of applied surface and colloid chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, 2002.
5. Boichenko A.P. Re-evaluated Data of Dissociation Constants of Alendronic, Pamidronic and Olpadronic Acids / V.V. Markov, Hoan Le Cong A.G. Matveeva, L.P. Loginova // *Central European J. Chem.* — 2009. — Vol. 7, №. 1. — P. 8-13.
6. Конг Х.Л. Влияние мицеллярной среды цетилпиридиния хлорида на кислотно-основные свойства гидроксиаминопропилидендифосфоновой кислоты и её аналогов / Л.П. Логинова, И. В. Левин, А.Г. Матвеева // *Вісник Харк. нац. ун-ту, Серія Хімія.* — 2007. — №. 770, Вип. 15(38). — С. 76-81.
7. Бойченко А.П., Марков В.В., Иващенко А.Л., Спирина Е.Ю., Логинова Л.П. Пересмотренные данные о кислотно-основных свойствах алендроновой кислоты в воде и организованных растворах и методика простого титриметрического определения алендроната натрия // *Вісник Харк. нац. ун-ту, Серія Хімія.* Вип. 15(38). — 2007 — С. 62-69.
8. Cong H.Le. Complexation of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> with aminopropylidenebisphosphonic acids in aqueous and micellar solutions of cetylpyridinium chloride / Hoan Le Cong, Alexander P. Boichenko, Igor V. Levin, Anna G. Matveeva, Lidia P. Loginova // *J. Mol. Liq.* — 2010. — doi:10.1016/j.molliq.2010.03.014.
9. Loginova L. P. Acid-base and complexation properties of gem-diphosphonic and gem-diphosphinic acids in aqueous solutions and micellar media of surfactants / L. P. Loginova, I. V. Levin, A. G. Matveeva, S. A. Pisareva, and E. E. Nifantrev // *Russ. Chem. Bull.* — 2004. — Vol. 53. — P. 2000-2007.
10. Molero-Monfort M. Retention-activity relationship studies of benzodiazepines by micellar liquid chromatography / M. Molero-Monfort, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas, M. J. Medina-Hernández // *Biomed. Chromatogr.* – 1998. – Vol. 13, No. 6. – P. 394-400.
11. Quiñones-Torrel C. An LD50 model for predicting psychotropic drug toxicity using biopartitioning micellar chromatography / C. Quiñones-Torrel, S. Sagrado-Vives, R. M. Villanueva-Camañas, M. J. Medina-Hernández // *Biomed. Chromatogr.* – 2001. – Vol. 15, No. 1. – P. 31-40.

12. Escuder-Gilabert L. Biopartitioning micellar chromatography to predict ecotoxicity / L. Escuder-Gilabert, Y. Martín-Biosca, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas and M. J. Medina-Hernández // *Anal. Chim. Acta* – 2001. – Vol. 448, No. 1-2. – P. 173-185.
13. Detroyer A. Quantitative structure–retention and retention–activity relationships of  $\beta$ -blocking agents by micellar liquid chromatography / A. Detroyer, Y. Vander Heyden, S. Carda-Broch, M. C. García-Alvarez-Coque and D. L. Massart // *J. Chromatogr., A* – 2001. – Vol. 912, No. 1. – P. 211-221.
14. Rukhadze M. D. Influence of nonionic surfactants on the chromatographic behaviour of proteins in hydrophobic interaction chromatography / Marina D. Rukhadze, Maya V. Sebiskveradze, Teona G. Makharadze, Nino Sh. Sidamonidze // *Biomed. Chromatogr.* – 2003. – Vol. 17, No. 8. – P. 538-542.
15. Quiñones-Torrelo C. Role of hydrophobicity on the monoamine receptor binding affinities of central nervous system drugs: a quantitative retention–activity relationships analysis using biopartitioning micellar chromatography / C. Quiñones-Torrelo, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas and M. J. Medina-Hernández // *J. Chromatogr., B* – 2004. – Vol. 801, No. 2. – P. 185-198.
16. Torres-Cartas S. Biopartitioning micellar chromatography to predict mutagenicity of aromatic amines / S. Torres-Cartas, Y. Martín-Biosca, R.M. Villanueva-Camañas, S. Sagrado and M.J. Medina-Hernández // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, No. 11-12. – P. 1396-1402.
17. Beltran J.L. Acid-base and distribution equilibria of 5,7-dichloro-2-methyl-8-hydroxyquinoline in Brig-35 micellar media solutions / J.L. Beltran, R. Codony, M. Granados, A. Izquierdo, M.D. Prat // *Talanta* – 1993. – Vol. 40. – P. 157-165.
18. Vlasenko A.S. / Dissociation constants and micelle–water partition coefficients of hydroxybenzoic acids and parabens in surfactant micellar solutions / A.S. Vlasenko, L.P. Loginova, E.L. Iwashchenko // *J. Mol. Liq.* – 2009. – Vol. 145. – P. 182–187.
19. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — Л.: Химия, 1964, 180 с.
20. Бугаевский А.А. Объединение оценок параметров, полученных в нескольких сериях спектрофотометрических или потенциометрических измерений / А.А. Бугаевский, Л.Е. Никишина, А.В. Мутин, Ю.В. Холин, Е.А. Решетняк, М.И. Бубцов, Л.Л. Лукацкая // *Укр. хим. ж.* — 1990. — Т. 56. — №. 7. — С. 775-778.
21. Матвеева А. Г. Аминозамещенные гем-дифосфоновые кислоты: механизм диссоциации и строение частиц в водных растворах / А. Г. Матвеева, М. П. Пасечник, П. В. Петровский, С. В. Матвеева, С. А. Писарева // *Изв. АН СССР. сер. хим.* — 2000. — №. 6. — С. 1051-1063.
22. Щербаков Б. К. Новые N-замещенные 1-гидрокси-3-аминопропилидендифосфоновые кислоты / Б. К. Щербаков, Ф. И. Бельский А. Ю. Гукасова, Ю. М. Поликарпов, М. И. Кабачник // *Изв. АН СССР. сер. хим.* — 1998. — №. 9. — С. 1780-1783.
23. Kabli S. The proton affinities of saturated and unsaturated heterocyclic molecules / Samira Kabli, Eric S.E. van Beelen, Steen Ingemann, Lars Henriksen, Steen Hammerum // *Int. J. Mass. Spectrom.* — 2006. — Vol. 370. — P. 249-250.
24. Hetzer H.V. Dissociation Constant of Morpholinium Ion and Related Thermodynamic Quantities from 0 to 50 / Hannah B. Hetzer, Roger G. Bates, R. A. Robinson // *J. Phys. Chem.* — 1966.— Vol. 70 — P. 2869-2872.
25. Hall H.K. Potentiometric Determination of the Base Strength of Amines in Non-protolytic Solvents / H. K. Hall Jr. // *J. Phys. Chem.* — 1956.— Vol. 60 —P. 63-70.
26. Searles S. Hydrogen Bonding and Basicity of Cyclic Imines / Scott Searles, Milton Tamres, Frank Block, Lloyd A. Quarterman // *J. Am. Chem. Soc.* — 1956 — Vol. 78. — P. 4917-4920.
27. Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине / Т.А. Матковская, К.И. Попов, Э.А. Юрьева — М.: Химия, 2001. — 224 с.
28. Popov K. <sup>31</sup>P NMR Study of organophosphonate protonation equilibrium at high pH / Konstantin Popov, Elina Niskanen, Hannu Rönkkömäki and Lauri H J. lajunen // *New J. Chem.* — 1999. — Vol. 23. — P. 1209-1213.



29. Mchedlov-Petrosyan N.O. Protolytic equilibrium in lyophilic nanosized dispersions: Differentiating influence of the pseudophase and salt effects / Nikolay O. Mchedlov-Petrosyan // Pure Appl. Chem. — 2008 — Vol. 80. — P. 1459-1510.

*Поступила в редакцию 13 марта 2010 г.*

О. П. Бойченко, А. Ю. Сидоренко, В. В. Марков, Х. Ле Конг, А. Г. Матвеева, Л. П. Логінова. Вплив мицелярного середовища Бридж 35 на протолітичні властивості ряду амінодифосфонових кислот.

У мицелярних розчинах Бридж 35 визначено показники уявних констант дисоціації 4-х амінодифосфонових кислот: 3-аміно-1-гідроксипропілідендифосфонової (АПДФ), 3-диметиламіно-1-гідроксипропілідендифосфонової (ДМАПДФ), 3-морфоліно-1-гідроксипропілідендифосфонової (МПДФ), 4-аміно-1-гідроксибутилідендифосфонової (АБДФ). Показано, що в мицелярному середовищі  $pK_{a2}$  кислот збільшуються, а  $pK_{a3}$ - $pK_{a5}$  зменшуються. Виявлені ефекти лише частково можна пояснити аналогією мицелярних розчинів неіонних ПАР та водно-органічних сумішей розчинників.

**Ключові слова:** амінодифосфонові кислоти, міцели, Бридж 35, уявна константа дисоціації.

A. P. Boichenko, A. Yu. Sidorenko, V. V. Markov, H. Le Cong, A. G. Matveeva, L. P. Loginova. Effect of micellar media Brij 35 on protolytic properties of a series of aminodiphosphonic acids.

The values of apparent dissociation constants of 4 aminodiphosphonic acids: 3-amino-1-hydroxypropylidenediphosphonic, 3-dimethylamino-1-hydroxypropylidenebisphosphonic, 3-morpholino-1-hydroxypropylidenebisphosphonic, 4-amino-1-hydroxybutylidenediphosphonic acids in micellar solutions of Brij 35 were determined. It was shown that  $pK_{a2}$  values of acids increase, and  $pK_{a3}$ - $pK_{a5}$  decrease in the presence of Brij 35 micelles. The observed effects can be explained by the analogy of micellar solutions of nonionic surfactants and aqueous-organic mixtures of solvents only partly.

**Key words:** aminodiphosphonic acids, micelles, Brij 35, apparent dissociation constant.

Kharkov University Bulletin. 2010. № 895. Chemical Series. Issue 18(41).