

Рекомендована д.ф.н., професором П.О. Безуглім

УДК 547.461.2:547.466.3

## РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянць, О.М.Свєчнікова, Н.І.Банна, І.П.Банний

Національний фармацевтичний університет

**Вимірювано константи іонізації  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот і показано, що їх рKa добре корелюються з  $\sigma$ -константами Гаммета. Методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета.**

Дослідження в області амідних та гідразидних похідних щавлевої кислоти продовжують цікавити хіміків-синтетиків та фармакологів, так як у цих рядах сполук знайдені речовини з широким спектром біологічної дії [2, 3, 4, 9].

В останні роки з'явився ряд публікацій з синтезу та біологічних досліджень похідних амінокислот [5, 7, 8, 12-14].

У продовженні даних досліджень нами здійснено синтез нової групи хімічних сполук  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот.

Вивчення реакційної здатності речовин цього ізоструктурного ряду дозволяє оптимізувати умови їх синтезу і створити математичні моделі залежності біологічної активності від структури сполук, що дає можливість вести цілеспрямований пошук препаратів з заданим високим рівнем біологічної дії.

Реакційна здатність  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот вивчена в обернених умовах на моделі кислотно-основних рівноваг (схема).

Константи іонізації ( $pK_{a1}$ ,  $pK_{a2}$ )  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот визначені у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків діоксану) при 25°C. Отримані дані наведені в таблиці.

Попереднім шляхом дослідження кривих титрування сполук I-IX, отриманих електрометричним шляхом, виявлено, що сполуки цього ізо-

структурного ряду є двоосновними кислотами,  $\Delta pK_a$  ( $pK_{a2} - pK_{a1}$ ) менше 4, що дозволило як метод розрахунку  $pKa$  вибрати метод Нойеса [1]. З літературних джерел відомо [10, 11], що у сполуках із загальною формулою



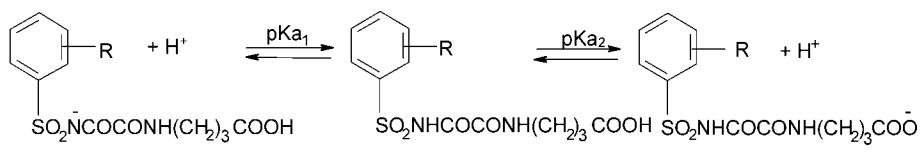
іонізація за NH-групою вище, ніж за карбоксильною групою, тому  $pK_{a1}$  відповідає відщепленню протону від NH-групи (рівновага I), а  $pK_{a2}$  – іонізації за COOH-групою (рівновага II).

Додатково на користь такого співвідношення свідчить і той факт, що  $pK_{a2}$  для всіх вивчених сполук практично постійне в межах похиби експерименту.

Дані, наведені в таблиці, показують, що на обидві кислотно-основні рівноваги  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот мають вплив природа та положення замісника в бензольному фрагменті молекули. Введення електроно-акцепторних замісників (4-Br, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 2-NO<sub>2</sub> та ін.) підсилює кислотні властивості сполук в обох рівновагах внаслідок стабілізуючої дії на аніон. Вплив електронодонорних замісників протилежний.

Вплив замісників на другий реакційний центр (-COOH) незначний, що можна пояснити суттєвою віддаленістю реакційного центру. Порівняння кислотних властивостей заміщених  $\gamma$ -аміnobутанової та  $\epsilon$ -амінокапронової [11] кислот вказує, що зміна довжини вуглеводневого фрагменту не виявляє значного впливу на величини  $pKa$  обох реакційних центрів.

У рамках принципу лінійності вільних енергій методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета.



Рівновага I

Рівновага II

R=H (I), 4-CH<sub>3</sub> (II), 4-Br (III), 4-NO<sub>2</sub> (IV), 4-NHCOOCH<sub>3</sub> (V), 3,5-Cl<sub>2</sub>-4-NH<sub>2</sub> (VI), 3,5-Br<sub>2</sub>-4-NH<sub>2</sub> (VII), 3-NO<sub>2</sub> (VIII), 2-NO<sub>2</sub> (IX).

Схема

Таблиця

Властивості  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NHCOCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH

Сполучок а	R	Вихід, %	Т.пл., °C	pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>	$\sigma$	Знайдено N, %	Вирахувано N, %	R <sub>f</sub>
I	H	67	146-7	4,39±0,04	6,72±0,04	0	13,48	13,37	0,54
II	4-CH <sub>3</sub>	72	184-6	4,60±0,02	6,74±0,01	-0,17	8,47	8,53	0,48
III	4-Br	76	150-1	4,12±0,02	6,70±0,03	0,23	7,20	7,12	0,53
IV	4-NO <sub>2</sub>	79	170-2	3,30±0,03	6,65±0,03	0,778	11,76	11,69	0,68
V	4-NHCOOCH <sub>3</sub>	71	215-7	3,85±0,02	6,68±0,04	0,38	11,00	10,85	0,52
VI	3,5-Cl <sub>2</sub> -4-NH <sub>2</sub>	77	226-8	4,47±0,04	6,73±0,02	0,086	10,68	10,55	0,49
VII	3,5-Br <sub>2</sub> -4-NH <sub>2</sub>	67	202-4	4,45±0,04	6,72±0,05	-0,20	8,72	8,63	0,51
VIII	3-NO <sub>2</sub>	70	150-1	3,50±0,01	6,65±0,02	0,71	11,80	11,69	0,72
IX	2-NO <sub>2</sub>	76	153-4	3,65±0,04	6,64±0,03	0,80	11,82	11,69	0,58

Примітка. Константи R<sub>f</sub> визначені методом ТШХ у системі розчинників: для сполучок I-IV, VIII, IX бутанол-оцтова кислота-вода (32:14:5); для сполучок V-VII бутанол-оцтова кислота-вода (35:12:4) на пластинах "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

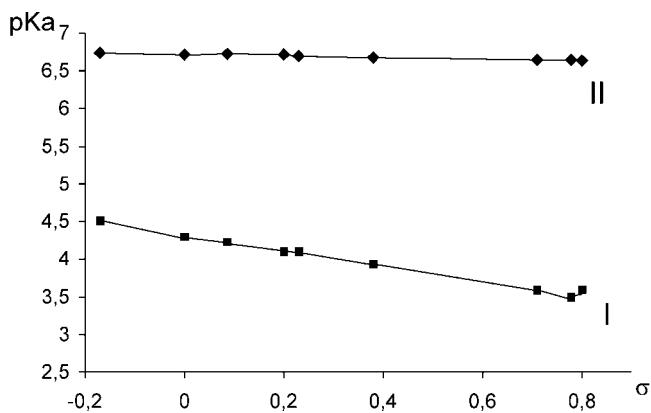


Рис. Залежності pKa<sub>1</sub> — f( $\sigma$ ) (I) та pKa<sub>2</sub> — f( $\sigma$ ) (II) для  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану).

Для рівноваги I кореляція між pKa та  $\sigma$ -константами статистично недостовірна, якщо корелювати pKa всіх досліджуваних сполучок:

$$\begin{aligned} pKa_1 &= (4,39 \pm 0,11) - (1,20 \pm 0,23) \cdot \sigma \\ n &= 9 \quad s = 0,107 \quad r = 0,977 \end{aligned}$$

Як видно з рис., значення pKa<sub>1</sub> для 2-нітропохідного  $\gamma$ -амінобутанової кислоти (спол. IX) лежить вище прямої pKa<sub>1</sub>=a+bσ. Напевно, це пов'язано з наявністю ортоефекту [15], аналогічно ізоструктурного ряду похідних ε-амінокапронової кислоти [11].

Вилучення 2-нітрозаміщеного (IX) з кореляції приводить до істотного поліпшення статистичних характеристик і робить їх статистично значущими.

$$\begin{aligned} pKa_1 &= (4,39 \pm 0,04) - (1,33 \pm 0,09) \sigma \\ n &= 8 \quad s = 0,037 \quad r = 0,997 \end{aligned}$$

Реакційна константа ρ<sub>I</sub>=1,33 практично співпадає з ρ для заміщених ε-аміно-капронової кислоти [11] у межах похиби експерименту.

Як видно з рис., залежність pKa<sub>2</sub>-f( $\sigma$ ) являє собою пряму, паралельну осі абсцис. Цікаво відмітити, що значення pKa<sub>2</sub> для 2-нітрозаміщеного (спол. IX) також знаходиться на прямій, що, ймовірно, пов'язано з віддалістю замісників від реакційного центру (-COOH), а також ізольуючим впливом углеводневого фрагменту (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> молекули.

#### Експериментальна частина

Кислотно-основні рівноваги вивчали за методом потенціометричного титрування [1]. Як титрант використовували стандартний 0,05 М водний розчин гідроокису калію, звільнений від двоокису вуглецю. Концентрація розчинів, що титрують, — 0,005 М у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування виконували на іоновимірювачі EV-74 з використанням скляного (ЕСП 43-074) індикаторного електроду. Електродом порівняння був хлорсрібний (ЕВП-1). Дослід проводили при 25°C з триазовим повторенням. Точність отриманих результатів оцінювали за методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [6].

Змішаний розчинник отримували з діоксану та свіжоперегнаного бідистиляту, звільненого від двоокису вуглецю.

Синтез  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот проводили за методикою [5]. Фізико-хімічні константи отриманих сполучок наведені в таблиці.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджено реакційну здатність  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг.

2. Встановлено, що  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти мають функції двоосновних кислот. Вимірюно константи іонізації останніх і показано, що їх pKa добре корелюються з  $\sigma$ -константами Гаммета.

3. Методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета.

4. Показано, що ступінь іонізації досліджених сполук залежить як від природи, так і від положення замісників у бензольному ядрі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — 214 с.
2. Банный И.П., Черных В.П., Самура Б.А. та ін. // Вісник фармації. — 2001. — №4. — С. 9-12.
3. Банный И.П., Георгиянц В.А., Банная Н.И. и др. // Ліки України. — 2005. — №9 (додаток). — С. 141-143.
4. Банный И.П., Самура Б.А., Банная Н.И. и др. // Укр. вісник психо-неврол. — 2006. — Т. 14, вип. 2 (47), (додаток). — С. 111-113.
5. Банный И.П., Самура Б.А., Бойко Г.О. // Запорожский мед. журн. — 2004. — №6 (27). — С. 116-120.
6. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Выш. шк., 1988. — 125 с.
7. Пат. 75538 А Україна МПК C 07 C 311/39, A 61 K 31/63. И.П.Банный, В.П.Черных, Г.О.Бойко та ін. (Україна). — №20041008433. — Заявл.: 18.10.2004. Опубл. 17.04.2006. — Бюл. №4. — С. 3.89.
8. Пат. 47157 А Україна МПК C 07 C 311/01, A 61 K 31/18. И.П.Банный, В.П.Черных, В.Д.Лук'янчук та ін. (Україна). — №2001085648. — Заявл.: 08.08.2001. Опубл. 17.06.2002. — Бюл. №6. — С. 4.73.
9. Пат. 63679 А Україна. МПК C 07 D 219/10, A 61 K 31/435. И.П.Банный, В.П.Черных, Л.Ф.Силаєва, С.В.Баюрка (Україна). — №2003054881. — Заявл.: 28.05.2003. Опубл. 15.01.2004. — Бюл. №1. — С. 4.115.
10. Свєчнікова О.М., Банный И.П., Бондар В.Б. // Фармац. журн. — 2004. — №3. — С. 77-80.
11. Свєчнікова О.М., Банный И.П., Бойко Г.О. // Фармац. журн. — 2004. — №1. — С. 73-76.
12. Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
13. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 49-59.
14. Janyian M. // J. of Pharmac. Care in Pain and Symptom Control. — 1999. — Vol. 7, №4. — P. 37-46.
15. Johnson C.D. The Hammet Equation. — L.: Cambridge University Press, 1973. — 240 p.

УДК 547.461.2:547.466.3

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ  $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

В.А.Георгиянц, Е.Н.Свєчникова, Н.И.Банная, И.П.Банный  
Измерены константы ионизации  $\gamma$ -(R-бензолсульфонилоксамидо)-бутиловых кислот и показано, что их  $pK_a$  хорошо коррелируются с  $\sigma$ -константами Гамметта. Методом корреляционного анализа проведено количественную оценку влияния заместителей в бензольном ядре по уравнению Гамметта.

UDC 547.461.2:547.466.3

REACTION CAPACITI  $\gamma$ -(R-PHENYLSULFONYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS

V.A.Georgiyants, Ye.N.Svechnikova, N.I.Bannaya, I.P.Banny  
The ionization constants of  $\gamma$ -(R-phenylsulfonyloxamido)-butanoic acids were measured. It was showed that their  $pK_a$  good correlat with Hammet  $\sigma$ -constants. The quantitative assesement of substituents' in benzene nucleus of molecules was carried out by Hammet correlation analysis method.