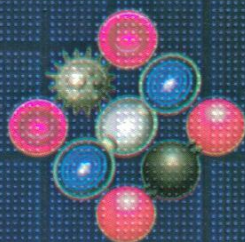


Міністерство освіти і науки України



Харківський національний педагогічний університет
імені Г.С.Сковороди, природничий факультет



Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego



Akademia Pomorska w Słupsku
Instytut Biologii i Ochrony Środowiska



1st International conference of young scientists

KHARKIV FORUM OF NATURAL SCIENCES

I Міжнародна конференція молодих учених

ХАРКІВСЬКИЙ ПРИРОДНИЧИЙ ФОРУМ

19-20 квітня 2018

Харків 2018



КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 6-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Іваненко А. С.¹, Свєчнікова О. М.²

^{1,2}Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди

Визначено константи іонізації дев'яти заміщених 6-нітро-N-фенілантранілової кислоти у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25⁰С. Проаналізовано вплив природи і положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на кислотно-основні властивості. Розраховані кореляційні рівняння зв'язку рK_a з σ-константами Гаммета і показана невисока чутливість реакційного центру до впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекули.

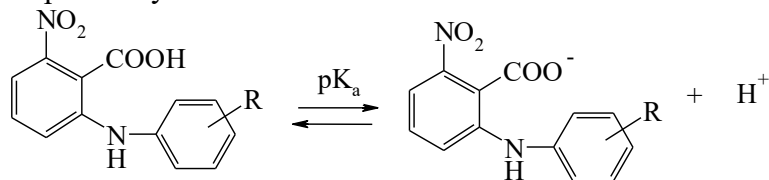
Фенілантранілова кислота та її численні похідні протягом тривалого часу привертають увагу дослідників при пошуку нових фармакофорів в її ізоструктурних рядах, бо її похідні проявляють поліфункціональну фармакологічну активність: протизапальну, анальгетичну, діуретичну, протигрибкову et cetera при низькому рівні токсичності [1-5]. Ці сполуки широко використовуються у сучасній медицині (мефенамова кислота, її солі (диклофенак натрію), флуфенамова кислота, антраль, дифторант тощо). Крім цього, вони – вихідні речовини при одержанні похідних акридину та фенотіазину. Тому дослідження реакційної здатності заміщених 6-нітро-N-фенілантранілової кислоти (6-NO₂-N-ФАК) становить безперечний науковий і практичний інтерес. В літературі відсутні дані про їх реакційну здатність.

Константи іонізації (рK_a) заміщених 6-NO₂-N-ФАК визначені у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків діоксану) при 25⁰С методом потенціометричного титрування [6].

Титрування для кожної сполуки проводилося тричі. Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методом математичної статистики (достовірна імовірність – 0,95) .

Для приготування змішаного розчинника використовували свіжоперегнаний бідистиллят, звільнений від CO₂ , та діоксан, що очищували за стандартною методикою і контролювали його якість з використанням газо-рідинної хроматографії. Вибір розчинника обумовлений тим, що у суміші цього складу зберігається такий же відносний зсув рK_a між сполуками, як у воді. Але у воді ці сполуки практично нерозчинні, тобто неможливо визначити їх кислотність. Використаний метод потенціометричного титрування дозволяє одержати лише напівконцентраційні константи іонізації, але раніше було доведено, що для заміщених 6-NO₂-N-ФАК їх значення у рамках похибки експерименту співпадає з термодинамічними константами рK_a.

Реакційна здатність цього ізоструктурного ряду досліджена на моделі кислотно-основної рівноваги в обернених умовах:



R=H, 2'-CH₃, 4'-CH₃, 3',4'-(CH₃)₂, 4'-OCH₃, 4'-OC₂H₅, 4'-OC₃H₇, 4'-Cl, 4'-Br

Вимірювання рK_a здійснювали за стандартною методикою. Як титрант використовували 0,05М водний розчин КОН, звільнений від CO₂. Концентрація розчинів, що титрувалися, була 0,005 моль·л⁻¹ у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування здійснювалось на іономірі EV-74 з використанням скляного (ЕСП 43-074) та хлорсрібного (ЕВЛ-1) електродів при 25⁰С..

Одержані дані доводять, що всі досліджені сполуки проявляють слабкі кислотні властивості. Сила кислот залежить від природи і положення замісників в неантраніловому

фрагменті молекули: введення донорних замісників (CH_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7) закономірно зменшує силу кислот, а акцепторні замісники (Cl , Br) чинять протилежний вплив завдяки стабілізуючій дії на аніон.

У межах принципу лінійності вільних енергій (ЛВЕ) методом кореляційного аналізу встановлено кількісний зв'язок констант іонізації досліджуваних сполук з σ -константами Гаммета (рис.1).

Спочатку кореляційна залежність вивчалась лише для м,п-заміщених 6- NO_2 -N-ФАК (сполуки 1, 3-9). Одержане кореляційне рівняння $\text{pK}_a = \text{pK}_a^0 + \rho\sigma$ із статистично вагомими параметрами:

$$\text{pK}_a = (5,30 \pm 0,01) - (0,72 \pm 0,03)\sigma \quad (1)$$

$$n=8 \quad s=4,69 \cdot 10^{-2} \quad r=0,994$$

Включення до кореляції pK_a 2- CH_3 -заміщеного 6- NO_2 -N-ФАК (сполука 2) суттєво не змінює статичні параметри:

$$\text{pK}_a = (5,30 \pm 0,01) - (0,72 \pm 0,03)\sigma \quad (2)$$

$$n=9 \quad s=5,06 \cdot 10^{-2} \quad r=0,993$$

Одержане рівняння (2) дозволяє моделювати сполуки цього ізоструктурного ряду з заданим рівнем кислотності.

Абсолютне значення реакційної константи ρ рівняння (2) невелике, тобто чутливість реакційного центру до впливу замісників невисока. Ймовірними причинами цього є віддаленість реакційного центру від замісників або ізолююча дія іміногрупи до передачі електронних впливів замісників через некомпланарність молекули N-ФАК. Треба відмітити, що значення ρ для заміщених 6- NO_2 -N-ФАК у межах похибки експерименту співпадає з реакційними константами інших гомологічних рядів N-ФАК з різними замісниками в антраніловому фрагменті молекули.

Привертає інтерес близькість значень параметрів рівнянь (1), (2), що вказує на відсутність або незначний вплив орто-ефекту CH_3 -замісника, вірогідно, через віддаленість замісника від реакційного центру або некомпланарності неантранілового фенільного радикалу.

Одержані результати використовуються для створення оптимальних умов цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук та математичного моделювання QSAR-аналізу сполук цього ізоструктурного ряду.

ВИСНОВКИ:

1. Досліджено реакційну здатність сполук ізоструктурного ряду 6-нітро-N-фенілантранілової кислоти в оборотних умовах на моделі їх кислотної дисоціації.

2. Визначено pK_a дев'яти сполук цього ряду, проаналізовано вплив природи і положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули на цей параметр.

3. У межах принципу лінійності вільних енергій за рівнянням Гаммета одержано кореляційне рівняння зв'язку $\text{pK}_a - f(\sigma)$ з переконливими статистичними параметрами.

4. Доведена невелика чутливість реакційного центру до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули.

5. Одержані результати використовуються для створення оптимальних умов цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук та математичного моделювання QSAR-аналізу сполук цього ізоструктурного ряду.