

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

УДК 543.257.1+547.583.5

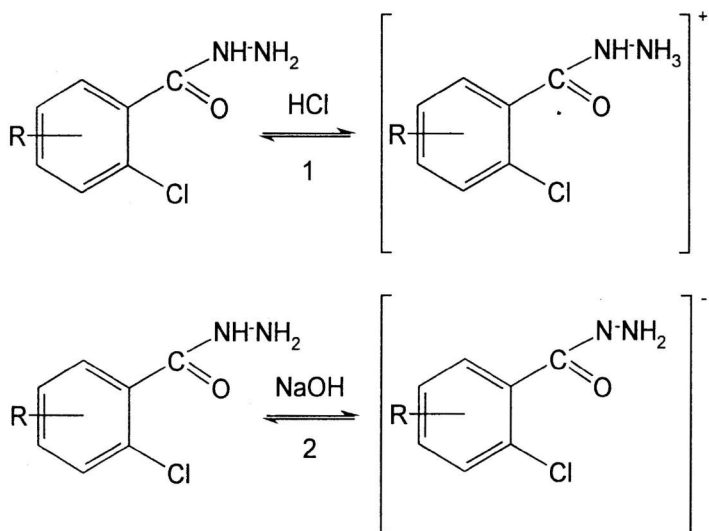
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ГІДРАЗИДІВ ПОХІДНИХ 2-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

О.М.Свечнікова

Українська фармацевтична академія

Визначені константи іонізації дванадцяти гідрозидів похідних 2-хлорбензойної кислоти у змішаному розчиннику етанол-вода при 25°С. Проаналізований вплив природи та положення замісників у молекулі на кислотно-основні властивості гідрозидів. Розраховане кореляційне рівняння зв'язку рK_a з σ-константами Гаммета.

Гідрозиди ароматичних карбонових кислот та їх похідні широко використовуються в медичній практиці, як сполуки з різноманітною фармакологічною дією [5, 6]. Тому інтерес представляло вивчення реакційної здатності гідрозидів похідних 2-хлорбензойної кислоти, що дозволило оптимізувати шляхи синтезу похідних на основі цих сполук та прогнозувати біологічну активність у цьому ряду. Щоб дослідити реакційну здатність гідрозидів даного ряду у рівноважних умовах, були вивчені кислотно-основні властивості цих сполук. В розчинах гідрозиди проявляють як основні властивості (рівновага 1, протонізація аміно-групи), так і кислотні (рівновага 2, відщеплення іону водню з іміно-групи):



де R = H (I); 4-Cl (II); 4-NO₂ (III); 4-SO₂NH₂ (IV); 5-SO₂NH₂ (V); 5-SO₂N(CH₃)₂ (VI); 5-SO₂N(C₂H₅)₂ (VII); 4-Cl, 5-SO₂NH₂ (VIII); 4-Cl, 5-SO₂NHCH₃ (IX); 4-Cl, 5-SO₂N(CH₃)₂ (X); 4-Cl, 5-SO₂N(C₂H₅)₂ (XI); 4-Cl, 5-NO₂ (XII).

Методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику етанол-вода (50 мол.% етанолу) були визначені константи іонізації супряжених кислот (рівновага 1) гідрозидів похідних 2-хлорбензойної кислоти, наведених у таблиці. Константи кислотної іонізації цих сполук визначити методом потенціометричного титрування не вдалося через те, що рівновага (2) дуже сильно зсунута ліворуч (pK_a >14), тобто знаходиться за межами можливостей даного методу.

Дані таблиці свідчать, що гідрозиди, похідні 2-хлорбензойної кислоти, є дуже слабкими основами. Їх основність залежить від природи і положення замісників у ароматичному ядрі молекули. Збільшення електроноакцепторної здатності радикалу у молекулі гідрозиду призводить до зменшення електронної щільності на реакційному центрі (аміно-групи) та закономірно до зменшення основності (pK_a супряжених кислот зменшується).

В рамках принципу лінійності вільних енергій (ЛВЕ) методом кореляційного аналізу кількісно досліджений вплив електронних ефектів замісників на константи іонізації супряжених з гідрозидидами кислот за рівнянням Гаммета:

$$pK_a = (2,20 \pm 0,07) + (-0,38 \pm 0,06)\sigma$$

$$n = 12 \quad S = 2,4 \cdot 10^{-2} \quad r = 0,982$$

Високі статистичні характеристики одержаного кореляційного рівняння дозволяють припустити його високу прогнозуючу здатність. Це підтверджується експериментальною перевіркою: ΔpK_a(I) для гідрозиду 4-сульфамойл-2-хлорбензойної кислоти = pK_a експ. - pK_a теор. = 0,03, що менше за помилку експерименту.

Невелике значення реакційної константи ρ = -0,38 свідчить про невисоку чутливість реакційного центру до передачі електронних впливів замісників у молекулі гідрозиду. Величина ρ мала у порівнянні з ρ = -2,77 [3] для заміщених анілінів. Це свідчить про те, що група -CONH- суттєво зменшує передачу електронних впливів замісників на первинну аміногрупу у порівнянні з амінами. Це, по-перше, пов'язано з великим віддаленням аміногрупи від замісників і, по-друге, з

Властивості гідразидів похідних 2-хлорбензойної кислоти

№	Вихід, %	Т.пл., °С	Знайдено, % N	Брутто-формула	Вирахувано, % N	R _f *	pK _a
I	84	117-118	16,3	C ₇ H ₇ N ₂ OCl	16,4	0,62	2,20±0,03
II	60	167-168	13,7	C ₇ H ₆ N ₂ OCl ₂	13,7	0,58	2,10±0,04
III	75	155-156	18,5	C ₇ H ₆ N ₃ O ₃ Cl	18,4	0,56	1,92±0,02
IV	82	110-112	16,7	C ₇ H ₈ N ₃ O ₃ ClS	16,8	0,74	1,94±0,02
V	55	181-183	16,7	C ₇ H ₈ N ₃ O ₃ ClS	16,8	0,60	2,06±0,06
VI	62	154-156	12,3	C ₉ H ₁₂ N ₃ O ₃ ClS	12,3	0,57	2,02±0,04
VII	64	139-141	13,9	C ₁₁ H ₁₆ N ₃ O ₃ ClS	13,7	0,70	2,03±0,08,
VIII	62	198-200	14,5	C ₇ H ₇ N ₃ O ₃ Cl ₂ S	14,8	0,81	1,94±0,03
IX	63	207-209	14,2	C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ Cl ₂ S	14,1	0,56	1,91±0,05
X	71	181-183	13,6	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ Cl ₂ S	13,5	0,48	1,91±0,04
XI	68	161-162	12,5	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ Cl ₂ S	12,5	0,52	1,93±0,06
XII	85	148-149	17,7	C ₇ H ₅ N ₃ O ₃ Cl ₂	16,8	0,50	1,84±0,06

* Значення R_f визначали у системі: (I-III, XII) - хлороформ - пропанол (4:1); (IV) - хлороформ - ацетон - оцтова кислота (9:1:2); (V-VII) - етанол; (VII - XI) - етилацетат - хлороформ (4:1).

відсутністю супряження між атомами азоту NH₂-NH-групи, що підтверджують літературні дані [3].

Експериментальна частина

Дослідження кислотно-основних рівноваг проводили за методикою [1]. Титрантом служив 0,01 М водний розчин HCl. Концентрація розчинів, що титруються, становила 0,005 моль · л⁻¹ у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування здійснювалося на іономірі EV-74 при 25°C з використанням скляного ЕСП 43-074 та хлорсрібного ЕВЛ-1 електродів. Титрування для кожної речовини проводилося тричі. Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методами математичної статистики (довірча вірогідність становила 0,95) [4].

Для приготування змішаного розчинника використовували бідистиллят, звільнений від CO₂, та етанол, який переганявся. Синтез гідразидів похідних 2-хлорбензойної кислоти здійснювався за методикою [2].

Гідразид 2-хлорбензойної кислоти (I). 3,41 г (0,02 Моль) метилового ефіру 2-хлорбензойної кислоти розчиняють у 25 мл абсолютного мета-

нолу, додають 2,0 г (0,04 Моль) гідразингідрату в 10 мл метанолу. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 6 годин, підкислюють хлороводневою кислотою до рН 5. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать та перекристалізують з метанолу. Вихід становить 65%. Сполуки (II-XII) одержують аналогічно з використанням відповідних ефірів заміщених 2-хлорбензойних кислот. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук наведені в таблиці.

ВИСНОВКИ

1. Визначені константи іонізації дванадцяти гідразидів похідних 2-хлорбензойної кислоти у змішаному розчиннику етанол-вода при 25°C.

2. Проаналізований вплив природи та положення замісників у молекулі на кислотно-основні властивості гідразидів. Розраховане кореляційне рівняння зв'язку pK_a з σ-константами Гаммета.

3. Результати досліджень дозволяють завбачити реакційну здатність будь-яких сполук даного класу, що дозволить оптимізувати методи синтезу гідразидів цієї реакційної серії та прогнозувати їх біологічну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — С. 214.
2. Греков А.П. Органическая химия гидразина. — Киев: Техника. — 1966. — С. 173-174.
3. Литвиненко Л.М., Дадали В.А., Лагутская Л.И. // Докл. АН СССР. — 1967. — Т. 172. — №6. — С. 1368-1371.
4. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высшая школа. — 1988. — С. 41-49.
5. Пат. 5350772 США, МКІ⁵ А 61 К 31/09; С 07 С 43/225/ Заявл.: 26.03.93; Опубл.: 27.09.94; НКІ 514/721.
6. Пат. 279327 Чехия, МКІ³ А 61 К 31/40/ Заявл.: 02.12.92; Опубл.: 10.02.95.

УДК 543.257.1+547.583.5

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ГИДРАЗИДОВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Е.Н.Свечникова

Определены константы ионизации двенадцати гидразидов производных 2-хлорбензойной кислоты в смешанном растворителе этанол-вода при 25°C. Проанализировано влияние природы и положения заместителей в молекуле на кислотно-основные свойства гидразидов. Рассчитано корреляционное уравнение связи pK_a с σ -константами Гаммета.

UDC 543.257.1+547.583.5

REACTIONARY ABILITY OF HYDRAZIDES DERIVATIVES OF 2-CHLOROBENZOIC ACID

E.N.Svechnikova

The ionization constants of twelve hydrazides derivatives of 2-chlorobenzoic acid were determined into a mixed ethanol-water solvent at 25°C. The influence of nature and position of substituents in molecule on the acide-base properties of hydrazides was analysed. The correlation equation corresponding to the pK_a with Hammett σ -constants was calculated.

Розроблено в УкрФА · Розроблено в УкрФА · Розроблено в УкрФА · Розроблено в УкрФА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ
ГЛІСУЛЬФАЗИД

Глісульфазид є похідним оксаміду, який у своєму складі має аренсульфамідне угруповання. Це білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак, нерозчинний у воді.

Фармакологічні властивості

Препарат проявляє гіпоглікемічну дію. Суттєвою особливістю глісульфазиду в порівнянні з іншими пероральними антидіабетичними засобами є відсутність впливу на мікрофлору товстого кишечника, здатність викликати часткову регенерацію В-клітин інсулярного апарату підшлункової залози та значно менша токсичність.

Показання до застосування

Препарат застосовують у лікуванні цукрового діабету легкої та середньої тяжкості.

Способи застосування і дози

Глісульфазид у вигляді таблеток по 0,25 г приймається за 30 хв. до їжі в дозах від 2 до 4 таблеток на добу в залежності від клінічних показань. Після нормалізації вмісту цукру в крові доза глісульфазиду може бути знижена до 1-2 таблеток на добу. Тривалість лікування від 3 тижнів до 6 місяців.

Протипоказання

Не встановлені.

Форма випуску та умови зберігання

Глісульфазид випускається у вигляді таблеток по 0,25 г, покритих кишковорозчинною оболонкою. Препарат зберігається в сухому, захищеному від світла місці.

Препарат розроблений на кафедрі органічної хімії УкрФА.

Запрошуємо до співробітництва · Запрошуємо до співробітництва · Запрошуємо до співробітництва