

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ N-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-ε-АМИНОКАПРОНОВЫХ КИСЛОТ

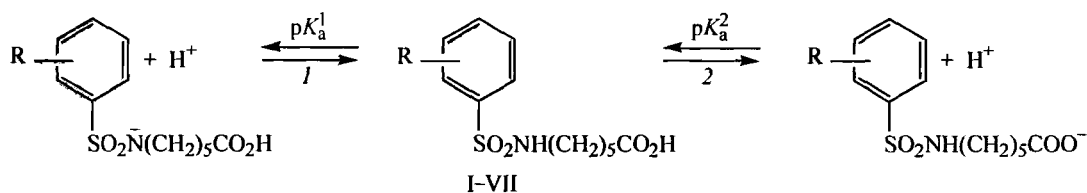
© В. П. Черных, О. А. Бризицкая, Е. Н. Свечникова,
А. Н. Бризицкая, Л. И. Боряк

*Национальный фармацевтический университет
Украина, 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53*

N-Арилсульфонил-ε-аминокапроновые кислоты в системе диоксан–вода проявляют свойства слабых двухосновных кислот; определены центры их ионизации, установлена связь pK_a с σ -константами Гаммета, оценены реакционные параметры ρ , показана невысокая чувствительность реакционных центров (карбоксильной и амидной групп) к влиянию заместителей в бензольном цикле и доказано существование внутримолекулярной водородной связи в их молекулах.

ε-Аминокапроновая кислота и ее производные широко используются в медицинской практике как соединения, обладающие разнообразным фармакологическим действием [1–3]. Поэтому изучение реакционной способности N-арилсульфонил-ε-амино-

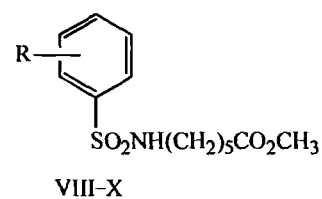
капроновых кислот позволяет оптимизировать синтез этих соединений и осуществлять моделирование активных фармакофоров в этом ряду. Реакционную способность соединений этого класса оценивали путем изучения кислотно-основных равновесий.



R = H (I), 4-CH₃ (II), 4-Cl (III), 4-Br (IV), 4-NO₂ (V), 2-NO₂ (VI), 4-NHCO₂CH₃ (VII).

Константы кислотно-основных равновесий p_1 и p_2 синтезированных N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых кислот определяли методом потенциометрического титрования в смешанном растворителе диоксан–вода (60 об% диоксана) при 25°C (табл. 1).

Предварительными опытами установлено, что соединения (I–VII) являются двухосновными кислотами с близкими значениями констант ионизации. Поэтому расчет значений pK_a^1 и pK_a^2 проводили по методу Нойеса [4]. Для отнесения полученных значений pK_a к определенным центрам кислотной ионизации в тех же условиях определены константы ионизации модельных соединений – метиловых эфиров N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых кислот (VIII–X) (табл. 1).



R = 4-CH₃ (VIII), 4-Cl (IX), 4-NO₂ (X).

Из данных табл. 1 следует, что в пределах ошибки эксперимента константы ионизации соответствующих метиловых эфиров совпадают с константами равновесия p_1 . Полученные данные по кислотно-основным равновесиям N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых кислот свидетельствуют, что изу-

Поступило в Редакцию 19 апреля 2002 г.

Таблица 1

Свойства N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых кислот (I–VII) и их метиловых эфиров (VIII–X)

№	Выход. %	Т. пл., °С	R_f^a	pK_a^1	pK_a^2	Найдено N, %	Формула	Вычислено N, %
I	84	119–121	0.81	8.26±0.03	8.48±0.02	5.33	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ S	5.16
II	77	106–108	0.68	8.30±0.02	8.49±0.03	5.17	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S	4.91
III	78	117–119	0.85	8.13±0.05	8.46±0.05	4.72	C ₁₂ H ₁₆ ClNO ₄ S	4.58
IV	68	121–123	0.82	8.13±0.04	8.46±0.03	4.12	C ₁₂ H ₁₆ BrNO ₄ S	4.00
V	78	131–133	0.77	7.82±0.02	8.42±0.03	8.76	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	8.86
VI	37	124–126	0.72	7.72±0.03	8.40±0.02	8.97	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	8.86
VII	74	144–145	0.83	8.20±0.04	8.47±0.03	8.37	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	8.13
VIII	93	47–48	0.65	8.28±0.01	–	4.59	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ S	4.68
IX	98	59–60	0.71	8.15±0.04	–	4.51	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₄ S	4.38
X	89	90–92	0.69	7.87±0.03	–	8.60	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	8.48

Примечание. а) Значение R_f определяли в системе 2-пропанол–хлороформ, 1:1 по объему.

ченные соединения проявляют слабые кислотные свойства, зависящие от природы и положения заместителей в бензольном цикле. При этом кислотность амидной группы несколько выше, чем карбоксильной.

Согласно экспериментальным данным, введение в бензольное кольцо электроноакцепторных заместителей увеличивает кислотность соединений. Очевидно, анионы стабилизируются путем делокализации их заряда. Электронодонорные заместители оказывают противоположное влияние, однако степень этого влияния на амидный и карбоксильный реакционные центры различна. Например, введение группы 4-NO₂ в бензольное ядро увеличивает кислотную диссоциацию амидной группы на 0.44 единицы pK_a , а карбоксильной группы – лишь на 0.06 единицы pK_a .

Количественную оценку влияния заместителей на кислотно-основные свойства N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых кислот (I–VII) проводили по уравнению Гаммета в рамках принципа линейности свободных энергий методом корреляционного анализа. Для приведенных равновесий корреляция между pK_a и σ -константами статистически недостоверна, если коррелировать значения pK_a всех исследованных соединений ($r < 0.7$). Исключение из корреляций значений pK_a N-(2-нитрофенилсульфонил)-ε-аминокапроновой кислоты (VI) приводит к значительному улучшению всех статистических характеристик [уравнения (1, 2)].

$$pK_a^1 = (8.26 \pm 0.08) - (0.56 \pm 0.04)\sigma \quad (1)$$

n 6, r 0.994, s 0.021

$$pK_a^2 = (8.48 \pm 0.02) - (0.07 \pm 0.01)\sigma \quad (2)$$

n 5, r 0.998, s 0.002

Вероятно, это связано с наличием орто-эффекта [5] для соединения (VI). Интересно отметить, что реакционные константы для обоих равновесий невелики, что свидетельствует о низкой чувствительности реакционных центров к возбуждающему влиянию заместителей. Чувствительность карбоксильной группы (ρ 0.08) меньше чувствительности сульфамидной (ρ 0.56) в 7 раз, вероятно, вследствие значительно большего удаления заместителей бензольного кольца от первого реакционного центра. Сравнение реакционных констант арилсульфамидов (ρ 1.06) [6], арилсульфонилгидразидов (ρ 0.88) [7] и производных N-арилсульфонил-ε-аминокапроновой кислоты (ρ 0.56) показывает, что введение остатка ε-аминокапроновой кислоты существенно снижает чувствительность реакционного центра (амидной группы) к влиянию заместителей в бензольном кольце. Подобный эффект можно объяснить наличием прочной водородной связи, осуществляемой протоном группы NH кислоты и атомом кислорода карбонильной группы. Согласно литературным данным, частота валентных колебаний несвязанного карбонила карбоксильной группы расположена в области 1760 см⁻¹. Низкие значения частоты валентных колебаний карбонильной группы N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых кислот (табл. 2, см. рисунок) указывают на наличие в их молекулах водородной связи [8].

Для определения типа водородной связи, характерной для N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых

Таблица 2

Значения валентных колебаний групп NH и CO
N-арилсульфонил-ε-аминокапроновых кислот (I–VII)

№	$\nu(\text{C}=\text{O}), \text{см}^{-1}$	$\nu(\text{NH}), \text{см}^{-1}$
I	1712	3280
II	1708	3272
III	1708	3272
IV	1712	3264
V	1716	3248
VI	1712	3280
VII	1696, 1656	3328, 3232

кислот, проведено ИК спектрофотометрическое исследование растворов этих кислот в хлороформе методом разведений.

В отличие от межмолекулярной внутримолекулярная водородная связь не зависит от концентрации растворенного вещества, так как она является свойством индивидуальной молекулы. Поэтому внутримолекулярная водородная связь сохраняется даже при самых низких концентрациях растворов, о чем свидетельствуют соответствующие полосы в ИК спектрах [8].

Полученные экспериментальные данные для кислоты (V) свидетельствуют о соблюдении закона Бугера–Ламберта–Бера в растворах соединений (I–VII) в изученном интервале концентраций $[(0.5-5) \cdot 10^{-3}]$ моль/л.

Эти факты наряду с отсутствием сдвига частоты валентных колебаний карбонильных групп при нагревании испытуемого образца указывают на существование внутримолекулярной водородной связи.

Экспериментальная часть

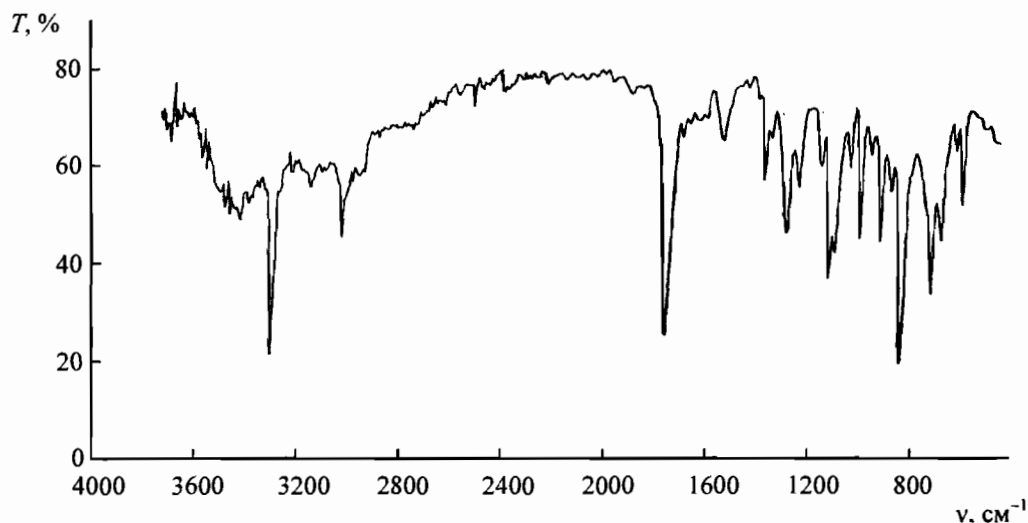
ИК спектры кислот (I–VII) измеряли на спектрофотометре Spesord M-80 в КВг с массовой долей вещества 1% в интервале частот 4000–400 см^{-1} .

Для доказательства типа водородной связи ИК спектрофотометрическое исследование кислот (I–VII) проводили в хлороформе для растворов с концентрацией субстрата 0.005, 0.0025 и 0.0005 моль/л. Коэффициент пропускания определяли при частотах валентных колебаний групп CO и NH. Измерение коэффициента пропускания для каждой концентрации проводили трижды, используя для расчетов оптической плотности растворов его среднее значение.

Исследование кислотно-основных равновесий проводили по методике, приведенной в работе [9]. Титрантом служил 0.05 М. водный раствор КОН, освобожденный от CO_2 . Концентрация титруемых растворов 0.005 моль/л в точке полунейтрализации. Потенциометрическое титрование осуществляли на иономере EV-74 с использованием стеклянного (ЭСП 43-074) и хлорсеребряного (ЭВЛ-1) электродов при 25°C. Титрование для каждого соединения проводили трижды. Оценку точности полученных результатов осуществляли методами математической статистики (доверительная вероятность 0.95) [10].

Для приготовления смешанного растворителя применяли свежеперегнанные бидистилат, освобожденный от CO_2 , и диоксан.

Синтез кислот (I–VII), как и эфиров (VIII–X), осуществляли по методикам [11].



ИК спектр N-(4-хлорфенилсульфонил)-ε-аминокапроновой кислоты (III).

Список литературы

- [1] *Levy J.H.* // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999. Vol. 13. N 4. P. 6.
- [2] *Galindo P.A., Garrido J.A., Gomez E., Borja J., Feo F., Encinas C., Garcia R.* // *Contact Dermatitis.* 1998. Vol. 38. N 5. P. 301.
- [3] *Eberle B., Mayer E., Hafner G., Heinermann J., Dahm M., Prellwitz W., Dick W., Oelert H.* // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. Vol. 65. N 3. P. 667.
- [4] *Britton K.* *Hydrogen Ions.* London: Chapman, 1955. P. 244.
- [5] *Джонсон К.* Уравнение Гаммета. М.: Мир, 1977. С. 118.
- [6] Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических органических реакций / Под ред. В.А. Пальма. М.: ВИНТИ, 1978. Т. 5. Вып. 1. С. 184.
- [7] *Греков А.П., Веселов В.Я.* Физическая химия гидразина. Киев: Наукова думка, 1977. С.74.
- [8] *Бранд Дж., Эглинтон Г.* Применение спектроскопии в органической химии. М.: Мир, 1967. С. 131.
- [9] *Альберт А., Сержент Е.* Константы ионизации кислот и оснований. М.: Химия, 1964. С. 48.
- [10] *Львовский Е.Н.* Статистические методы построения эмпирических формул. М.: ВШ, 1988. С. 47.
- [11] *Черних В.П., Бризицька О.А., Сальников А.В., Бризицька А.М., Руднев С.А.* // *Вісн. фармації.* 1996. № 3–4. С. 44.