

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013
УДК 531.1: 547.835 + 545.33: 661.724.4

Реакційна здатність похідних N-фенілантранілових кислот. XX. Синтез та кислотно-основні властивості 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

С.Г.Ісаєв, О.М.Свечнікова, Д.О.Алферова, І.С.Гриценко, Т.М.Святська

Національний фармацевтичний університет, Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди
Харків, Україна

Запропоновані ефективні методи синтезу 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот. Досліджено реакційну здатність заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот шляхом вивчення кислотно-основних властивостей у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану). Проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті N-фенілантранілових кислот на їх рKa. Доведено підпорядкованість досліджуваних реакційних серій рівнянню Гаммета та показана невелика чутливість реакційного центру до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули. Розраховано єдине кореляційне рівняння $rK_a - f(\sigma)$ для 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот, що дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості сполук цього ізоструктурного ряду.

Ключові слова: синтез, N-фенілантранілова кислота, реакційна здатність.

ВСТУП

Наукові дослідження в ряду N-фенілантранілових кислот та їх похідних призвели до створення ефективних лікарських засобів (мефенамова кислота і її натрієва сіль, флуфенамова кислота, дифторант та ін.), які широко застосовуються в медичній практиці в якості нестероїдних протизапальних засобів [4]. Дані наукових досліджень вітчизняних [2, 5-8, 13, 14] та зарубіжних вчених свідчать, що похідні N-фенілантранілових кислот мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал. Наведені обставини зумовили необхідність

здійснити синтез заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот та вивчити їх реакційну здатність. Повідомлення XIX див. [10].

Дослідження реакційної здатності 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот являє безперечний науковий і практичний інтерес, що дозволяє оптимізувати умови їх синтезу і створити математичні моделі зв'язку «структура – біологічна активність». У літературі відсутні дані про реакційну здатність заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Заміщені 3,5-дибром-N-фенілантранілової кислоти (5а-к) отримували за реакцією Ульмана взаємодією 3,5-дибром-2-хлорбензойної кислоти з ариламинами (спосіб 1) й арилюванням 3,5-дибромантранілової кислоти похідними галогенбензолів (спосіб 2) в середовищі n-амілового спирту (сп. 1А, 2А), ДМФА (сп. 1Б, 2Б), без розчинника (сп. 1В, 2В) у присутності міді або купруму (II) оксиду [2, 6, 7, 8, 13]. Також як зустрічний синтез 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот була використана конденсація N-ацетил-3,5-дибромантранілової кислоти із заміщеними галогенбензолу [2] за наступним гідролізом N-ацильних похідних 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (спосіб 3). Однак вихід цільових продуктів склав 35-52% (сп. 3А). Для підвищення розчинності іонів міді в малополярній апротонній фазі для прискорення реакції арилювання були використані різні солюбілізатори (твін-80, натрієві солі стеаринової, олеїнової кислот), які вводили в реакційну суміш у кількості 2-5 вагових відсотки (сп. 3Б). Використання в якості каталізатора фазового переносу натрію олеату дозволяє прискорити реакцію арилювання в 1,7-3,5 разу (рис. 1, табл. 1).

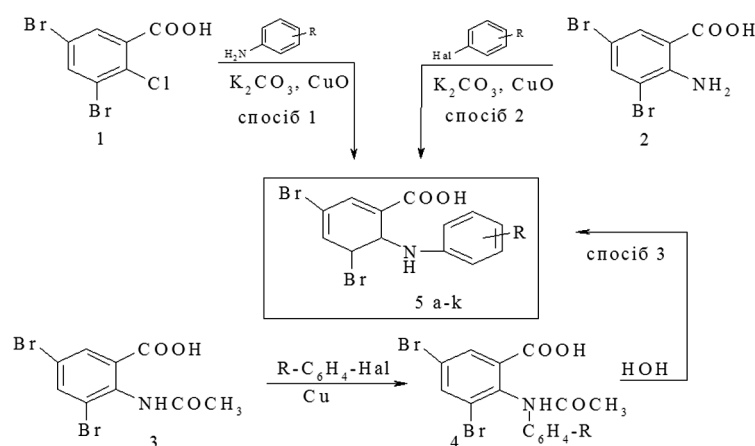
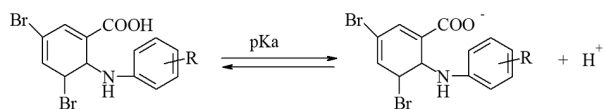


Рис.1. Схема синтезу 3,5-дібром-N-фенілантранілових кислот.

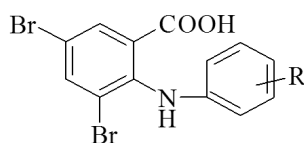
Для дослідження реакційної здатності одинадцяти нових 3,5-дібром-N-фенілантранілових кислот у рівноважених умовах вивчено їх кислотно-основні властивості методом потенціометричного титрування [1] у змішаному розчиннику діоксан-вода за рівнянням:



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 іоновимірювачі EV-74 з використанням скляного (ЕСП 43-074) індикаторного скляного електрода. Електродом порівняння був хлорсрібний (ЕВП-1). Дослідження проводили при 25⁰С з триразовим повторенням. Точність отриманих результатів оцінюва-

ТАБЛИЦЯ 1

Властивості заміщених 3,5-дібром-N-фенілантранілових кислот



Сполука	R	Вихід, %								pKa	Rf*	
		Спосіб 1			Спосіб 2			Спосіб 3			1	2
		А	Б	В	А	Б	В	А	Б			
5а	H	62	80	94	58	82	90	48	55	5,26±0,03	-	0,41
5б	2'-CH ₃	65	81	94	60	79	88	50	57	5,38±0,04	-	0,39
5в	4'-CH ₃	64	82	92	62	80	89	50	55	5,35±0,01	-	0,40
5г	3',4'-(CH ₃) ₂	68	84	95	64	80	90	51	58	5,40±0,04	-	0,37
5д	4'-OCH ₃	64	80	90	64	78	88	45	55	5,46±0,02	-	0,35
5е	4'-OCH ₃	59	75	90	55	73	88	45	53	5,44±0,02	0,26	0,33
5є	2'-NO ₂	60	72	92	59	70	90	45	48	4,67±0,02	0,28	0,30
Vж	3'-NO ₂	69	75	90	60	75	88	43	54	4,74±0,03	0,29	0,32
Vз	4'-NO ₂	55	70	89	50	68	89	-	51	4,76±0,03	0,24	0,31
Vi	4'-Br	67	78	90	-	-	-	-	-	5,06±0,01	-	0,27
Vк	4'-Cl	65	77	92	-	-	-	-	-	5,19±0,01	-	0,30

Примітки: значення Rf наведені в системах: 1) ацетон – гексан – хлороформ (1:4:1); 2) етилацетат – метанол – гексан (8,5:1:0,5).

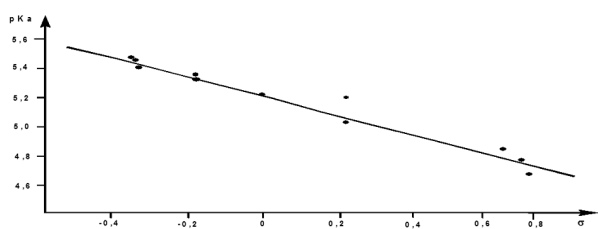


Рис. 2. Залежність $pK_a - f(\delta)$ для 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25°C.

ли за методом математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [3]. Змішаний розчинник отримували з діоксану та свіжо-перегнаного бідистиляту, звільненого від CO_2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Синтетичні дослідження показали (табл. 1), що синтез 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (5а-к) доцільно проводити у твердій фазі (спосіб 1В, 2В). Перевагою вищезазначених способів є: відсутність вогнебезпечних та токсичних розчинників, взаємодія реагентів в еквімолекулярних кількостях, скорочення часу синтезу в 2-3 рази, простота проведення експерименту та підвищення виходу цільового продукту до 95%.

Будову та індивідуальність 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів, хроматографії в тонкому шарі сорбенту, зустрічним синтезом, якісними реакціями.

Дані табл. 1 свідчать, що 3,5-дибром-N-фенілантранілові кислоти (5а-к) є досить слабкими кислотами, сила яких залежить від природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули. Введення електроноакцепторних замісників ($-NO_2$, $-Cl$, $-Br$) підсилює кислотну іонізацію сполук (5є-к) за рахунок більшої стабілізації аніонів. Електронодонорні замісники ($-CH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$) викликають протилежний вплив.

Кількісну оцінку впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (5а-к) проводили в межах принципу лінійності вільних енергій (ЛВЕ) за рівнянням Гаммета (рис. 2). Спочатку досліджено кореляцію для N-фенілантранілових кислот, які мають замісники в мета- та пара-положенні в неантраніловому фрагменті молекули. Отримане кореляційне рівняння (1) статистично вірогідне: $pK_a = (5,26 \pm 0,03) + (-0,68 \pm 0,08)\delta$, $n=9$, $s=4,25 \times 10^{-2}$, $z=0,989$ (1).

Включення до кореляції pK_a кислот, які містять замісники в орто-положенні в неантраніловому фрагменті молекули, дозволило отримати значуще кореляційне рівняння (2) з кращими статистичними параметрами: $pK_a = (5,26 \pm 0,03) + (-0,69 \pm 0,07)\delta$, $n=11$, $s=4,00 \times 10^{-2}$, $z=0,992$ (2).

Наявність єдиної кореляції для 2'-, 3'- та 4'-заміснених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот вказує на відсутність суттєвих стерично затруднених для орто-заміснених (5б та 5с) кислот як електронодонорних ($2'-CH_3$), так й електроноакцепторних ($2'-NO_2$). Отримане рівняння дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості інших сполук цього ізоструктурного ряду з переконливим ступенем надійності.

Аналіз параметрів кореляційного рівняння (2) свідчить про низьку чутливість реакційного центру ($-COOH$) до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (реакційний параметр $\rho=0,69$). Це, можливо, пов'язано як з віддаленістю замісників від реакційного центру, так й з ізолюючою дією NH -групи за рахунок порушення компланарності молекули N-фенілантранілових кислот [9]. Слід відзначити, що реакційний параметр досліджуваного ізоструктурного ряду в межах похибки експерименту співпадає з ρ інших гомологічних рядів заміснених N-фенілантранілової кислоти з електроноакцепторними замісниками в антраніловому фрагменті молекули [2, 6, 9-12, 14-16].

ВИСНОВКИ

1. Розроблені препаративні методики синтезу 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот у твердій фазі та у водному середовищі з використанням каталізатора фазового переносу — натрію олеату.

2. Досліджено реакційну здатність 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (одинадцять сполук) шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг цих сполук у бінарному розчиннику діоксан-вода.

3. Проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот на їх pK_a .

4. За рівнянням Гаммета проведено кількісну оцінку впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули, виявлена невелика чутливість реакційного центру.

5. Отримане кореляційне рівняння $pK_a - f(\delta)$ для 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості інших сполук цього ізоструктурного ряду.

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. на здобуття наукового ступеня д. фарм.н. / С.Г.Ісаєв. — Х., 2008. — 36 с.
3. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е.Н.Львовский. — М: Высшая школа, 1988. — 125 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
5. 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.
6. Павлій О.О. Синтез, хімічні перетворення, біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, N-фенілантранілових кислот та 9-аміноакридину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.фарм.н. / О.О.Павлій. — Х, 2008. — 20 с.
7. Пат. 91422 Україна, МПК С07С 229/58, А61К31/196, А61Р29/00, А61Р31/10. 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.; заяв. та патентовласник НФаУ. — №2008 13252; заявл. 17.11.2008; опубл. 26.07.2010, Бюл. №14.
8. Пат. на корисну модель №58813 Україна, МПК С07С 229/58, А61К31/195. 3,5-дибром-N-(2'-карбоксі-4',6'-дибромфеніл)антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / С.Г.Ісаєв, Д.О.Мамедова, І.С.Гриценко та ін.; заявл. та патентовласник НФаУ. — №4201011771; заявл. 04.10.2010; опубл. 26.04.2011, Бюл. №8.
9. Реакционная способность производных фенилантраниловых кислот. X. Кислотно-основные свойства производных 4-сульфамойлфенилантранилового кислоты в смешанном растворителе диоксан-вода / А.Н.Гайдукевич, Е.Н.Свечникова, Н.Ю.Голик [и др.]. // Журнал общей химии. — 1994. — Т. 64, вып. 5. — С. 818-819.
10. Реакційна здатність похідних N-фенілантранілових кислот. XIX*. Кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода / С.Г.Ісаєв, О.М.Свечнікова, М.М.Сулейман, Т.В.Жукова // Вісник фармації. — 2012. — №3 (71) — С. 52-56.
11. Свечнікова О.М. Реакційна здатність похідних N-фенілантранілових кислот. XVIII. Кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода / О.М.Свечнікова, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман [та ін.] // Журнал орган. та фармац. хімії. — 2012. — Т. 10, вип. №1. — С. 72-77.
12. 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.
13. Синтез та біологічна активність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман, Л.В.Брунь [та ін.] // Фармацевтичний часопис. — 2010. — №1 (10). — С. 6-9.
14. Чикіна О.Л. Фармакологічне дослідження нових похідних N-R-антранілових кислот, які виявляють протизапальну дію: автореф. дис. на здобуття ступеня к.фарм.н. / О.Л.Чикіна. — Х., 2010. — 20 с.
15. Reactivity of derivatives of phenylanthranilic acid. IX. Acid-Base properties of derivatives of phenylanthranilic acid in mixed solvent dioxane-water. / A.N.Gaidukevich, E.N.Svechnikova, S.V.Kolesnic [et al] // Organic Reactivity. — 1990. — Vol. XXVII, iss.3 (99). — №4 (100). — P. 152-158.
16. Hirata K. Bile duct epithelia regulate biliary bicarbonate excretion in normal rat liver / K.Hirata, M.N.Nathanson // Gastroenterology — 2001. — Vol. 121, iss. 2. — P. 396-406.

С.Г.Ісаєв, Е.Н.Свечникова, Д.А.Алферова, І.С.Гриценко, Т.Н.Святская. Реакционная способность производных N-фенилантраниловых кислот. XX. Синтез и кислотно-основные свойства 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот. Харьков, Украина.

Ключевые слова: синтез, N-фенилантранилова кислота, реакционная способность.

Предложены эффективные методы синтеза 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот. Исследована реакционная способность замещенных 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот путем изучения кислотно-основных свойств в бинарном растворителе диоксан-вода (60 об.% диоксана). Проанализировано влияние природы и положения заместителей в неантраниловом фрагменте N-фенилантраниловых кислот на их рKa. Доказана подчиненность исследованных реакционных серий уравнению Гаммета и показана небольшая чувствительность реакционного центра к влиянию заместителей в неантраниловом фрагменте молекулы. Рассчитано единое корреляционное уравнение $pK_a = f(\sigma)$ для 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот, что позволяет прогнозировать кислотно-основные свойства соединений этого изоструктурного ряда.

S.G.Isaev, O.M.Svechnikova, D.O.Alferova, I.S.Gritsenko, T.N.Svyatska. Reactivity ability of N-phenylanthranilic acid derivatives. XX. Synthesis and basic properties of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids. Kharkiv, Ukraine.

Key words: synthesis, N-phenylanthranilic acid, reactivity ability.

The approach to 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids was proposed. There has been explored the reactivity of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids by studying the acid-base properties of binary sol-

vent dioxane-water (60 vol% dioxane). There has been analyzed the influence of nature and the position of substituents in the non-anthranilic fragment 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. There has been calculated a single correlation equation $pK_a - f(\sigma)$ for 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids, that allows to predict the acid-base properties of the compounds of this homologous series.

Надійшла до редакції 13.10.2012 р.