

Реакційна здатність метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот

С.В.Колісник, О.М.Свечнікова,
О.Ф.Винник, І.Ю.Петухова, О.В.Колісник

Національний фармацевтичний університет,
Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С.Сковороди
Харків, Україна

Досліджено реакційну здатність метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот шляхом вивчення кислотно-основних властивостей у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану). Розраховане кореляційне рівняння $pK_a = f(\sigma)$ для метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот, що дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості сполук цього гомологічного ряду.

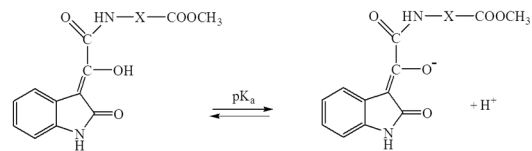
Ключові слова: реакційна здатність, N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислоти.

ВСТУП

При дослідженні фармакологічної активності N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот та їх естерів, синтезованих на кафедрі аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету було з'ясовано, що їм притаманний широкий спектр біологічної дії [2, 6-10]. Дослідження реакційної здатності похідних N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот являє безперечний науковий та практичний інтерес, тому що дозволяє оптимізувати умови їх синтезу і створити математичні моделі зв'язку структура/біологічна активність, які дають можливість проводити цілеспрямований пошук сполук із заданим високим рівнем біологічної дії. У літературі відсутні дані про реакційну здатність зазначених похідних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Реакційна здатність метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот досліджена в обернених умовах на моделі кислотно-основних рівноваг:



X = CH₃ (I); (CH₂)₂ (II); (CH₂)₃ (III); (CH₂)₄ (IV); (CH₂)₅ (V); CH(CH₃) (VI); CH(CH₂CH₃) (VII); CH(CH₂CH(CH₃)₂) (VIII); CH₂CH(C₆H₅)CH₂ (IX)

Кисотно-основні рівноваги вивчали за методом потенціометричного титрування [1]. Як титрант використовували стандартний 0,05 М водний розчин калій гідроксиду, вільний від двоокису вуглецю. Концентрація розчинів, що титрують, — 0,005 М у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування виконували на іоновимірювачі EV-74 з використанням скляного (ЄСП 43-074) індикаторного електрода. Електродом порівняння був хлорсрібний (ЄВП-1). Дослідження проводили при 25°C з триразовим повторенням. Точність отриманих результатів оцінювали за методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [4].

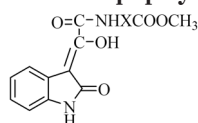
Змішаний розчинник отримували зі свіжоперегнаного бідистилляту, вільного від двоокису вуглецю, та 1,4-діоксану.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Константи іонізації (pK_a) метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот (I-IX) визначені у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків 1,4-діоксану) при 25°C методом по-

ТАБЛИЦЯ 1

Властивості метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот
загальної формули



Сполука	X	pK _a	ΔpK _a =pK _{a_{n+1}} – pK _{a_n}
I	CH ₂	6,86±0,05	0,01
II	(CH ₂) ₂	6,88±0,02	0,02
III	(CH ₂) ₃	6,91±0,04	0,03
IV	(CH ₂) ₄	6,94±0,05	0,03
V	(CH ₂) ₅	6,97±0,03	0,03
VI	CH(CH ₃)	6,86±0,04	
VII	CH(CH(CH ₃) ₂)	6,89±0,02	
VIII	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	6,86±0,05	
IX	CH ₂ CH(C ₆ H ₅)CH ₂	6,91±0,02	

тенціометричного титрування. Отримані дані наведені в табл. 1.

Попередній аналіз кривих титрування метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот показав, що вони є одноосновними кислотами з $f=1$ і $E=M$, а виходячи з особливостей їх структури найбільш імовірний процес іонізації наведений вище.

Дані табл. 1 також свідчать, що сполуки I-IX – слабкі кислоти. Збільшення кількості метиленових груп в амінокислотному фрагменті їх молекул послаблює кислотну дисоціацію. Тобто в цьому гомологічному ряді метиленові групи проявляють себе як ізолюючі фрагменти передачі електронного впливу замісників на реакційний центр, що збігається з відомими роботами В.Пальма [5] щодо реакційної здатності поліметиленових похідних. Цікаво відзначити, що наявність замісника у метиленовій групі практично не впливає на кислотну дисоціацію (сполуки I, VI, VII, VIII) у межах похибки експерименту. При цьому як структура замісника, так і його розміри та розгалуженість не впливають на pK_a. На кислотну іонізацію (pK_a (III); pK_a (IX)) також не впливає і положення замісника в метиленовому ланцюгу амінокислотного фрагмента. Тобто для сполук цього гомологічного ряду специфічна сольватація не відіграє значної ролі, на відміну від їх коефіцієнтів розподілу в системі октанол-вода [3]. Необхідно зазначити, що для естерів I-V ΔpK_a = pK_{a_{n+1}} – pK_{a_n}, де n – кількість метиленових груп аліфатичного ланцюга (табл. 1) у межах похибки експерименту залишаються практично постійними (0,01-0,03). Це дозволяє припустити наявність лінійної кореляції між їх pK_a та довжиною метиленового ланцюга.

Для метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот кореляційне рівняння залежності pK_a – f(n), де n – кількість метиленових груп (для сполук VI, VII, VIII; n=1, IV n=3) має статистично вірогідні параметри: pK_a = 6,84 + 0,025n (n=9, s=0,003, r=0,988) (1).

Отримане рівняння може бути використане для прогнозування кислотних властивостей інших сполук даного ізоструктурного ряду. Однак рівняння (1) не описує електронного впливу замісників. Тому у рамках принципу лінійності вільних енергій проведено кількісну оцінку впливу довжини метиленового ланцюга в амінокислотному фрагменті молекули метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот за рівнянням Гаммета (pK_a = a + ρσ). В якості σ-константи (CH₂) – фрагмента була обрана величина 0,388 [5], через те що естерний фрагмент має електронно-оакцепторні властивості. σ(CH₂)_n фрагмента розраховувалась як n·0,388. Отримане кореляційне рівняння (2) статистично вірогідне: pK_a = 6,84 + 0,064·σ (n=5, s=0,004, r=0,988) (2).

Параметри рівняння (2) вказують, що подовження поліметиленового ланцюга послаблює кислотну дисоціацію, тобто метиленові ланки викликають ізолюючий вплив на передачу індуктивного ефекту по ланцюгу, що збігається з літературними даними [5]. Низьке значення реакційного параметра ρ свідчить про незначну чутливість реакційного центру (єнольної гідроксидної групи) до подовження поліметиленового ланцюга. Рівняння (2) може використовуватися в молекулярному дизайні активних фармакофорів цього ізоструктурного ряду.

ВИСНОВКИ

1. Шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг досліджено реакційну здатність метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот. Встановлено, що вони мають функції слабких одноосновних кислот. Запропоновано рівняння їх іонізації за єнольним гідроксилом.

2. Виміряні константи іонізації 9 метилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот, показано, що подовження поліметиленового ланцюга послаблює іонізацію.

3. За рівнянням Гаммета проведено кількісну оцінку впливу метиленових ланок в амінокислотному фрагменті молекули та визначена низька чутливість реакційного центру до подовження поліметиленового ланцюга.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А.Альберт, Е.Сергент. — М.: Химия, 1964. — 214 с.
2. Колісник С.В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- ω -амінокислот та їх похідних / С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.В.Ляшенко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2009. — Т. 5, №4 (28). — С. 55-59.
3. Ліпофільні властивості метилових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот / С.В.Колісник, О.М.Свечнікова, В.В.Болотов [та ін.] // Укр. журнал клін. та лабор. медицини. — 2009. — Т. 4, №4. — С. 78-81.
4. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е.Н.Львовский. — М.: Высш. шк., 1988. — 125 с.
5. Пальм В.А. Основы количественной теории органических соединений / В.А.Пальм. — Л.: Химия, 1967. — 356 с.
6. Патент 90357 Україна, МПК (2009) А61К31/33 (2006.01), А61К31/404 (2006.01), С07D209/04 (2006.01), С07D209/34 (2006.01). Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти як засобів ноотропної дії / В.В.Болотов, С.В.Колісник, С.Ю.Штриголь, О.О.Стихарний; заявник та власник Національний фармацевтичний університет — № а 200807081; заявл. 21.05.08; опубл. 26.04.10, Бюл. №8.
7. Патент 91166 Україна, МПК (2009) А61К31/404 (2006.01), А61К31/405 (2006.01), С07D209/34 (2006.01). Застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти як ноотропного та анксиолітичного засобу / В.В.Болотов, С.В.Колісник, С.Ю.Штриголь, О.В.Шатілов; заявник та власник Національний фармацевтичний університет — № а 200908644; заявл. 17.08.09; опубл. 25.06.10, Бюл. №12.
8. Патент 95533 Україна, МПК (2011.01) А61К31/404 (2006.01), А61Р25/00 (2006.01), С07D209/34 (2006.01). Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / В.В.Болотов, С.В.Колісник, С.Ю.Штриголь, О.В.Шатілов; заявник та власник Національний фармацевтичний університет — № а 200913537; заявл. 25.12.09; опубл. 10.08.11, Бюл. №15.
9. Патент 99014 Україна, МПК (2012.01) А61К31/404 (2006.01), С07D209/34 (2006.01). Метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, який проявляє протизапальну дію / В.В.Болотов, С.В.Колісник, Т.І.Тюпка, Т.О.Лой, А.В.Міщенко; заявник та власник Національний фармацевтичний університет — № а 201013361; заявл. 10.11.10; опубл. 10.07.12, Бюл. №13.
10. Патент на корисну модель 63373 Україна, МПК А61К31/197 (2006.01), А61Р7/10 (2006.01). Застосування пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну як діуретичного засобу / В.В.Болотов, С.В.Колісник, Т.І.Тюпка, А.Ю.Маркіна; заявник та власник Національний фармацевтичний університет — № у 201102236; заявл. 25.02.11; опубл. 10.10.11, Бюл. №19.

С.В.Колесник, Е.Н.Свечникова, А.Ф.Винник, І.Ю.Петухова, Е.В.Колесник. Реакционная способность метиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот. Харьков, Украина.

Ключевые слова: реакционная способность, N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислоты.

Исследована реакционная способность метиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот путем изучения кислотно-основных свойств в бинарном растворителе диоксан-вода (60 об.% диоксана). Рассчитано корреляционное уравнение $pK_a = f(\sigma)$ для метиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот, что позволяет прогнозировать кислотно-основные свойства соединений этого гомологического ряда.

S.V.Kolesnik, E.N.Svechnikova, A.F.Vinnyk, I.Y.Petuchova, O.V.Kolesnik. Reactivity ability of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids methyl esters. Kharkiv, Ukraine.

Key words: reactivity ability, N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids.

There has been researched the reactivity of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids methyl esters by studying the acid-base properties of binary solvent dioxane-water (60 vol. % dioxane). There has been calculated correlation equation $pK_a = f(\sigma)$ for N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids methyl esters, that allows to predict the acid-base properties of the compounds of this homologous series.

Надійшла до редакції 09.03.2013 р.