

УДК 531.1:547.835.33:661.721.4

## РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ. XVIII\*. КІНЕТИКА РЕАКЦІЇ ЛУЖНОГО ГІДРОЛІЗУ МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ У БІНАРНОМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-ВОДА

О.М.Свечнікова\*, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман, Т.А.Костіна, Р.О.Капустник\*

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

\* Національний Харківський педагогічний університет ім. Г.С.Сковороди

*Ключові слова:* N-фенілантранілова кислота; реакційна здатність; кореляція; ентальпійний контроль

*Досліджена кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода в інтервалі температур 45-85°C. Доведений її другий порядок, визначені константи швидкості і виявлене їх зростання зі збільшенням електрофільності атома вуглецю реакційного центру. На основі принципу ЛВЕ здійснена кореляція кінетичних параметрів з  $\sigma$ -константами Гаммета, виявлено, що  $\rho$  невелике через віддаленість замісників від реакційного центру і зменшується зі зростанням температури. Аналіз численних кінетичних та активаційних параметрів показав ізокінетичність реакції з ентальпійним типом контролю. Встановлено її  $B_{AC}^2$  механізм.*

**REACTIVITY OF PHENYLANTRANILIC ACID DERIVATIVES. XVIII. KINETICS OF THE ALKALINE HYDROLYSES REACTION OF METHYL ESTER OF 3-OXAMOYL SUBSTITUTED N-PHENYLANTRANILIC ACIDS IN THE BINARY DIOXAN-WATER SOLVENT**

*O.M.Svechnikova, S.G.Isaev, M.M.Suleyman, T.A.Kostina, R.O.Kapustnik*

*Kinetics of the alkaline hydrolysis reaction for methyl esters of 3-oxamoyl substituted N-phenylantranilic acids in the binary dioxan-water solvent have been studied in the temperature range of 45-85°C. Its second order has been proven, the constants of the reaction rate have been determined. It has been found that the more electrophilic the carbon atom of the reaction centre is, the greater is the reaction's speed. On the basis of the LFE principle the correlation of kinetic parameters with Hammett  $\sigma$ -constants has been carried out and it has been shown that the low  $\rho$  decreases with temperature increase. It can be explained by the fact that the substituents are situated rather far from the reaction centre. The analysis of kinetic and activation parameters has shown the reaction isokineticity with the enthalpy control type. The  $B_{AC}^2$  mechanism has been found.*

**РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ. XVIII. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-ОКСАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ДИОКСАН-ВОДА**

*Е.Н.Свечникова, С.Г.Исаев, М.М.Сулейман, Т.А.Костина, Р.А.Капустник*

*Исследована кинетика щелочного гидролиза метиловых эфиров 3-оксамоилзамещенных N-фенілантранілових кислот в бинарном растворителе диоксан-вода в интервале температур 45-85°C. Доказан ее второй порядок, определены константы скорости и выявлено их увеличение с возрастанием электрофильности атома углерода реакционного центра. На основе принципа ЛСЭ осуществлена корреляция кинетических параметров с  $\sigma$ -константами Гаммета, установлено, что  $\rho$  невысокое из-за удаленности заместителей от реакционного центра и уменьшается с ростом температуры. Анализ многочисленных кинетических и активационных параметров показал изокINETИЧНОСТЬ реакции с энтальпийным типом контроля. Установлен ее  $B_{AC}^2$  механизм.*

Дані наукових досліджень вітчизняних [1-6, 8, 9, 12] та зарубіжних [16-18] вчених свідчать, що естери N-фенілантранілових кислот проявляють

різноманітну фармакологічну активність. Слід відзначити, що реакція лужного гідролізу естерів N-фенілантранілових кислот є одним з імовірних

\* Повідомлення XVII див. [3]

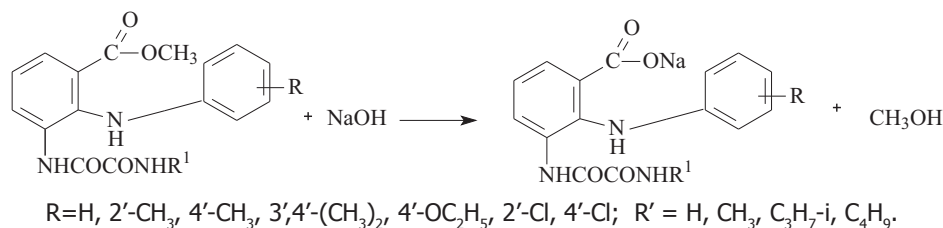


Схема 1

шляхів їх метаболізму в організмі, з одного боку, а з другого, естери є вихідними речовинами для синтезу відповідних амідів, гідразидів та їх похідних. Тому дослідження реакційної здатності метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот має науковий та практичний інтерес для науковців, які працюють в області органічного синтезу та фармакокінетики лікарських засобів і біологічно активних речовин. У літературі закономірності гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот не описані.

Кінетика реакції вивчалася у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) в інтервалі температур 45-85°C. Реакція перебігає за рівнянням, показаним на схемі 1:

Реакція підпорядковується кінетичному рівнянню другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x), \quad (1)$$

де: a, b – вихідні концентрації естеру та луку (моль л<sup>-1</sup>) відповідно; x – концентрація продукту реакції (моль л<sup>-1</sup>) у момент часу t (с); k – біомолекулярна константа швидкості реакції (л моль<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>).

Розподіл перемінних та інтегрування рівняння (1) дозволяють визначити константу швидкості реакції:

$$k = \frac{2,303}{t(b-a)} \lg \frac{a(b-x)}{b(a-x)}. \quad (2)$$

Одержане значення k корегувалося на об'ємне розширення розчинника при зміні температури дослідів від 25°C до t°C множенням на фактор  $T = d_{25}/d_t$ , де d<sub>25</sub> та d<sub>t</sub> – щільність бінарного розчинника діоксан-вода при 25°C та t°C.

Константи швидкості реакції (k) розраховувалися за рівнянням (2). При цьому зміна концентрації естеру та нуклеофілу не впливає на значення розрахованої k в межах похибки експе-

рименту, що вказує на сумарний другий порядок та перший – за нуклеофілом і субстратом.

Дані табл. 1 свідчать, що константи швидкості досліджуваної реакції залежать від електронної природи та положення замісника в неантраніловій частині молекули. Введення акцепторного замісника прискорює реакцію, що пов'язано зі стабілізацією аніону кислоти за рахунок більшої делокалізації його заряду. Донорні замісники чинять уповільнюючу дію на швидкість реакції. Це вказує на зростання електронної щільності на реакційному центрі при переході від вихідного стану до активованого комплексу та дозволяє припустити перебіг реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот за механізмом В<sub>AC</sub>2 [10] (схема 2).

Зміна замісника в оксамоїльному фрагменті молекули практично не впливає на швидкість досліджуваної реакції у межах похибки експерименту, вірогідно, як через значну віддаленість цих замісників від реакційного центру, так і через незначну різницю у донорних властивостях замісників, що вивчалися (R'-насенені вуглеводневі замісники з близькими значеннями σ). Цікаво відзначити, що швидкість реакції лужного гідролізу естеру зростає зі збільшенням сили відповідної кислоти, тобто залежність lgk<sub>T</sub> – f(pKa) антибатна (рис.).

Але кореляційна залежність lgk<sub>T</sub> від pKa з використанням даних для всіх вивчених сполук виявилася статистично незначущою (r~0,8). На рис. видно, що дані, які відповідають орто-заміщеним сполукам, знаходяться вище. Тому виключення естерів з орто-заміщеними замісниками в неантраніловому фрагменті молекули (сполуки 2 та 7) дозволило одержати переконливо статистичні рівняння зв'язку lgk<sub>T</sub> – f(pKa) (табл. 3).

Кількісна оцінка впливу електронної природи замісників в неантраніловому фрагменті молекули метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-феніл-

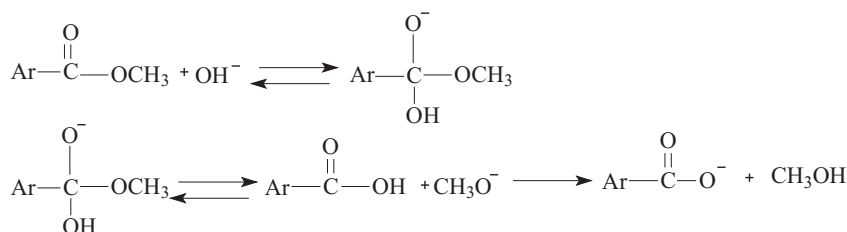


Схема 2

Таблиця 1

Константи швидкості (k) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	k · 10 <sup>5</sup> , дм <sup>3</sup> · моль <sup>-1</sup> · с <sup>-1</sup> при T, K				
			318 K	328 K	338 K	348 K	358 K
1	H	H	3,31±0,07	5,62±0,05	10,01±0,06	17,42±0,09	25,91±0,11
2	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,04±0,06	5,43±0,04	9,71±0,08	15,21±0,12	20,92±0,14
3	4'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,24±0,05	3,59±0,11	6,49±0,07	11,74±0,21	19,51±0,24
4	3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1,87±0,08	3,39±0,04	6,59±0,09	11,04±0,11	16,25±0,14
5	4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	2,21±0,05	3,80±0,08	6,56±0,08	12,64±0,18	19,05±0,19
6	4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	1,71±0,07	2,94±0,09	5,36±0,08	10,30±0,10	16,03±0,14
7	2'-Cl	CH <sub>3</sub>	4,11±0,12	27,24±0,12	37,86±0,14	55,30±0,12	85,91±0,15
8	4'-Cl	CH <sub>3</sub>	5,66±0,08	9,26±0,09	19,94±0,06	26,93±0,12	38,91±0,11

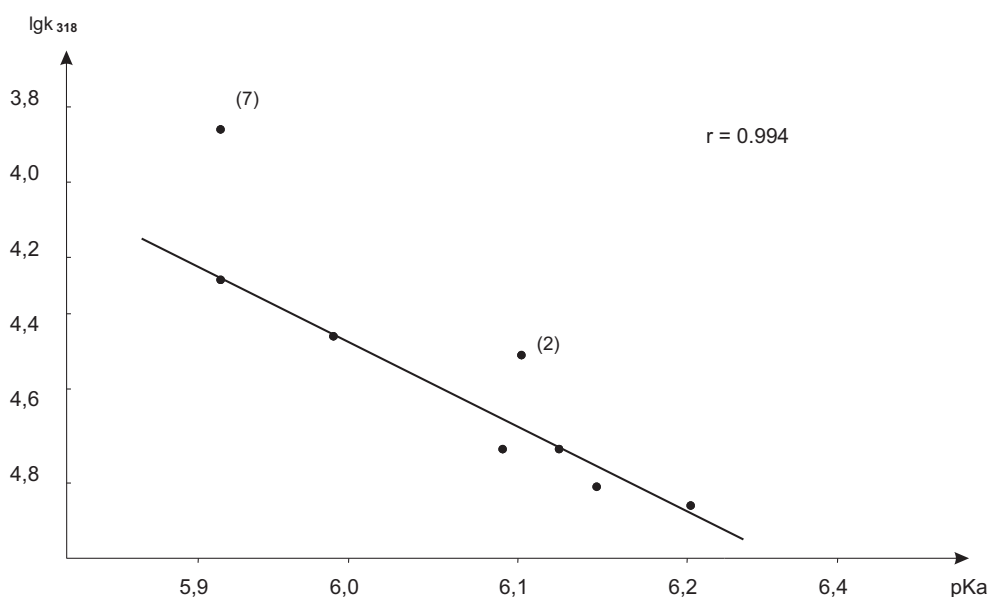


Рис. Залежність  $\lg k_{318}$  реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот від  $pK_a$  відповідних кислот.

антранілових кислот здійснювалась за рівнянням Гаммета. Але статистичні параметри відповідних рівнянь  $\lg k_T - f(\sigma)$  виявилися незначними. Але виключення з кореляції даних для орто-сполук (2 та 7) дозволило одержати статистично значущі кореляційні рівняння (табл. 3), що підтверджується даними літератури [5, 9, 13-15] про

системне відхилення кінетичних властивостей орто-заміщених естерів N-фенілантранілових кислот від їх  $\sigma$ -констант. Позитивні значення реакційного параметра  $\rho$  при всіх досліджуваних температурах додатково вказують на  $V_{AC}2$  механізм цієї реакції. Цікаво відмітити, що заміна акцепторних замісників в антраніловому фрагменті

Таблиця 2

Параметри рівняння  $\lg k = a + b pK_a$  зв'язку констант швидкості ( $\lg k$ ) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот при різних температурах з константами іонізації ( $pK_a$ ) відповідних кислот

T, K	a	b	r	S
318	7,52±0,14	-1,99±0,18	0,984	9,6·10 <sup>-2</sup>
328	7,75±0,10	-1,99±0,16	0,987	9,2·10 <sup>-2</sup>
338	6,97±0,08	-1,83±0,13	0,990	8,2·10 <sup>-2</sup>
348	6,53±0,09	-1,71±0,14	0,986	8,6·10 <sup>-2</sup>
358	6,05±0,05	-1,60±0,08	0,995	6,3·10 <sup>-2</sup>

Таблиця 3

Параметри рівняння Гаммета ( $\lg k = \lg k_0 + \rho \cdot \sigma$ ) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот при різних температурах

T, K	$\rho$	$\lg k_0$	$r$	S
318	1,038±0,014	-4,481±0,002	0,998	3,7·10 <sup>-2</sup>
328	0,990±0,038	-4,256±0,007	0,996	6,5·10 <sup>-2</sup>
338	0,17±0,033	-4,024±0,007	0,997	5,9·10 <sup>-2</sup>
348	0,849±0,032	-3,763±0,006	0,997	5,8·10 <sup>-2</sup>
358	0,790±0,023	-3,587±0,004	0,998	4,8·10 <sup>-2</sup>

молекули N-фенілантранілових кислот на донорний викликає зниження значення  $\rho$  при всіх температурах [9, 13]. Зі зростанням температури  $\rho$  також зменшується, тобто знижується чутливість реакційного центру зі зростанням температури процесу.

Для всіх речовин вказаної реакційної серії виконується рівняння Ареніуса:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{RT} \quad (3)$$

Розраховані за рівнянням (3) величини енергії активації ( $E_A$ ) та логарифми передекспоненціального фактора ( $\ln A$ ) наведені у табл. 4. Введення електронодонорних замісників у молекулу естеру N-фенілантранілових кислот закономірно підвищує енергію активації, а електроноакцепторні замісники викликають зворотний ефект. Встановлено, що естери (2, 7), які містять замісники в 2'-положенні, мають менше значення  $E_A$  ніж естери з замісниками в 4'-положенні неантранілового фрагменту молекули. Кореляція залежності  $E_A$  від  $\sigma$ -констант Гаммета статистично невірні.

За рівнянням Ейринга [11] обчислені ентальпія ( $\Delta H^\ddagger$ ) та ентропія ( $\Delta S^\ddagger$ ) активації. Вільна енергія активації ( $\Delta G^\ddagger$ ) розрахована за другим законом термодинаміки. Одержані дані наведені у табл. 5.

Високі від'ємні значення  $\Delta S^\ddagger$  підтверджують  $V_{AC}2$  механізм реакції з утворенням високосиметричного інтермедіату. Відносно низьке значення  $H^\ddagger$  вказує на синхронність перебігу цієї реакції. Вплив замісників на  $H^\ddagger$  аналогічний їх впливу на  $E_A$ . Вільна енергія активації ( $\Delta G^\ddagger$ ) зменшується введенням акцепторних замісників у молекулу. Слід відзначити, що ентропійний та ентальпійний внески до величини  $\Delta G^\ddagger$  приблизно однакові.

Для перевірки існування ізокінетичного співвідношення у досліджуваній реакційній серії визначалися кореляції  $\Delta H^\ddagger - \ln k_T$ ,  $\Delta H^\ddagger - S^\ddagger$ ,  $\rho^{-1/T}$  (табл. 6). Їх лінійний характер підтверджений методом регресійного аналізу з використанням F-критерію Фішера. Розраховані з цих залежностей величини ізокінетичної температури  $\beta$  є близькими до величин  $\beta$ , одержаних незалежним шляхом (табл. 7) за рівнянням:

Таблиця 4

Кінетичні параметри активності ( $E_A$ ,  $\ln A$ ) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	$E_{A'}$ , кдж/моль	$\ln A$	$r$	S
1	H	H	49,6±1,2	8,43±0,42	0,999	0,115
2	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	45,8±2,5	6,98±0,91	0,995	0,117
3	4'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	52,1±1,8	8,92±0,65	0,998	0,142
4	3', 4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	52,0±1,7	8,76±0,62	0,998	0,139
5	4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	52,1±1,7	8,93±0,62	0,998	0,139
6	4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	54,2±1,7	9,48±0,61	0,998	0,138
7	2'-Cl	CH <sub>3</sub>	41,4±2,4	6,73±0,85	0,995	0,163
8	4'-Cl	CH <sub>3</sub>	46,6±1,6	7,80±0,55	0,998	0,132

Таблиця 5

Термодинамічні параметри активації ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$ ) реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	$\Delta G^\ddagger$ , кдж/моль					$\Delta H^\ddagger$ кдж/моль	$\Delta S^\ddagger$ дж·гр <sup>-1</sup> ·моль <sup>-1</sup>	r	S	T $\Delta S^\ddagger$ кдж·моль <sup>-1</sup> 318 K
			318 K	328 K	338 K	348 K	358 K					
1	H	H	105,4	107,1	108,9	110,6	112,3	50,3±6,2	-173,3±8,3	0,987	7,87·10 <sup>-2</sup>	-55,1
2	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	105,3	107,3	109,2	111,2	113,1	43,2±2,8	-195,3±8,3	0,994	1,17·10 <sup>-2</sup>	-62,1
3	4'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	106,5	108,3	110,1	111,9	113,7	49,3±1,8	-180,0±5,4	0,997	1,43·10 <sup>-2</sup>	-57,2
4	3', 4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	105,6	107,4	109,2	111,0	112,7	49,2±1,6	-177,5±5,4	0,998	1,34·10 <sup>-2</sup>	-56,4
5	4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	106,5	108,3	110,1	111,9	113,7	49,3±1,7	-179,9±5,2	0,998	1,40·10 <sup>-2</sup>	-57,2
6	4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	107,2	108,9	110,7	112,5	114,7	51,1±1,8	-176,3±5,5	0,998	1,43·10 <sup>-2</sup>	-56,1
7	2'-Cl	CH <sub>3</sub>	101,2	103,2	105,2	107,1	109,1	38,2±2,3	-198,1±6,9	0,994	1,61·10 <sup>-2</sup>	-63,0
8	4'-Cl	CH <sub>3</sub>	104,0	105,9	107,8	109,7	111,6	43,6±2,0	-190,0±6,0	0,996	1,50·10 <sup>-2</sup>	-60,4

Таблиця 6

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння  $y = a + bx$  залежності кінетичних та активаційних параметрів реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

x	y	a	b	r	S	$\beta$ , K
$\lg k_{318}$	$\Delta H^\ddagger$	$(-13,4 \pm 0,6)10^3$	$(13,4 \pm 1,4)10^3$	0,982	14,3	582
$\lg k_{318}$	$\Delta H^\ddagger$	$(-13,8 \pm 0,5)10^3$	$(14,2 \pm 1,1)10^3$	1,991	12,2	587
$\lg k_{318}$	$\Delta H^\ddagger$	$(-15,7 \pm 0,7)10^3$	$(15,5 \pm 1,7)10^3$	0,981	14,5	580
$\lg k_{318}$	$\Delta H^\ddagger$	$(-15,1 \pm 0,7)10^3$	$(16,4 \pm 1,8)10^3$	0,982	14,4	585
$\lg k_{318}$	$\Delta H^\ddagger$	$(-15,7 \pm 0,9)10^3$	$(17,4 \pm 2,5)10^3$	0,970	16,3	590
$\Delta S^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$(-59,4 \pm 4,7)10^3$	615±28	0,979	30,7	615
1/T	$\rho$	-1,23±0,10	724±21	0,997	5,65 10 <sup>-2</sup>	721

$$\lg k_T = \text{const} + \lambda \lg k_T \quad (4)$$

Величина  $\beta$  знаходиться вище досліджуваного температурного інтервалу, що свідчить про ентальпійний тип контролю реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

Метиллові естери 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (1-8) проявляють проти-запальну, аналгетичну, слабку діуретичну, бактеріо-

розізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

Таблиця 7

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння  $\lg k_T = \text{const} + \chi \lg k_T$  реакції лужного гідролізу метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

Температура, K		$\chi$	r	S	B, K
T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>				
318	328	0,9162	0,994	3,01 10 <sup>-2</sup>	620
318	338	0,8842	0,992	2,93 10 <sup>-2</sup>	650
318	348	0,8332	0,997	1,35 10 <sup>-2</sup>	658
318	358	0,7865	0,996	1,60 10 <sup>-2</sup>	667
328	338	0,9437	0,995	1,93 10 <sup>-2</sup>	691
328	348	0,8896	0,993	1,90 10 <sup>-2</sup>	684
328	358	0,8368	0,996	1,81 10 <sup>-2</sup>	674
338	348	0,9412	0,998	1,73 10 <sup>-2</sup>	661
338	358	0,8707	0,997	1,75 10 <sup>-2</sup>	595
338	358	0,9384	0,994	2,10 10 <sup>-2</sup>	637

статичну, фунгістатичну активність при токсичності 1500-1800 мг/кг (внутрішньошлунково).

### Експериментальна частина

Синтез вихідних для синтезу естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот здійснювали за модифікованою нами реакцією Ульмана [1, 5].

**Метилловий естер 2-(метиламінооксаліламіно)-2-о-толїламінобензойної кислоти (2).** Суміш 3,27 г (0,01 Моль) 2-(метиламінооксаліламіно)-2-о-толїламінобензойної кислоти, 0,75 мл концентрованої сульфатної кислоти в 30 мл абсолютного метанолу нагрівають протягом 5 год на хімічному водяному нагрівнику. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід сполук 1-8 складає 85-90%. Кристалізують із водного метанолу.

Сполуки 1-8 одержують аналогічно.

Кінетичні вимірювання здійснювали за методикою, описаною у роботі [13]. Концентрацію натрію гідроксиду у розчині визначали потенціометричним титруванням на іонімірі ЕВ-74 стандартним водним розчином НСІ.

Кінетику реакції вивчали при 45, 55, 65, 75, 85°C. Досліди проводили у трикратному повторенні та містили 6-8 вимірів (глибина перетворень – не менше 80%). Оцінку точності одержаних ре-

зультатів здійснювали методом математичної статистики (достовірна імовірність – 0,95) [7].

### Висновки

1. Вивчена кінетика реакції лужного гідролізу біологічно активних метилових естерів 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у широкому температурному інтервалі.

2. Одержані дані вказують на підпорядкованість досліджуваної реакційної серії рівнянню Гаммета при всіх досліджуваних температурах. Невелика чутливість реакційного центру до впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекули зменшується з підвищенням температури проведення реакції.

3. Проаналізований вплив природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на численні кінетичні ( $\lg k_{318}$ ,  $\lg k_{328}$ ,  $\lg k_{338}$ ,  $\lg k_{348}$ ,  $\lg k_{358}$ ) та активаційні ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$ ,  $E_A$ ,  $\ln A$ ) параметри реакції лужного гідролізу.

4. Численими тестами доведена ізокінетичність реакції лужного гідролізу з ентальпійним типом контролю та підтверджений її  $B_{AC}2$  механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату.

5. Результати досліджень дають змогу прогнозувати реакційну здатність будь-яких сполук цього ізоструктурного ряду, що дозволяє використовувати для молекулярного дизайну активні фармакофори та оптимізацію їх синтезу.

### Література

1. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Брунь Л.В. та ін. // *Фармац. часопис.* – 2010. – №1 (10). – С. 6-9.
2. Ісаєв С.Г., Зупанець І.А., Павлій О.О., Брунь Л.В. // *Вісник фармації.* – 2001. – №3 (27). – С. 44-45.
3. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Свєчнікова О.М. // *Мед. хімія.* – 2010. – Т. 12, №2 (43). – С. 82-86.
4. Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Брунь Л.В. та ін. // *Ліки.* – 2007. – №3/4. – С. 75-79.
5. Ісаєв С.Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 2008. – 357 с.
6. Ісаєв С.Г., Свєчнікова О.М., Павлій О.І. // *Фармац. журн.* – 2002. – №5. – С. 63-68.
7. Львовський Е.Н. *Статистические методы построения эмпирических формул.* – М.: Высш. шк., 1988. – С. 41-49.
8. Павлій О.О., Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л. та ін. // *Ліки.* – 2006. – №3/4. – С. 62-65.
9. Свєчнікова О.М., Ісаєв С.Г., Павлій О.І. та ін. // *Вісник фармації.* – 2002. – №3 (31). – С. 22-26.
10. Черних В.П., Зіменковський В.С., Гриценко І.С. *Органічна хімія.* – Х.: Основа, 1995. – Кн. 2. – С. 412-413.
11. Ейринг Г., Хин С.Г., Лин С.М. *Основы химической кинетики.* – М.: Мир, 1993. – 528 с.
12. Chikina E.L., Isayev S.G., Svechnikova E.N. / *Proceedings of the IVTN-2004 Computer applications in scientific researches IVTN-2004.* – М., 2004. – P. 31.
13. Gaidukevich A.N., Svechnikova E.N., Kazakov G.P. // *Org. Reactivity.* – 1986. – Vol. XXIII, issue 4 (84). – P. 440-449.
14. Gaidukevich A.N., Svechnikova E.N., Sim G. // *Org. Reactivity.* – 1987. – Vol. XXIV, issue 2 (86). – P. 131-142.
15. Gaidukevich A.N., Svechnikova E.N., Mikitenko E.E. // *Org. Reactivity.* – 1987. – Vol. XXIII, issue 3 (87). – P. 348-357.
16. Renaud R., Vincent T., Cazoline N. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, №20. – P. 21160-21168.
17. Tsutomu Nakahara, Akiko Mitani, Maki Saito et al. // *Vasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 41, №1. – P. 21-25.
18. Xunfeng M., Adam T. August, Wolf Ch. // *J. Org. Chem.* – 2006. – №7. – P. 142-149.

Надійшла до редакції 08.11.2011 р.