

© Коллектив авторов 2009

К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлева, А. Г. Гольдштейн,
Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗНАЧЕНИЙ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ N-АЦИЛ-5-БРОМ(3,5-ДИБРОМ)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

ГОУВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Синтезировано 15 замещенных амидов (гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот. У каждого соединения потенциометрическим титрованием определены константы ионизации и рассчитаны квантово-химические параметры. Получено 4 корреляционных уравнения, связывающих константы ионизации с квантово-химическими параметрами. По этим уравнениям были рассчитаны прогнозируемые значения констант ионизации 4 новых соединения из этого ряда. Теоретически рассчитанные значения подтверждены экспериментально. Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для прогнозирования констант ионизации в ряду замещенных амидов (гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот и для дальнейшего исследования связи структура — активность.

Ключевые слова: амиды (гидразиды) антралиловой кислоты, константы ионизации, потенциометрическое титрование, связь строения с действием, квантово-химические параметры.

Установление количественной зависимости фармакологического действия от химической структуры и физико-химических свойств соединений является одним из перспективных путей для решения проблемы поиска новых биологически активных веществ [1]. На основании описанного в литературе [2] механизма действия биологически активных соединений, мы предложили гипотезу связи квантово-химических параметров с константами ионизации pKa и pKb замещенных амидов (гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот. Предложенный авторами [2] механизм действия биологически активных соединений состоит из 2 стадий: 1) транспорта к участку действия и 2) взаимодействия с рецептором. Эти процессы могут сопровождаться ионизацией молекул, что оказывает влияние на проницаемость через биологические мембраны и на адсорбционное взаимодействие с рецептором, способствует проявлению избирательности действия биологически активных соединений.

Корреляционная зависимость констант ионизации, найденных экспериментально, с биологической активностью в ряду замещенных амидов (гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот отражена в [3, 4].

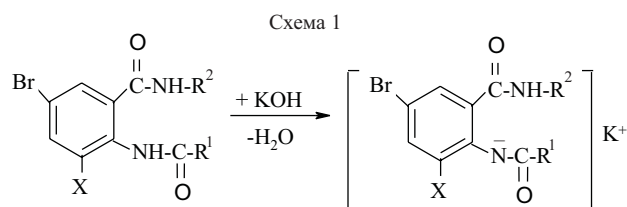
Целью данной работы является установление количественной зависимости между экспериментально определенными константами ионизации и квантово-химическими параметрами и расчет значений констант ионизации в ряду замещенных амидов (гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот с помощью полученных корреляционных уравнений.

В структуре замещенных амидов (гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот (табл. 1 и 2) есть 2 ионогенные группы: амидная (гидразидная) и NH-ацильная. Поэтому в зависимости от условий среды они проявляют как кислотные, так и основные свойства, что позволяет определять константы кислотности (pKa) и константы основности (pKb).

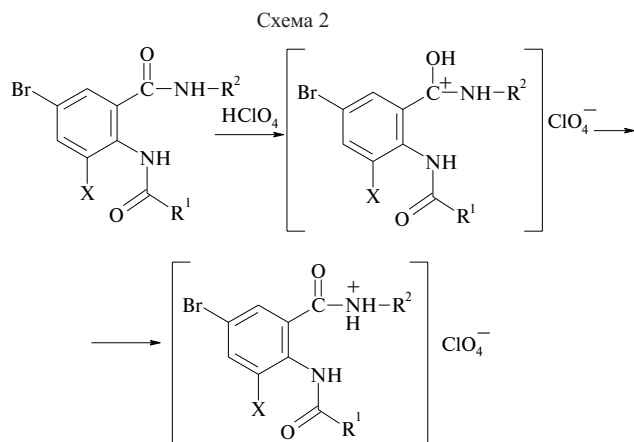
Кислотные свойства соединений I – XV обусловлены атомом водорода аминогруппы в NH-ацильном фрагменте. В процессе ионизации в щелочной среде (KOH) они теряют протон, превращаясь в сопряженное основание (схема 1).

В кислой среде протонирование амидов I – XV, содержащих 2 карбонильные группы, происходит по атому кислорода амидной группы, а не по атому кислорода NH-ацильной группы из-за перераспределения электронной плотности в молекулах соединений, вследствие чего в кислой среде следует ожидать образование карбониевого катиона, переходящего затем в аммониевый (схема 2).

Схемы ионизации и квантово-химические характеристики молекул замещенных амидов и гидразидов N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот



X = H, Br; R² = Alk, Aryl, NHCOalk, R¹ = Alk, Aryl



X=H, Br; R²=Alk, Aryl, NHCOAlk, R¹= Alk, Aryl

(I – XV) в щелочной и кислой средах составлены с учетом величины зарядов на атомах азота, кислорода и водорода (в электронных единицах). Заряды (табл. 3) были рассчитаны полуэмпирическим методом PM-3 (Parmetrison-3) с полной оптимизацией геометрии молекул с использованием программы GAUSSIAN-94.

Экспериментально найденные величины констант кислотности (pK_a) и основности (pK_b) соединений

I – XV, определенные потенциометрическим титрованием в среде этанола, приведены в табл. 1 и 2. Для удобства обсуждения константы pK_b пересчитаны в константы pK_a с учетом константы автопротолиза этанола pK_s = 18,54.

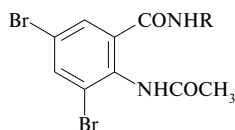
Исходя из значений pK_a, замещенные амиды и гидразиды N-ацетил-3,5-дибромантраниловой кислоты (I – VI) довольно слабо проявляют кислотные свойства. Значения pK_a лежат в интервале от 6,65 для соединения VI до 8,75 для амида II. Значения констант основности находятся в интервале от 11,39 для амида II до 13,04 у соединения I.

Значения pK_a замещенных амидов (гидразидов) N-2'-фураноил(бензоил)-5-бромантраниловых кислот (VII – XV) лежат в интервале от 5,06 для соединения VIII до 9,10 для вещества XIV. Значения констант основности находятся в пределах от 11,03 для амида XIV до 15,32 у соединения IX.

В исследованных рядах соединений с использованием программы Microsoft Exel рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона pK_a и pK_b с их квантово-химическими параметрами. Для дальнейшего изучения связи констант ионизации с квантово-химическими характеристиками были отобраны параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции:

Таблица 1

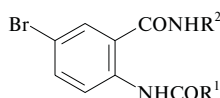
Константы ионизации и квантово-химические параметры замещенных амидов и гидразида N-ацетил-3,5-дибромантраниловой кислоты



Соединение	R	E _{TERM}	qN _{ацильн.}	qO _{ацильн.}	qH _{амидн.}	qC _{амидн.}	P	pK _a (KOH)	pK _b (HClO ₄)
I	NH ₂	122,13	-0,0423	-0,3346	0,1528	0,3322	1,3952	7,82	13,04
II	CH ₂ CH ₂ OH	150,62	-0,0428	-0,3344	0,1403	0,3126	1,1396	8,75	11,39
III	CH ₂ CH=CH ₂	150,10	-0,0425	-0,3348	0,1464	0,3138	1,6627	6,85	11,79
IV	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	202,32	-0,0422	-0,3355	0,1430	0,3137	1,7444	6,70	12,84
V	CH ₂ C ₆ H ₅	182,12	-0,0427	-0,3347	0,1488	0,3130	1,7534	7,62	11,74
VI	CH ₃	128,45	-0,0424	-0,3348	0,1416	0,3117	1,6462	6,65	12,79

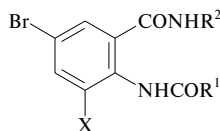
Таблица 2

Константы ионизации и квантово-химические параметры замещенных амидов (гидразидов) N-2'-фураноил(бензоил)-5-бромантраниловых кислот



Соединение	R ¹	R ²	E _{TERM}	qO _{ацильн.}	qO _{амидн.}	E _{hf}	pK _a (KOH)	pK _b (HClO ₄)
VII	2-фурил	NH ₂	142,9	-0,3404	-0,3904	-0,0264	7,10	13,04
VIII	2-фурил	CH ₃	149,4	-0,3508	-0,3849	-0,0686	5,06	14,38
IX	2-фурил	CH ₂ CH ₂ OH	171,1	-0,3504	-0,3615	-0,1400	6,46	15,32
X	2-фурил	циклогексил	226,7	-0,3507	-0,3704	-0,0729	8,30	11,54
XI	2-фурил	NHCOCH ₂ Cl	162,7	-0,3419	-0,3194	-0,0938	8,82	11,89
XII	2-фурил	NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	204,7	-0,3366	-0,3377	-0,1093	8,15	13,44
XIII	2-фурил	NHCO-2-фурил	183,65	-0,3482	-0,3424	-0,0753	5,85	13,04
XIV	2-фурил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	223,34	-0,3394	-0,3513	-0,0977	9,10	11,03
XV	C ₆ H ₅	NH ₂	162,34	-0,3433	-0,3805	-0,0216	6,65	11,84

Заряды на атомах азота, кислорода и водорода в замещенных амидах (гидразидах) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиновых кислот



Соединение	X	R ¹	R ²	NH-ацильная группа			Амидная группа		
				qO	qN	qH	qO	qN	qH
I	Br	CH ₃	NH ₂	-0,3346	-0,0423	0,1324	-0,3532	-0,1685	0,1528
II	Br	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	-0,3344	-0,0428	0,1337	-0,3697	-0,1139	0,1403
III	Br	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	-0,3348	-0,0425	0,1335	-0,3690	-0,1131	0,1464
IV	Br	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-0,3355	-0,0422	0,1341	-0,3724	-0,1111	0,1430
V	Br	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	-0,3347	-0,0427	0,1337	-0,3657	-0,1191	0,1488
VI	Br	CH ₃	CH ₃	-0,3348	-0,0424	0,1336	-0,3668	-0,1118	0,1416
VII	H	2-фурил	NH ₂	-0,3494	-0,0204	0,1515	-0,3904	-0,1475	0,1591
VIII	H	2-фурил	CH ₃	-0,3509	-0,0210	0,1529	-0,3849	-0,1012	0,1313
IX	H	2-фурил	CH ₂ CH ₂ OH	-0,3504	-0,0032	0,1396	-0,3615	-0,1036	0,1404
X	H	2-фурил	циклогексил	-0,3507	-0,0236	0,1488	-0,3705	-0,0303	0,1333
XI	H	2-фурил	NHCOCH ₂ Cl	-0,3419	-0,0123	0,1343	-0,3194	-0,1524	0,1476
XII	H	2-фурил	NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	-0,3366	-0,0702	0,1400	-0,3377	-0,1297	0,1661
XIII	H	2-фурил	NHCO-2-фурил	-0,3482	-0,0239	0,1494	-0,3424	-0,1204	0,1337
XIV	H	2-фурил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-0,3394	-0,0083	0,1186	-0,3513	-0,1172	0,1061
XV	H	C ₆ H ₅	NH ₂	-0,3433	-0,0751	0,2076	-0,3805	-0,1688	0,1491

1) константа кислотности (pKa): полная тепловая энергия (E_{TERM}), заряды на атомах азота (qN) и кислорода (qO) в NH-ацильном фрагменте;

2) константа основности (pKb): заряды на атомах водорода (qH), кислорода (qO) и углерода (qC) в амидной группе, энергия Хартри-Фока (E_{HF}) и дипольный момент (p).

С целью установления количественной связи “константы ионизации — квантово-химические параметры” были получены двух- и трехпараметровые уравнения зависимости pKa и pKb от квантово-химических характеристик с использованием метода Хенча [5, 6]. Из них были выбраны уравнения, имеющие наибольшие коэффициенты корреляции для соответствующих производных (табл. 4 и 5). Зависимости констант ионизации от квантово-химических параметров доста-

точно удовлетворительно описываются двухпараметровыми уравнениями 3 и 4 и трехпараметровыми 1 и 2. Данные эксперимента показали, что выборка соответствует нормальному закону распределения. Проверка осуществлялась с помощью критерия χ^2 .

Для анализа полученных уравнений использовались следующие обозначения: *p* — число подбираемых параметров в уравнении; *N* — число молекул в эксперименте; *f* — число степеней свободы; Δ — отклонение расчётного значения pKa (pKb) от экспериментального ($\Delta = pKa(pKb)_{\text{расч}} - pKa(pKb)_{\text{эксп}}$); Δ^2 — квадрат отклонения; *F* — критерий Фишера; *R* — коэффициент корреляции между экспериментальными значениями pKa_{эксп} и рассчитанным pKa_{расч}, найденный по соответствующему регрессионному уравнению; *t* — коэффициент Стьюдента при вероятности

Таблица 4

Корреляционные уравнения связи квантово-химических параметров с константами ионизации замещенных амидов и гидразида N-ацетил-3,5-дибромантралиновой кислоты (1 – 5)

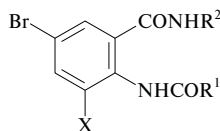
№	Корреляционные уравнения	R	F	S, %	ε, %	N
1	$pKa(E_{\text{TERM}}, qN_{\text{ацильн.}}, qO_{\text{ацильн.}}) = 1245,6 + 0,009 \cdot E_{\text{TERM}} - 4,02 \cdot qN_{\text{ацильн.}} + 3703,4 \cdot qO_{\text{ацильн.}}$	0,85	80,7	0,09	0,26	5
2	$pKb(qH_{\text{амидн.}}, qC_{\text{амидн.}}, P) = -17,5 - 177,9 \cdot qH_{\text{амидн.}} + 161,9 \cdot qC_{\text{амидн.}} + 2,85 \cdot P$	0,86	17,18	0,10	0,29	5

Таблица 5

Корреляционные уравнения связи квантово-химических параметров с константами ионизации замещенных амидов (гидразидов) N-(2'-фураноил)-5-бромантралиновых кислот (7 – 12)

№	Корреляционные уравнения	R	F	S, %	ε, %	N
3	$pKa(E_{\text{TERM}}, qO_{\text{ацильн.}}) = 45,6 + 0,024 \cdot E_{\text{TERM}} + 123,4 \cdot qO_{\text{ацильн.}}$	0,78	2,26	0,49	1,04	6
4	$pKb(qO_{\text{амидн.}}, E_{\text{HF}}) = -5,27 - 43,4 \cdot qO_{\text{амидн.}} - 34,1 \cdot E_{\text{HF}}$	0,80	2,63	0,49	1,04	6

Экспериментальные и теоретически рассчитанные константы ионизации замещенных амидов (гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот



Соединение	X	R ¹	R ²	Экспериментальные		Теоретические	
				pKa	pKb	pKa	pKb
VI	Br	CH ₃	CH ₃	6,65	12,79	7,03	12,47
XIII	H	2-фурил	NHCO-2-фурил	5,85	13,04	7,04	12,04
XIV	H	2-фурил	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	9,10	11,03	9,08	13,18
XV	H	C ₆ H ₅	NH ₂	6,65	11,84	7,13	11,84

90 %; S — средняя квадратичная ошибка ($S = \frac{\sqrt{SD^2}}{n-p}$);

ε — ширина доверительного интервала ($\varepsilon = t \times S$).

По полученным уравнениям были рассчитаны константы кислотности (pKa) и основности (pKb) замещенных амидов и гидразидов N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот (соединения VI, XIII, XIV и XV). Сравнительная характеристика экспериментально полученных и теоретически рассчитанных констант ионизации приведена в табл. 6.

Полученные по корреляционным уравнениям константы кислотности (pKa) и основности (pKb) не обнаруживают значительного отклонения от экспериментально определенных значений. Эти данные свидетельствуют о пригодности рассчитанных уравнений (1–4) для прогнозирования pKa и pKb замещенных амидов (гидразидов) N-ацетил-3,5-дибром- и N-2'-фураноил(бензоил)-5-бромантралиловых кислот.

Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования констант ионизации в ряду замещенных амидов(гидразидов) N-ацил-5-бром(3,5-дибром)антралиловых кислот, которые будут использованы в дальнейшем изучении связи структура — активность.

Экспериментальная часть

Константы ионизации амидов (I–XV) определены потенциометрическим титрованием в среде этанола с помощью универсального иономера ЭВ-70 по методу потенциалов полунейтрализации [7, 8]. Концентрация титруемых соединений 0,005 М, концентрация титрантов КОН и HClO₄ — 0,05 М.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлева, О. С. Ендальцева, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(1), 45–47 (2005).
2. Э. Г. Оганесян, М. М. Хачатрян, И. М. Дубровкин, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(6), 52–54 (1991).
3. К. В. Андрюков, О. Б. Кремлева, Л. М. Коркодинова и др., *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*, сб. науч. тр., Пятигорск (2006), сс. 334–337.
4. К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлева и др., *Инновационный потенциал естественных наук*, в 2 т., Труды междунар. науч. конф., Т. 1, Пермь (2006), сс. 261–264.
5. К. Хэнч, *Хим.-фарм. журн.*, **14**(10), 15–30 (1980).
6. Э. Стьюперт, У. Брюггер, П. Джуре, *Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности*, Мир, Москва (1982).
7. А. П. Корешков, *Аналитическая химия неводных растворов*, Химия, Москва (1982).
8. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва (1964).

Поступила 09.08.07

IONIZATION CONSTANTS OF SUBSTITUTED AMIDES AND HYDRAZIDES OF N-ACYL-5-BROMO(3,5-DIBROMO)ANTHRANILIC ACIDS PREDICTED USING QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS

K. V. Andryukov, L. M. Korkodinova, O. B. Kremleva, A. G. Gol'dshtein, Y. L. Danilov, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

A series of fifteen substituted amides (hydrazides) of N-acyl-5-bromo(3,5-dibromo)anthranilic acids have been synthesized and their ionization constants were determined by potentiometric titration. The quantum-chemical parameters of each substance were calculated and four correlation equations connecting the ionization constants and the quantum-chemical parameters were obtained. Using these equations, the values of ionization constants for four new substances from these series were predicted. These theoretical values were confirmed experimentally. Thus, the correlation equations can be used for predicting the ionization constants in the series of substituted amides (hydrazides) of N-acyl-5-bromo(3,5-dibromo)anthranilic acids and for studying the structure–activity relationships.

Key words: amides (hydrazides) of anthranilic acid, constants of ionization, potentiometric titration, relationship structure-activity, quantum-chemical parameters.