

УДК 547.587.51:577.15/17

КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 2-ОКСО-2Н-ПИРАНО[2,3-с]ПИРИДИН- 3-N-АРИЛКАРБОКСАМІДІВ

І.О.Журавель, О.М.Свечнікова, С.М.Губарь

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: піридоксаль; 2Н-пірано[2,3-с]піридини; кислотно-основна рівновага

Досліджені кислотно-основні властивості заміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів, обчислені $pK_{a_{BH^+}}$ спряжених кислот у двох системах розчинників при 25°C. Проведено кореляційний аналіз, одержано рівняння зв'язку $pK_{a_{BH^+}}$ з константами Гамета та визначено реакційний параметр ρ .

THE ACID-BASIC PROPERTIES OF THE SUBSTITUTED OF 2-OXO-2H-PYRANO[2,3-c]PYRIDIN-3-N-ARYLCARBOXAMIDES

I.A.Zhuravel', Ye.N.Svechnikova, S.N.Gubar'

The acid-basic properties of the substituted of 2-oxo-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-3-N-arylcarboxamides have been studied and $pK_{a_{BH^+}}$ of the conjugated acids in two systems of solvents at 25°C have been calculated. The correlation analysis has been conducted, the equation of the connection of $pK_{a_{BH^+}}$ with the Hammet constants has been obtained and the reaction parameter ρ has been determined.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСО-2Н-ПИРАНО[2,3-с]ПИРИДИН-3-N-АРИЛКАРБОКСАМИДОВ

И.А.Журавель, Е.Н.Свечникова, С.Н.Губарь

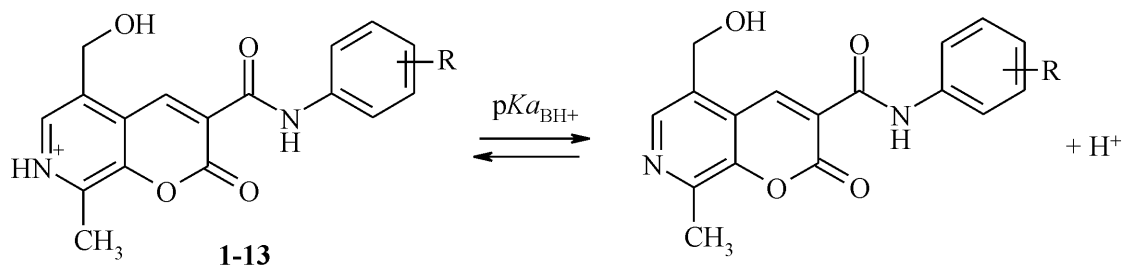
Изучены кислотно-основные свойства замещенных 2-оксо-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-N-арилкарбоксамидов, рассчитаны $pK_{a_{BH^+}}$ сопряженных кислот в двух системах растворителей при 25°C. Проведен корреляционный анализ, получено уравнение связи $pK_{a_{BH^+}}$ с константами Гаммета и определен реакционный параметр ρ .

Раніше нами було запропоновано метод синтезу 5-гідроксиметил-8-метил-2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів, що полягає у взаємодії піридоксалу гідрохлориду з заміщеними амідами ціанооцтової кислоти з подальшим гідролізом утворених 2-імінопохідних [1-3].

Для дослідження реакційної здатності заміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів 1-13 нами вивчено кислотно-основні властивості цих сполук у рівновісній суміші (схема).

Константи іонізації визначали методом потенціометричного титрування в бінарних розчинниках етанол — вода (50 мольних % етанолу) [4] і діоксан — вода (60 об'ємних % діоксану) при 25°C (табл.).

Використання системи розчинників діоксан — вода зумовлено обмеженою розчинністю деяких сполук даного ряду. Протонування відбувається по гетероциклічному атому нітрогену (відсутність другої точки перегику на експериментальних кривих титрування). Одержані дані свідчать про те, що похідні 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів — слабкі основи. Їх основність залежить від природи та положення замісника в арильному фрагменті. Збільшення електроноакцепторних властивостей замісника призводить до зменшення електронної густини на реакційному центрі (атом нітрогену гетероциклічного фрагменту) і, закономірно, зменшує основність ($pK_{a_{BH^+}}$



Схема

Таблиця

Константи іонізації pK_{aH}^+ кислот, спряжених із заміщеними 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідами в різних системах розчинників при 25°C

Сполука	R	Система розчинників	
		етанол-вода	діоксан-вода
1	H	2,78 ± 0,04	2,79±0,05
2	2-Cl	2,54 ± 0,07	2,56±0,02
3	3-Cl	2,31 ± 0,05	2,36±0,05
4	4-Cl	2,50 ± 0,05	2,51±0,04
5	2-Me	2,95 ± 0,06	3,00±0,03
6	3-Me	2,86 ± 0,05	2,88±0,02
7	4-Me	2,91 ± 0,04	3,06±0,06
8	3-OMe	2,66 ± 0,02	2,63±0,03
9	4-OMe	3,10 ± 0,03	3,06±0,03
10	2-OEt	3,20 ± 0,05	3,22±0,04
11	2-Me-3-F	-	3,70±0,03
12	2-Me-4-F	-	3,69±0,06
13	3-Cl-4-F	-	3,63±0,05

спряжених кислот зменшується). Донорні замісники спричиняють зворотний ефект.

Кількісну оцінку впливу замісників в арильно-му фрагменті молекули 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідів проводили в межах принципу ЛВЕ (лінійності вільних енергій) за рівнянням Гамета для м-, п- і о-замісників окремо.

Розчинник: етанол — вода

м-, п-замісники:

$$pK_{aH}^+ = (2,77 \pm 0,03) - (1,17 \pm 0,13) \cdot \sigma \quad (1)$$

$$n = 7, s = 3,16 \cdot 10^{-2}, r = 0,994$$

о-замісники:

$$pK_{aH}^+ = (2,77 \pm 0,03) - (1,16 \pm 0,11) \cdot \sigma \quad (2)$$

$$n = 4, s = 2,15 \cdot 10^{-2}, r = 0,998$$

Практичне співпадіння параметрів кореляційних рівнянь (1) і (2) дало змогу одержати єдине кореляційне рівняння з надійними статистичними характеристиками, яке описує кислотно-основні властивості сполук даного ряду з м-, п- і о-замісниками в арильному фрагменті молекули:

Розчинник: етанол — вода

$$pK_{aH}^+ = (2,77 \pm 0,02) - (1,16 \pm 0,10) \cdot \sigma \quad (3)$$

$$n = 10, s = 2,81 \cdot 10^{-2}, r = 0,995$$

Незначна величина реакційної константи ρ ($\rho = 1,16$) свідчить про незначну чутливість реакційного центру до впливу замісників арильного фрагмента. Це пов'язано із значним віддаленням замісників від реакційного центру. Оскільки pK_{aH}^+ для сполук із о-замісниками також описується рівнянням (3), можна говорити про відсутність стеричних ускладнень у таких молекулах.

Спроба провести кореляцію pK_{aH}^+ всіх сполук з м-, п-замісниками при титруванні в системі діоксан — вода не дала позитивного результату: статистичні параметри одержаного рівняння (4) статистично незначущі.

Розчинник: діоксан — вода

м-, п-замісники:

$$pK_{aH}^+ = (3,04 \pm 0,38) - (3,04 \pm 1,63) \cdot \sigma \quad (4)$$

$$n = 10, s = 0,52, r = 0,112$$

На графіку залежності $pK_{aH}^+ - f(\sigma)$ значення для сполук із бінарними замісниками (11-13) суттєво відхиляються від лінійної залежності. Даний факт можна пояснити сферичними ускладненнями внаслідок присутності двох замісників і порушенням компланарності молекули. На користь такого твердження свідчить близькість значень pK_{aH}^+ для сполук 11-13, незважаючи на значну різницю в $\Sigma\sigma$ -констант: для сполуки 11 $\Sigma\sigma$ становить -1,08, для сполуки 12 — $\Sigma\sigma = 0,167$, для 13 — $\Sigma\sigma = 0,435$.

Виключення речовин 11-13 із кореляції веде до значного покращення статистичних характеристик, а кореляційне рівняння (5) є статистично достовірним.

Розчинник: діоксан — вода

м-, п-замісники:

$$pK_{aH}^+ = (2,79 \pm 0,03) - (1,19 \pm 0,16) \cdot \sigma \quad (5)$$

$$n = 7, s = 3,96 \cdot 10^{-2}, r = 0,990$$

Сполуки із о-замісниками в арильному фрагменті молекули також добре описуються за рівнянням Гамета із надійними статистичними характеристиками:

Розчинник: діоксан — вода

о-замісники:

$$pK_{aH}^+ = (2,80 \pm 0,02) - (1,18 \pm 0,06) \cdot \sigma \quad (6)$$

$$n = 4, s = 1,21 \cdot 10^{-2}, r = 0,995$$

Близькість параметрів рівнянь (5) і (6) свідчить про схожий механізм передачі електронних ефектів замісників, що надає змогу одержати єдине рівняння для всіх типів монозаміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідів.

Розчинник: діоксан — вода

м-, п- і о-замісники:

$$pK_{aH}^+ = (2,79 \pm 0,02) - (1,19 \pm 0,10) \cdot \sigma \quad (7)$$

$$n = 10, s = 3,21 \cdot 10^{-2}, r = 0,994$$

Кореляційні параметри рівняння (7) статистично значущі. Одержані дані свідчать про невисоку чутливість реакційного центру до впливу замісників ($\rho = 1,19$).

На увагу заслуговує практично повне співпадіння (в межах похибки експерименту) для обох систем розчинників, що має важливе практичне значення — надає можливість визначення основ-

ності сполук даного ряду в будь-якій з цих систем в залежності від розчинності сполуки.

Експериментальна частина

5-Гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксаміди 1-13 було одержано взаємодією піридоксалу гідрохлориду з N-арилціаноацетамидами згідно з методикою [1].

Дослідження кислотно-основних рівноваг проводили за методикою [5]. Як титрант використовували 0,01 М розчин НСІ. Концентрація розчинів у точці напівнейтралізації становила 0,005 моль/л. Потенціометричне титрування здійснювали на іонометрі І-130 з використанням скляного (ЕСП-43-074) і хлоросрібного (ЕВЛ-1) електродів при 25°C. Для кожної речовини проводили три титрування.

Література

1. Журавель І.О. // Збірник наукових статей "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики". — 2004. — Вип. XII, Т.ІІ. — С. 29-34.
2. Пат. Росии. — RU 2261251 С2, С07D 491/052 / И.А.Журавель, А.В.Иващенко, С.Н.Коваленко и др. — Заявл.: 20.08.2003 №2003125344/04. Оpubл.: 27.09.2005. — Бюл. №27. — 16 с.
3. Журавель И.А., Коваленко С.Н., Иващенко А.В. и др. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вип. 1 (9). — С. 6-11.
4. Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических органических реакций: В 6-и т. Т.1(1). — М.: Тарту: Изд-во ТГУ, 1975. — 1021 с.
5. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — С. 48.
6. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высш. школа, 1988. — С. 173-174.

Надійшла до редакції 14.03.2007 р.

Для підготовки суміші розчинників використовували бідистилят, звільнений від СО₂, свіжо-перегнаний етанол і діоксан.

Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методами математичної статистики [6].

Висновки

Досліджені кислотно-основні властивості заміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів, обчислені pK_{aH^+} спряжених кислот, одержано рівняння зв'язку pK_{aH^+} з константами Гамета та визначено реакційний параметр ρ . Проведені дослідження свідчать про те, що похідні 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів — слабкі основи, здатні утворювати сольові форми по гетероциклічному атому нітрогену.