

УДК 615.015.11:047.8

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 5-АМІНО-N-ФЕНІЛ-АНТРАНИЛОВИХ КИСЛОТ

О.М.Свечнікова, О.А.Бризицький, Т.А.Костіна, С.Г.Ісаєв

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

Ключові слова: N-фенілантранілова кислота; ліпофільні властивості; фрагментарні константи гідрофобності

Вивчені ліпофільні властивості, визначені коефіцієнти розподілу та фрагментарні константи гідрофобності π для 5-аміно-N-фенілантранілових кислот. З'ясовано, що цим сполукам притаманні гідрофобні властивості, які залежать від природи та положення замісників у молекулі. Встановлено, що розраховані за методами Ханша та Реккера коефіцієнти розподілу не співпадають з експериментальними значеннями.

THE RESEARCH OF LIPOPHILIC PROPERTIES OF 5-AMINO-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

Ye.N.Svechnikova, A.A.Brizitsky, T.A.Kostina, S.G.Isaev

The lipophylic properties have been investigated, the distribution coefficients and fragmentary constants of hydrophobicity for 5-amino-N-phenylanthranilic acids have been determined. These compounds have been proven to have hydrophobic properties, which depend on the nature and position of the substitutes in a molecule. It has been determined that distribution coefficients calculated by Hansch and Recker methods do not coincide with the experimental values.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ СВОЙСТВ 5-АМИНО-N-ФЕНИЛ-АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Е.Н.Свечникова, А.А.Бризицкий, Т.А.Костина, С.Г.Исаев

Изучены липофильные свойства, определены коэффициенты распределения и фрагментарные константы гидрофобности π для 5-амино-N-фенілантранілових кислот. Выяснено, что этим соединениям присущи гидрофобные свойства, которые зависят от природы и положения заместителей в молекуле. Установлено, что рассчитанные по методам Ханша и Реккера коэффициенты распределения не совпадают с экспериментальными значениями.

Для встановлення закономірностей зв'язку “структура — біологічна активність” важливе значення має знання ліпофільних властивостей біологічно активних речовин [1]. Вони визначають здатність молекул досліджуваної речовини проникати крізь ліпідні шари мембран та їх гідрофобну взаємодію з окремими ділянками рецептора. Як об'єкти дослідження обрані заміщені 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти, тому що відомості про їх ліпофільні властивості у літературі відсутні. Однак ці сполуки володіють широким спектром біологічної активності [2] та являють собою потенційно перспективні антифлогістики нестероїдного типу.

Визначення коефіцієнта розподілу проводили методом “струшування” з наступним визначенням концентрації досліджуваної речовини у водному та органічному шарах. Оскільки нами доведено [3], що 5-аміно-N-фенілантранілові кислоти є слабкими електролітами, коефіцієнти розподілу розраховувалися за формулою:

$$P = \frac{C_o}{C_b (1 - \alpha)}, \quad (1)$$

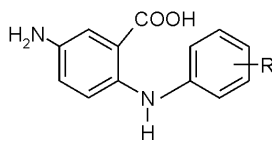
де: P — коефіцієнт розподілу речовини;

C_o — концентрація сполуки в органічному шарі, моль · дм⁻³;C_b — концентрація сполуки в водному шарі, моль · дм⁻³;

α — ступінь дисоціації сполуки у воді.

Експериментально визначені коефіцієнти розподілу P 5-аміно-N-фенілантранілових кислот у системі октанол-вода наведені у табл. Як видно з даних цієї таблиці, заміщені 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти проявляють гідрофобні властивості, причому на ці властивості істотно впливає природа радикалів, розмішених у неантранілово-му фрагменті молекули. Так, введення у молекулу 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти замісників великого розміру, таких як -CH₃, -Br, -Cl, енергія гідратації яких невелика, викликає закономірне зменшення гідрофільності. Введення двох метильних радикалів у неантраніловий фрагмент молекули незалежно від їх положення приводить до практично однакових змін lg P, тобто дозволяє припустити адитивні властивості коефіцієнтів розподілу. Введення у молекулу 5-аміно-N-фенілан-

Коефіцієнти розподілу 5-аміно-N-фенілантранілових кислот у системі октанол-вода



R	lg P _{експ.}	lg P _{розр.} [6]	$\Delta \lg P = \lg P_{\text{експ.}} - \lg P_{\text{розр.}} [6]$	lg P _{розр.} [4]	$\Delta \lg P = \lg P_{\text{експ.}} - \lg P_{\text{розр.}} [4]$	lg P _{розр.} [5]	$\Delta \lg P = \lg P_{\text{експ.}} - \lg P_{\text{розр.}} [5]$
H	2,19	-	-	2,13	0,06	2,59	-0,40
2'-CH ₃	2,68	2,67	0,01	2,63	0,05	3,48	-0,80
3'-OCH ₃	2,35	2,35	0	2,29	0,06	2,91	-0,56
4'-OCH ₃	2,36	2,37	-0,01	2,11	-0,39	2,91	-0,55
2'-Cl	2,56	2,59	-0,03	2,84	-0,28	3,53	-0,97
2'-Br	2,90	2,91	-0,01	2,85	0,05	3,68	-0,78
4'-CH ₃	2,75	2,75	0	2,69	0,06	3,48	-0,73
3'-CH ₃	2,83	2,82	0,01	2,75	0,08	3,48	-1,18
2',4'-(CH ₃) ₂	3,23	3,24	-0,01	3,17	0,06	4,38	-1,15
2'-OCH ₃	2,28	2,27	0,01	2,21	0,07	2,91	-0,63
3',4'-(CH ₃) ₂	3,38	3,38	0	3,31	0,07	4,38	-1,00
2'-OH	1,65	1,65	0	1,59	-0,06	2,37	-0,72
3'-OH	1,65	1,67	-0,02	1,61	0,04	2,37	-0,72

ранілової кислоти радикалів з сильною поляризуючою дією та, відповідно, великою енергією гідратації приводить до закономірного підвищення гідрофільних властивостей сполуки.

Цікаво відзначити, що значення коефіцієнта розподілу майже не залежить від природи полярного замісника, проте його положення у бензеновому кільці неантранілового фрагмента молекули змінює величину P.

Труднощі експериментального визначення коефіцієнтів розподілу стимулюють пошук методів теоретичного розрахунку цих величин для біологічно активних сполук. Для оцінки можливості теоретичного розрахунку lg P для дослідженого масиву сполук розраховані коефіцієнти розподілу заміснених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти методами Ханша та Реккера [4, 5], які засновані на принципі адитивності вільної енергії розподілу, із використанням літературних даних щодо значень інкрементів окремих фрагментів.

З табл. видно, що значення коефіцієнтів розподілу, розраховані за допомогою цих методів, виявляють систематичні відхилення від експериментальних.

Коефіцієнти розподілу (lg P) 5-аміно-N-фенілантранілових кислот, розраховані з використанням значень π_x (констант гідрофобності) [6], близько збігаються з експериментально визначеними (табл.).

Значення π_x (констант гідрофобності) [6] обчислені за формулою:

$$\pi_x = \lg P_{R-X} - \lg P_{R-H}, \quad (2)$$

де P_{R-X}, P_{R-H} — коефіцієнти розподілу у системі октанол-вода незаміщеної молекули та молекули із замісником X.

Визначення коефіцієнтів розподілу проведене також графічно вимірюванням tgA — кута нахилу прямої у координатах C₀ — f(C_B(1 — α)).

Одержані дані дозволяють оцінити ліпофільні властивості заміснених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти та використовуються для кореляційного аналізу залежності їх біологічної дії від структури молекули.

Експериментальна частина

Синтез 5-аміно-N-фенілантранілових кислот здійснювали за методикою [2].

Очистка розчинників. Октанол очищували перрегонкою під вакуумом. Чистоту октанолу контролювали методом ГРХ. Насичення октанолу водою проводили на протязі двох діб.

Коефіцієнти розподілу визначалися за методом [7], модифікованим авторами цієї роботи [6].

Оскільки похідні 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти є інтенсивно забарвленими речовинами, їх концентрації в октанольній фазі (C₀) визначали методом фотоелектроколориметрії.

Суть методу полягає в наступному:

— готують 4-6 розчинів сполуки, що аналізується, в октанолі, насиченому водою, з початковою концентрацією речовини в межах $7 \cdot 10^{-3}$ — $9,3 \cdot 10^{-3}$ моль · дм⁻³;

— експериментально за графіком залежності D — f(λ) підбирають світлофільтр, що відповідає λ_{max};

— певні об'єми вихідного октанольного розчину споулки змішують з 500 см³ води, насиченої октанолом, та струшують суміш на протязі 45 хв, потім її центрифугують протягом 2 хв при 5000 об/хв для руйнування емульсії, яка утворюється;

— на фотоелектрофотометрі не менше трьох разів вимірюють оптичну густину октанольного екстракту;

— концентрацію досліджуваної споулки (C₀) в октанолі визначають за графіком D — f(c).

Концентрацію заміщеної N-фенілантранілової кислоти у водній фазі розраховували за рівнянням матеріального балансу. Ступінь дисоціації (α) розраховували за теорією іонних рівноваг, використовуючи визначені нами раніше [3] значення рКа відповідних кислот. За формулою (1) методом найменших квадратів визначали коефіцієнти розподілу Р.

Висновки

1. Визначені коефіцієнти розподілу в системі октанол-вода 13 заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти.

2. Показано, що коефіцієнти розподілу залежать від природи та положення замісників у нантраніловому фрагменті молекули.

3. Теоретично розраховані коефіцієнти розподілу за методами Ханша та Реккера не співпадають з експериментально отриманими значеннями.

4. Отримані дані можуть бути використані для встановлення закономірностей кількісних співвідношень структура — біологічна активність у цьому ізоструктурному ряду.

Література

1. Doyle P., Fujita T. *Log P and Parameter Database: a Tool for Quantitative Prediction of Bioactivity*. — N.Y.: Wiley Interscience, 1983. — 242 p.
2. Бризицький О.А., Свечнікова О.М., Ісаєв С.Г. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, вип. 3-4. — С. 59-64.
3. Свечнікова О.М., Бризицький О.А., Ісаєв С.Г. // *Фармац. журн.* — 2004. — №5. — С. 85-88.
4. Leo A., Hansch C., Elkins D. // *Chem. Rev.* — 1971. — Vol. 71, №6. — P. 525-616.
5. Nys G.G., Rekker R.F. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 9, №3. — P. 361-375.
6. Гайдукевич А.Н., Свечнікова Е.Н., Костина Т.А. // *Хим.-фармац. журн.* — 1992. — №1. — С. 87-88.
7. Коренман Я.И. *Экстракция в анализе органических веществ*. — М., 1977. — С. 101.

Надійшла до редакції 30.06.2005 р.