

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 531.1:547.835+545.33:661.724.4

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ. XIV.* КІНЕТИКА РЕАКЦІЇ ЛУЖНОГО ГІДРОЛІЗУ МЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ ЗАМІЩЕНИХ 3-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ У БІНАРНОМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-ВОДА

О.М.Свечникова, С.Г.Ісаєв, О.І.Павлій, О.А.Бризицький

Національна фармацевтична академія України

Досліджена кінетика реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-нітро-N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода в інтервалі температур 45-85°C. Доведений її другий порядок, визначені константи швидкості і виявлене їх зростання зі збільшенням електрофільності атома вуглецю реакційного центру. На основі принципу ЛВЕ здійснена кореляція кінетичних параметрів з σ -константами Гаммета, виявлено, що ρ невеликі через віддаленість замісників від реакційного центру і зменшуються зі зростанням температури. Аналіз численних кінетичних та активаційних параметрів показав ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю. Встановлено її ВАС2 механізм.

Метилові ефіри заміщених 3-нітро-N-фенілантранілових кислот (3-NO₂-N-ФАК) проявляють поліфункціональну фармакологічну активність [4-6, 10, 14, 15], вони — вихідні речовини для одержання відповідних гідразидів. Тому дослідження їх реакційної здатності становить незаперечний науковий та практичний інтерес.

Дослідження реакційної здатності цих сполук проведено на модельній реакції лужного гідролізу. Вибір реакції обумовлений, з одного боку, можливістю оцінки метаболізму цих сполук у організмі, з іншого, — вивчення оптимальних умов синтезу відповідних гідразидів. У літературі зако-

номірності лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-нітро-N-фенілантранілових кислот не описані.

Кінетика реакції вивчалася у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) в інтервалі температур 45-85°C. Реакція перебігає за рівнянням, показаним на схемі.

Реакція підпорядковується кінетичному рівнянню другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x), \quad (1)$$

де: a , b — вихідні концентрації ефіру та луку (моль · л⁻¹) відповідно;

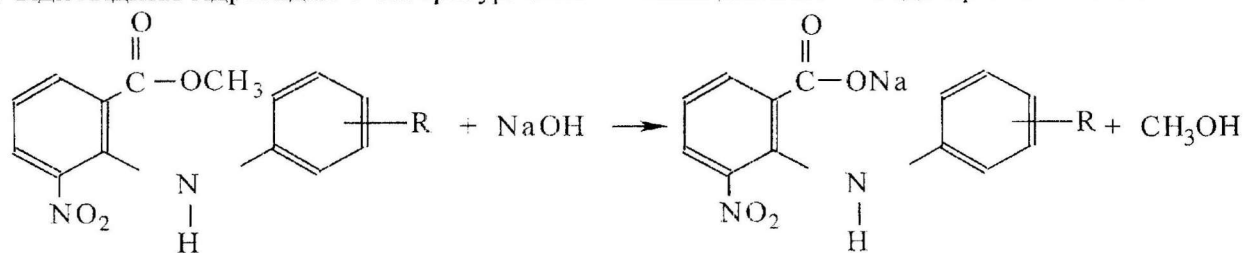
x — концентрація продукту реакції (моль · л⁻¹) у момент часу t (с);

k — бімолекулярна константа швидкості реакції (л · моль⁻¹ · с⁻¹).

Розподіл перемінних та інтегрування рівняння (1) дозволяє визначити константу швидкості реакції:

$$k = \frac{2,303}{t(b-a)} \lg \frac{a(b-x)}{b(a-x)} \quad (2)$$

Одержане значення k корегувалося на об'ємне розширення розчинника при зміні температури дослідів від 25°C до t °C множенням на фактор $T = d_{25}/d_t$, де d_{25} та d_t — щільність бінарного розчинника діоксан — вода при 25°C та t °C.



де: R = H (1); 3'-CH₃ (2); 4'-CH₃ (3); 3',4'-(CH₃)₂ (4); 3'-OCH₃ (5); 4'-OCH₃ (6); 4'-OC₂H₅ (7); 4'-Cl (8).

Схема

*Повідомлення XII див. у [5].

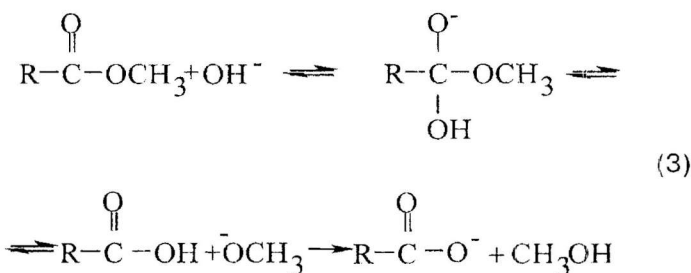
Таблиця 1

Константи швидкості (k) реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК при різних температурах

k · 10 ³ , л · моль ⁻¹ · с ⁻¹ при T, K				
318	328	338	348	358
1,22±0,06	2,04±0,09	3,47±0,10	5,75±0,04	9,33±0,08
1,02±0,08	1,71±0,05	3,01±0,07	4,83±0,06	8,07±0,09
0,79±0,04	1,37±0,05	2,40±0,06	3,98±0,08	6,52±0,10
0,66±0,05	1,14±0,06	2,00±0,08	3,47±0,10	5,75±0,11
1,63±0,08	2,70±0,11	4,56±0,09	7,40±0,04	11,61±0,16
0,61±0,06	1,07±0,08	1,89±0,09	3,31±0,04	5,43±0,10
0,58±0,03	1,01±0,04	1,79±0,06	3,02±0,05	6,67±0,09
2,16±0,08	3,54±0,04	5,83±0,06	9,25±0,07	14,52±0,12

Константи швидкості розраховували за зміною концентрації натрію гідроксиду у часі. Співвідношення концентрацій нуклеофілу та субстрату змінювали, але значення константи швидкості при цьому не змінювались у межах похибки експерименту, тобто реакція описується кінетичним рівнянням другого порядку.

Константи швидкості лужного гідролізу залежать від електронної природи та положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули 3-NO₂-N-ФАК (табл. 1). Введення донорних замісників до молекули зменшує швидкість реакції, акцепторні замісники викликають зворотний ефект через те, що стабілізують аніон 3-NO₂-N-ФАК за рахунок більшої делокалізації його заряду. Це вказує на зростання електронної щільності на реакційному центрі при переході від вихідного стану до активованого комплексу та дозволяє припустити, що лужний гідроліз метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК проходить за відомим з літератури [8] механізмом ВАС2:



Кількісна оцінка впливу електронної природи замісників на реакційну здатність метилових ефірів здійснювалась за рівнянням Гаммета (табл. 2). Дані табл. 2 свідчать, що величини реакційного параметра ρ додатні у вивченому температурному інтервалі, що також вказує на ВАС2 механізм цієї реакції. Невеликі значення ρ пояснюються віддаленістю замісників від реакційного центру субстрату. Значення ρ практично співпадають (у межах похибки експерименту) з ρ β-діалкіламіноетилових ефірів заміщених N-фенілантранілових кислот [11], метилових ефірів заміщених 4-нітро-, 4-нітро-5-хлор-, 4-сульфамойл-N-фенілантранілових кислот [1, 12, 13]. Це дозволяє припустити спільний механізм передачі електронних впливів на реакційний центр. Величина ρ зі зростанням температури зменшується, тобто знижується чутливість реакційного центру до впливу замісників.

Температурна залежність констант швидкості реакції описується рівнянням Арреніуса:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{RT} \quad (4)$$

Розраховані за рівнянням (4) величини енергії активації (E_A) та логарифма передекспоненційного фактора (lnA) наведені у табл. 3. Ці дані свідчать, що введення електронодонорних замісників до молекули ефіру закономірно підвищує енергетичний бар'єр і відповідно величину E_A. Акцепторні замісники викликають зворотний

Таблиця 2

Параметри рівняння Гаммета (lgk=lgk₀+ρ · σ) реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК при різних температурах

T, K	ρ	lgk ₀	r	S
318	1,109±0,017	-2,916±0,032	0,999	1,6 · 10 ⁻³
328	1,049±0,017	-2,690±0,034	0,998	3,7 · 10 ⁻³
338	0,991±0,017	-2,457±0,034	0,998	3,6 · 10 ⁻³
348	0,930±0,037	-2,243±0,054	0,991	7,9 · 10 ⁻³
358	0,864±0,030	-2,038±0,030	0,992	6,4 · 10 ⁻³

Таблиця 3

Кінетичні параметри активації (E_A , $\ln A$) реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК

E_A , кДж·моль ⁻¹	$\ln A$	r	S
48,4±0,9	11,6±0,3	0,997	0,022
48,9±1,2	11,6±0,4	0,995	0,028
50,0±0,4	11,73±0,2	0,999	0,015
51,5±0,9	12,1±0,3	0,997	0,022
46,7±0,7	11,2±0,3	0,998	0,017
52,6±1,8	12,4±0,6	0,997	0,045
52,2±1,3	12,3±0,4	0,994	0,032
45,1±0,5	10,9±0,2	0,999	0,014

ефект. Кореляція E_A та $\ln A$ за σ -константами Гаммета статистично невіргодна.

За рівнянням Ейрінга [9] обчислені ентальпія (ΔH^\ddagger) та ентропія (ΔS^\ddagger) активації:

$$\ln \frac{k}{T} \cdot \frac{h}{K} = \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{1}{RT} \cdot \Delta H^\ddagger, \quad (5)$$

де: h — константа Планка;
 K — константа Больцмана;

R — універсальна газова константа;
 T — абсолютна температура.

Вільна енергія активації (ΔG^\ddagger) вирахована за другим принципом термодинаміки. Одержані дані наведені в табл. 4. Ентропія активації для усіх сполук від'ємна, що додатково підтверджує ВАС2 механізм реакції. Великі абсолютні значення ΔS^\ddagger вказують на високосиметричну будову інтермедіату, що утворюється. Введення акцепторних замісників до молекули викликає зростання абсолютного значення ΔS^\ddagger та зменшення ΔH^\ddagger . Значення ΔH^\ddagger невеликі, що свідчить про синхронність цієї реакційної серії. Кореляції ΔH^\ddagger та ΔS^\ddagger з σ -константами Гаммета статистично незначущі. Цікаво відзначити, що ентальпійний та ентропійний внески до ΔG^\ddagger є близькими.

Для перевірки існування ізокінетичного співвідношення у досліджуваній реакційній серії вивчалися кореляції ΔH^\ddagger - $\lg k_T$, ΔH^\ddagger - ΔS^\ddagger , ρ - $1/T$ (табл. 5). Всі вони виявилися статистично значущими. Розраховані з цих залежностей величини ізокінетичної температури β є близькими до величин β , що розраховані незалежним шляхом (табл. 6) за рівнянням:

$$\lg k_{T_2} = \text{const} + \chi \lg k_{T_1} \quad (6)$$

Таблиця 4

Термодинамічні параметри активації (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК

ΔG^\ddagger , кДж·моль ⁻¹					ΔH^\ddagger , кДж·моль ⁻¹	ΔS^\ddagger , Дж·гр ⁻¹ ·моль ⁻¹	r	S	$T \Delta S^\ddagger$, кДж·моль ⁻¹				
45°	55°	65°	75°	85°					45°	55°	65°	75°	85°
95,9	97,5	99,0	100,6	102,2	45,6±0,9	-158,1±2,5	0,997	0,021	-50,3	-51,9	-53,4	-55,0	-56,6
96,3	97,9	99,4	101,0	102,6	46,1±1,0	-157,8±3,2	0,995	0,026	-50,2	-51,8	-51,8	-54,9	-56,4
97,0	98,6	100,1	101,7	103,3	47,2±0,5	-156,6±1,6	0,999	0,013	-49,8	-51,4	-51,4	-54,5	-56,1
97,5	99,0	100,6	102,1	103,7	48,7±0,9	-153,5±2,6	0,997	0,021	-48,8	-50,3	-50,3	-53,4	-55,0
95,1	96,7	98,3	100,0	101,5	43,9±0,6	-160,9±1,7	0,998	0,014	-51,2	-52,4	-52,4	-56,0	-57,6
97,7	99,2	100,7	102,2	103,7	49,3±0,9	-152,1±2,7	0,997	0,022	-48,4	-49,9	-49,9	-52,9	-54,4
97,8	99,3	100,8	102,3	103,9	49,4±1,3	-152,1±3,7	0,994	0,031	-48,4	-49,9	-49,9	-52,9	-54,5
94,4	96,0	97,7	99,3	100,9	42,3±0,5	-163,8±1,6	0,999	0,012	-52,1	-53,7	-53,7	-57,0	-58,6

Таблиця 5

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння $y=a+bx$ залежності кінетичних та активаційних параметрів в реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК

x	y	a	b	r	S	β , К
$\lg k_{318}$	ΔH^\ddagger	$(9,7\pm1,7) \cdot 10^3$	$(-12,2\pm1,9) \cdot 10^3$	0,995	266	632
$\lg k_{328}$	ΔH^\ddagger	$(10,5\pm1,6) \cdot 10^3$	$(-13,0\pm1,1) \cdot 10^3$	0,995	253	637
$\lg k_{338}$	ΔH^\ddagger	$(11,9\pm1,3) \cdot 10^3$	$(-13,6\pm0,5) \cdot 10^3$	0,997	229	645
$\lg k_{348}$	ΔH^\ddagger	$(13,2\pm1,8) \cdot 10^3$	$(-15,8\pm0,8) \cdot 10^3$	0,994	312	632
$\lg k_{358}$	ΔH^\ddagger	$(12,8\pm2,1) \cdot 10^3$	$(-14,5\pm0,9) \cdot 10^3$	0,992	362	643
ΔS^\ddagger	ΔH^\ddagger	$(341\pm19) \cdot 10^2$	614±26	0,996	58,0	614
1/T	ρ	-1,06±0,09	692±31	0,998	$6,35 \cdot 10^{-3}$	692

Таблиця 6

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння

$$\lg k_{T_2} = \text{const} + \chi \lg k_{T_1}$$

реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК

Температура, К		χ	r	S	β , К
T_1	T_2				
318	328	0,9467	0,997	$4,42 \cdot 10^{-3}$	712
318	338	0,894	0,998	$3,37 \cdot 10^{-3}$	716
318	348	0,839	0,999	$1,24 \cdot 10^{-3}$	683
318	358	0,774	0,997	$4,08 \cdot 10^{-3}$	627
328	338	0,944	0,999	$1,43 \cdot 10^{-3}$	702
328	348	0,886	0,998	$6,23 \cdot 10^{-3}$	662
328	358	0,817	0,994	$8,15 \cdot 10^{-3}$	606
338	348	0,938	0,996	$6,01 \cdot 10^{-3}$	630
338	358	0,869	0,993	$9,45 \cdot 10^{-3}$	590
348	358	0,920	0,997	$4,22 \cdot 10^{-3}$	537

Величина β знаходиться вище досліджуваного температурного інтервалу, що свідчить про ентальпійний тип контролю реакції лужного гідролізу.

Експериментальна частина

Кінетичні вимірювання здійснювали за методикою, описаною у [11]. Концентрацію натрію гідроксиду у розчині визначали потенціометричним титруванням на іономірі ЕВ-74 стандартним водним розчином НСІ. Кінетику реакції вивчали при 45, 55, 65, 75, 85°C. Досліди проводили у трикратному повторенні та містили 6-8 вимірів (глибина перетворень не менше 80%). Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методом математичної статистики (достовірна ймовірність — 0,95) [3].

Метиловий ефір 3-NO₂-N-ФАК (1). Суміш 2,58 г (0,01 моль) 3-нітро-N-фенілантранілової кислоти, 0,75 мл концентрованої сульфатної кислоти в 30 мл абсолютного метанолу нагрівають на хімічній водяній бані протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Ви-

хід складає 2,20 г (85%). Перекристалізують із водного метанолу.

Сполуки 2-8 одержані аналогічно за методикою [2].

ВИСНОВКИ

1. Вивчена кінетика реакції лужного гідролізу фізіологічно активних метилових ефірів заміщених 3-NO₂-N-ФАК у широкому температурному інтервалі.

2. Проаналізований вплив природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на численні кінетичні параметри реакції (k , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger , E_a , $\ln A$).

3. Численними тестами доведена ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю та підтвердженій її ВАС2 механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату.

4. Результати дослідження дають змогу завбачити реакційну здатність будь-яких сполук даного класу, що дозволить оптимізувати синтез відповідних гідрозидів та прогнозувати біологічну дію цих фармакофорів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Микитенко Е.Е., Голик Н.Ю. // *ЖОХ*. — 1994. — Т. 64, Вып. 10. — С. 1705-1709.
2. Исаев С.Г., Алексеева Т.В., Марусенко Н.А. и др. // *Лекарства человеку*. — 2001. — Т. 14, №1. — С. 128-134.
3. Львовский Е.Н. *Статистические методы построения эмпирических формул*. — М.: Высшая школа, 1988. — С. 41-49.
4. Пат. 3891761 США, МКИ³ А 61 К / V.N.Sherlock. — №3455608. — Заявл.: 28.03.73. Опубл.: 24.06.75.
5. Пат. 4954639 США, МКИ С 07 D 209/48. /Fertel Lawrence, B. O'Reilly Neid G. — №3991/31. — Заявл.: 28.08.89. Опубл.: 04.09.90.
6. Поворознюк В.В., Баяндіно О.І., Мартиненко В.І. та ін. // *Ліки*. — 1995. — №5. — С. 115-118.
7. Свечникова Е.Н. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, Вып. 8. — С. 1356-1359.
8. Черних В.П., Зіменковський В.С., Гриценко І.С. *Органічна хімія*. Кн. 2. — Х.: Основа, 1995. — С. 412-413.
9. Эйринг Г., Хин С.Г., Лин С.М. *Основы химической кинетики*. — М.: Мир, 1983. — 528 с.

10. Carraseo Ramon, Perlon Rolando F. Elguero Jose et al. // *Synth. Commun.* — 1989. — 19. — №11/12. — P. 2077-2080.
11. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Kazakhov G.P. et al. // *Organic Reactivity.* — 1986. — Vol. XXIII, Issue 4 (84). — P. 440-449.
12. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Sim G. // *Organic Reactivity.* — 1987. — Vol. XXIV, Issue 2 (86). — P. 131-142.
13. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Mikitenko E.E. // *Organic Reactivity.* — 1987. — Vol. XXIV, Issue 3 (87). — P. 348-357.
14. Isayev S.G., Minko L.N., Pavliy O.A., Zupanets I.A. // *Drugs for Man.* — 1998. — Vol. 7. — P. 283-284.
15. Jaouhari R., Quinn P. // *Heterocycles.* — 1994. — Vol. 38, №10. — P. 2243-2246.

УДК 531.1:547.835+545.33:661.724.4

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ. XIV. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-НИТРО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ДИОКСАН-ВОДА

Е.Н.Свечникова, С.Г.Исаев, А.И.Павлий, А.А.Бризицкий
Исследована кинетика щелочного гидролиза метиловых эфиров замещенных 3-нитро-N-фенилантраниловых кислот в бинарном растворителе диоксан — вода в интервале температур 45-85°C. Доказан ее второй порядок, определены константы скорости и выявлено их увеличение с возрастанием электрофильности атома углерода реакционного центра. На основе принципа ЛСЭ осуществлена корреляция кинетических параметров с σ -константами Гаммета, установлено, что ρ небольшие из-за удаленности заместителей от реакционного центра и уменьшаются с ростом температуры. Анализ многочисленных кинетических и активационных параметров показал изокINETИЧНОСТЬ реакции с энтальпийным типом контроля. Установлен ее ВАС2 механизм.

UDC 531.1:547.835+545.33:661.724.4

REACTIONARY ABILITY OF PHENYLANTHRANILIC ACID DERIVATIVES. XIV. KINETICS OF ALKALINE HYDROLYSIS FOR METHYL ETHERS SUBSTITUTED BY 3-NITRO-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS IN BINARY DIOXANE-WATER SOLVENT

E.N.Svechnikova, S.G.Isayev, A.I.Pavly, A.A.Brizitsky
It has been investigated kinetics of alkaline hydrolysis for methyl ethers substituted by 3-nitro-n-phenylanthranilic acids in binary dioxane-water solvent in temperature interval 45-85°C. We have proved its second order; it has been determined rates of constants and we have established their increasing with growth of electrophilic carbon atom of reaction center. It has been carried out kinetic parameters correlation with Hammett σ -constants on the basis of LFE principle. We have determined that low ρ is decreasing with temperature increase. It can be explained by the fact that substituents are situated rather far from the reaction center. The analysis of kinetic and activation parameters was shown the reaction isokineticity with enthalpy control type. The ВАС2 mechanism was established.

Довідник "ВФ"

Вышло из печати учебное пособие
Хохлова Н.Л., Ляпунова О.А., Сайко И.В.,
Чуешов В.И., Николайчук Н.А., Винник Л.М.
Под ред. Н.Л.Хохловой.

**Техника и технология отрасли:
Учебное пособие к лабораторным
занятиям для студентов вузов**
Х.: Изд-во НФАУ: Золотые страницы, 2002. — 136 с.

Учебное пособие содержит материал к лабораторным занятиям, предусмотренным программой дисциплины. Их целью является формирование знаний и умений по технологии производства лекарственных форм в промышленных условиях и методов оценки их качества. Представлены общие требования к производству фармацевтической продукции, краткие теоретические обоснования методов приготовления, конкретные задания к выполнению лабораторных работ, контрольные вопросы и вопросы для самоподготовки студентов.

Предназначено для студентов специальностей "Экономика предприятий" и "Маркетинг".