

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ XVII*. КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-ОКСАМОЇЛ- ТА 3-СУКЦИНОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

© С. Г. Ісаєв¹, О. М. Свєчнікова², М. М. Сулейман¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

²Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди

Резюме: досліджено реакційну здатність 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот шляхом вивчення кислотно-основних властивостей у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану). Проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому та амідному фрагментах N-фенілантранілових кислот на їх рKa. Доведено підпорядкованість досліджених реакційних серій рівнянню Гаммета і показано невелику чутливість реакційного центру до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули та відсутність впливу електродонорних замісників у оксамоїл- та сукциноїламідному фрагментах. Розраховано єдине кореляційне рівняння $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, що дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості сполук цього гомологічного ряду.

Ключові слова: реакційна здатність, N-фенілантранілова кислота.

Вступ. Аналіз даних наукової та патентної літератури [2, 4–10] свідчить про широке використання похідних N-R-антранілових кислот у медицині, фармації, промисловості й різних галузях науки. Похідні N-фенілантранілових кислот мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал [4]. Наведені обставини зумовили необхідність здійснити синтез нових похідних N-фенілантранілових кислот, які мають у структурі фрагменти щавлевої, бурштинової кислот, і вивчити їх реакційну здатність, що дозволить оптимізувати пошук нових біологічно ак-

тивних речовин цього ряду і прогнозувати їх біологічну дію.

*Повідомлення XVI див. [8].

Тому дослідження реакційної здатності 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот становить безперечний науковий і практичний інтерес. Для дослідження реакційної здатності 16 нових N-фенілантранілових кислот у рівноважних умовах вивчено їх кислотно-основні властивості методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику діоксан-вода (рис. 1).

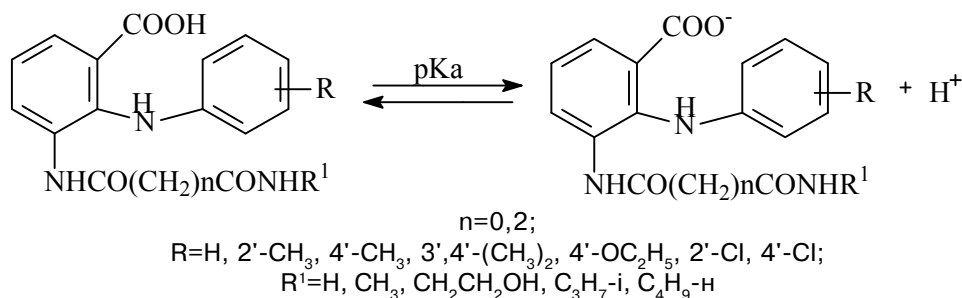


Рис. 1. 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот.

Методи дослідження. 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот синтезовано за реакцією Ульмана шляхом взаємодії амідів 3-карбокси-2-хлороксанілової (сукцинанілової) кислот з ариламинами у твердій фазі без розчинника за присутності мідного каталізатора та калію карбонату [2, 5, 6, 9]. Кислотно-основні рівноваги вивчали за методом потенціометричного титрування [1]. Як титрант

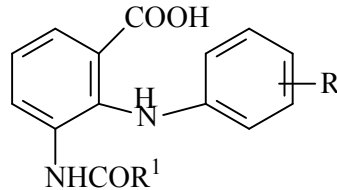
використовували 0,05 М водний розчин КОН, звільнений від CO₂. Концентрація розчинів, що титрують, – 0,005 М точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування проводили на іоновимірниках EV-74 з використанням скляного (ЕСП 43-074) індикаторного електрода. Дослід проводили при 25 °С з триразовим повторенням. Точність одержаних результатів оцінювали методом математичної статистики малих вибірок

(довірча ймовірність 0,95) [3]. Змішаний розчинник отримували з діоксану та свіжоперегнаного бідистиляту, звільненого від CO₂.

Результати й обговорення. Попереднім дослідженням було доведено, що 3-оксамоїл- та

3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот є одноосновними кислотами (відсутність другої точки перегику на експериментальних кривих титрування). Значення одержаних рKa наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Константи іонізації (рKa) 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) при 25 °С



R ¹	R						
	H	2'-CH ₃	4'-CH ₃	3',4'-(CH ₃) ₂	4'-OC ₂ H ₅	2'-Cl	4'-Cl
CONH ₂	6,02±0,02						
CONHCH ₃		6,11±0,01	6,09±0,01		6,15±0,01	5,92±0,02	5,91±0,02
CONHC ₃ H ₇ -i			6,12±0,01				
CONHC ₄ H ₉ -н				6,14±0,03			
CH ₂ CH ₂ CONHCH ₃		6,14±0,036	6,12±0,02	6,16±0,01	6,19±0,01		5,94±0,02
CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ OH		6,13±0,02	6,13±0,01	6,16±0,01			

Наведені в таблиці 1 дані свідчать, що 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот є досить слабкими кислотами, сила яких залежить від природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули. Введення електроноакцепторних замісників (2'-Cl, 4'-Cl) дещо підсилює дисоціацію сполук через більшу стабілізацію аніона. Електронодонорні замісники викликають протилежний вплив. Введення до молекули N-фенілантранілової кислоти в положення 3 оксамоїламідного або сукциноїламідного фрагмента викликає закономірне зменшення сили кислот на ~ 0,6 одиниць [11]. Вплив електронодонорних замісників в амідному фрагменті молекули в межах похибки експерименту відсутній як для 3-оксамоїлзаміщених, так і для 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Імовірно, це пов'язано як з віддаленістю цих замісників від реакційного центру, так і з незначною різницею в електронодонорних властивостях замісників, що входять до амідного фрагмента молекули (CH₃, CH₂CH₂OH, C₃H₇-i, C₄H₉-н). Необхідно зазначити, що рKa відповідних похідних 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у межах похибки експерименту збігаються.

Кількісну оцінку впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот проводили в межах принципу ЛВЕ (лінійності великих енергій) за рівнянням Гаммета (рис. 2). Спочатку вивчено кореляцію для сполук, які

мають замісники в мета-, пара-положенні в неантраніловому фрагменті молекули:

$$pK_a = (6,01 \pm 0,02) - (0,46 \pm 0,06)\sigma$$

$$n=3 \quad s=0,158 \quad r=0,9874 \quad (1)$$

$$R' = \text{CONHCH}_3$$

$$pK_a = (6,05 \pm 0,01) - (0,49 \pm 0,03)\sigma$$

$$n=4 \quad s=0,076 \quad r=0,9963 \quad (2)$$

$$R' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$$

Включення до кореляції рKa кислот, які містять замісники в ортоположенні в неантраніловому фрагменті молекули, дозволило одержати статистично значущі

$$pK_a = (6,02 \pm 0,01) - (0,47 - 0,04)\sigma$$

$$n=4 \quad s=0,077 \quad r=0,9903 \quad (3)$$

$$R' = \text{CONHCH}_3$$

$$pK_a = (6,05 \pm 0,01) - (0,49 - 0,03)\sigma$$

$$n=5 \quad s=0,060 \quad r=0,9955 \quad (4)$$

$$R' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$$

кореляційні рівняння, що вказує на відсутність стеричних ускладнень у досліджуваних N-фенілантранілових кислот. А відсутність достовірного впливу електронодонорних замісників в амідному фрагменті молекули на їх рKa дозволяє визначити статистичні параметри залежності рKa

$$- f(\sigma) \text{ для всіх 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот:}$$

$$pK_a = (6,03 \pm 0,01) - (0,48 \pm 0,03)\sigma$$

$$n=8 \quad s=0,0480 \quad r=0,9955 \quad (5)$$

$$R' = \text{CONH}_2; \text{CONHCH}_3; \text{CONHC}_3\text{H}_7\text{-i}; \text{CONHC}_4\text{H}_9\text{-н}$$

$$pK_a = (6,05 \pm 0,01) - (0,48 - 0,02)\sigma$$

$$n=8 \quad s=0,0361 \quad r=0,9954 \quad (6)$$

$$R' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3; \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$$

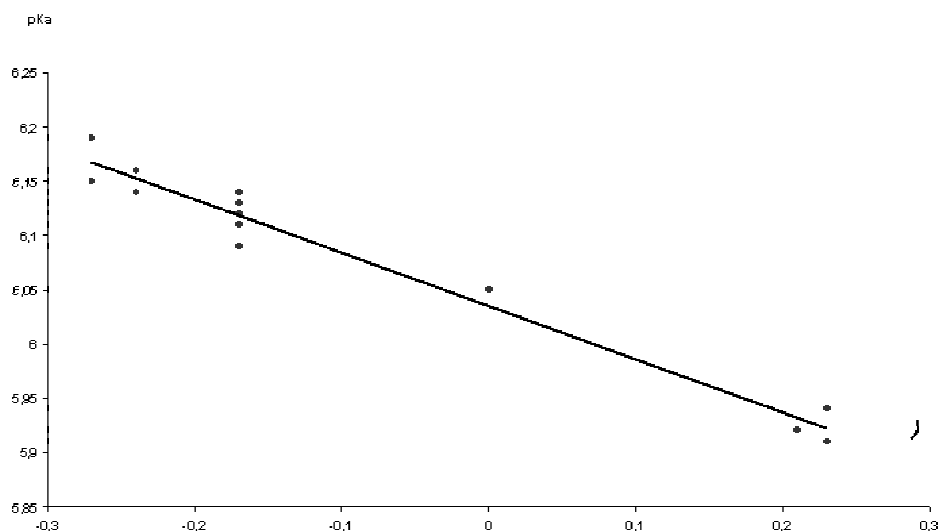


Рис. 2. Залежність $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25 °С.

Практичний збіг параметрів кореляційних рівнянь (5) і (6) дав підставу одержати єдине кореляційне рівняння (7) з надійними статистичними характеристиками, яке описує кислотно-основні властивості 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот з мета-, пара- і ортозамісниками в неантраніловому фрагменті молекули:

$$pK_a = (6,03 \pm 0,01) - (0,50 - 0,02)\sigma$$
$$n=16 \quad s=0,0332 \quad r=0,9853 \quad (7)$$

Невеликі абсолютні значення $\rho_{(1)}$ всіх кореляційних рівнянь (1–7) свідчать, що реакційний центр має низьку чутливість до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули. Ймовірно, це пов'язано як з віддаленістю замісників від реакційного центру, так і з ізолюючою дією NH-групи. Цікаво відмітити, що ρ досліджених реакційних серій практично збігається з ρ гомологічного ряду заміщених 5-аміно-N-фенілантранілових кислот [7].

Література

1. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964 – 178 с.
2. Ісаєв С. Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / С. Г. Ісаєв. – Х., 2008. – 36 с.
3. Львовский Е. Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е. Н. Львовский. – М. : Высш. шк., 1988. – 125 с.
4. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-фенілантранілових кислот : інформ. лист № 193-03 / склали: С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій, І. А. Зупанець та ін. – К., 2003. – Вип. № 13 з проблеми "Фармація". – 5 с.

Висновки. 1. Досліджено реакційну здатність 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот шляхом вивчення кислотно-основних властивостей у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25 °С. 2. Проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому та амідному фрагментах молекули N-фенілантранілових кислот на їх pK_a . 3. Доведено підпорядкованість досліджуваних реакційних серій рівнянню Гаммета та показано невелику чутливість реакційного центру до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули і відсутність впливу електронодонорних замісників у оксамоїл- та сукциноїламідному фрагментах. 4. Розраховано єдине кореляційне рівняння $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, що дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості сполук цього гомологічного ряду.

5. Павлій О. О. Синтез, хімічні перетворення, біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, N-фенілантранілових кислот та 9-аміноакридину : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / О. О. Павлій. – Х., 2008. – 20 с.
6. Пат. 91422 Україна, МПК C07C 229/58, A61K 31/196, A61P 29/00, A61P 31/10. 3-нітро-N-(3'-нітрофеніл)антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / С. Г. Ісаєв, І. А. Зупанець, О. А. Бризицький та ін. ; заявл. та патентоволод. НфаУ. – № 2008 13252 ; заявл. 17.11.08 ; опубл. 26.07.10, Бюл. № 14.
7. Свечнікова О. М. Кислотно-основні властивості заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти /

О. М. Свечнікова, О. А. Бризицький, С. Г. Ісаєв // Фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 85–88.

8. Свечнікова О. М. Реакційна здатність похідних N-фенілантранілової кислоти. XV. Кінетика реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти у бінарному розчиннику діоксан-вода / О. М. Свечнікова, С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій // Вісник фармації. – 2006. – № 1(45). – С. 8–12.

9. Синтез та біологічна активність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв,

М. М. Сулейман, Л. В. Брунь [та ін.] // Фармац. часопис. – 2010. – № 1(10). – С. 6–9.

10. Чикіна О. Л. Фармакологічне дослідження нових похідних N-R-антранілових кислот, які виявляють протизапальну дію : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / О. Л. Чикіна. – Х., 2010. – 20 с.

11. Reactivity of derivatives of phenylanthranilic acid. VII Acid-Base properties of derivatives of phenylanthranilic acid in binary solvent dioxane-water / A. N. Galdukevich, E. N. Svechnicova, E. V. Dunnick [et al.] // Organic Reactivity. – 1990. – 27, 6 (97). – P. 87–96.

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ XVII*. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 3-ОКСАМОИЛ- И 3-СУКЦИНОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

С. Г. Исаев¹, Е. Н. Свечникова², М. М. Сулейман¹

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

²Харьковский национальный педагогический университет имени Г. С. Сковороды

Резюме: исследована реакционная способность 3-оксамоил- и 3-сукциноилзамещенных N-фенілантранілових кислот путем изучения кислотно-основных свойств в бинарном растворителе диоксан-вода (60 об. % диоксана). Проанализировано влияние природы и положения заместителей в неантраніловом и амидном фрагментах N-фенілантранілових кислот на их рКа. Доказано подчинение исследованных реакционных серий уравнению Гаммета и показано незначительную чувствительность реакционного центра к влиянию заместителей в неантраніловом фрагменте молекулы и отсутствие влияния электродонорных заместителей в оксамоил- и сукциноиламидном фрагментах. Рассчитано единственное корреляционное уравнение $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоил- и 3-сукциноилзамещенных N-фенілантранілових кислот, что позволяет прогнозировать кислотно-основные свойства соединений этого гомологического ряда.

Ключевые слова: реакционная способность, N-фенілантраніловова кислота.

REACTIVITY ABILITY OF N-PHENYLANTRANILIC ACID DERIVATIVES XVII*. ACID AND BASIC PROPERTIES OF 3-OXAMOIL- AND 3-SUCCINOILSUBSTITUTED OF N-PHENYLANTRANILIC ACID

S. H. Isayev¹, O. M. Sviechnikova², M. M. Suleyman¹

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

²National Kharkiv Pedagogical University by H. S. Skovoroda

Summary: there has been researched the reactivity of 3-oxamoil-and 3-succinoilsubstituted N-phenylanthranilic acids by studying the acid-base properties of binary solvent dioxane-water (60 vol % dioxane). There has been analyzed the influence of nature and the position of substituents in the non-anthranilic and amide fragments of N-phenylanthranilic acids on their pKa. There has been established the subordination of studied reaction series to Gamete equation and showed insignificant sensitivity of the reaction center to the influence of substituents in non-anthranilic fragment of the molecule and the absence of influence of electricdonor substituents in oxamoil and succinoilamide fragment. There has been calculated a single correlation equation $pK_a - f(\sigma)$ for 3-oxamoil-and 3-succinoilsubstituted N-phenylanthranilic acids, that allows to predict the acid-base properties of the compounds of this homologous series.

Key words: reactivity ability, N-phenylanthranilic acid.