

УДК: 54.062:543.854.1:681.7.013.2

© Колісник С.В., Свєчнікова О.М., Болотов В.В., Курко К.В., 2011

ЛІПОФІЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОПІЛОВИХ ЕСТЕРІВ N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот

Колісник С.В., Свєчнікова О.М. *, Болотов В.В., Курко* К.В.

Національний фармацевтичний університет, кафедра аналітичної хімії; *Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди, кафедра

Сучасний арсенал лікарських засобів налічує велику кількість препаратів різноманітної спрямованості фармакологічної дії, але зазвичай всі вони проявляють небажані побічні ефекти, що обумовлює пошук високоефективних та безпечних субстанцій.

Відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України "Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження" (номер державної реєстрації 0103 U 000475) дослідження в області синтезу 2-оксоіндолінкарбонових кислот та їх похідних є одним з наукових напрямків НФаУ. Нами були синтезовані і піддані фармакологічному скринінгу похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. З'ясовано, що вони мають поліфункціональну біологічну активність і є потенційними нотропними препаратами [1-4, 9-11].

Вивчення кількісних закономірностей зв'язку "структура – біологічна активність" неможливо без дослідження ліпофільних властивостей потенційних фармацевтичних препаратів, бо саме ліпофільні властивості визначають як здатність молекул проникати крізь ліпідні шари мембран, так і їх гідрофобну взаємодію з окремими ділянками рецептора.

Мета роботи: дослідження ліпофільних властивостей пропілових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот, що дозволяє створювати молекулярний дизайн фармакофорів в цьому гомологічному ряді і представляє безперечний теоретичний і практичний інтерес.

Матеріали та методи дослідження. В якості об'єктів дослідження були обрані похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, яким притаманний широкий спектр фармакологічної дії, а саме пропілові естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот.

1. *Пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-*

амінооцтової кислоти. До 0,5 г (0,002 моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти додають 10 см³ абсолютного пропанолу та 0,2 см³ кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'ятять протягом 90 хв., охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують із етанолу. Вихід: 0,34 г (53,9 %). Т_{пл.} = 182-184°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 16.01 (1H, с, ОН-єнол), 11.92 (1H, с, NH-індол), 10.01 (1H, с, NH-амід), 8.09 (1H, т, 4-H), 7.21-6.95 (3H, к, 5,6,7-H), 4.50 (4H, м, NHCH₂+OCH₂), 1.58 (2H, м, OCH₂CH₂CH₃), 0.83 (3H, т, OCH₂CH₃). Знайдено, %: С 59.03; Н 5.13; N 9.38. С₁₅H₁₆N₂O₅. Вирахувано, %: С 59.21; Н 5.30; N 9.21. Інші досліджувані про-

пілові естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот одержували аналогічно.

2. *Розчинники.* Октанол-1 очищувався змішуванням з розбавленою сульфатною кислотою, промиванням розчином NaOH з наступною перегонкою під вакуумом. Чистоту контролювали методом ГРХ. Октанол-1 насичували дистильованою водою протягом двох діб.

Вода. Використовувалась бідистильована вода, вільна від CO₂; насичувалась октанолом-1 протягом двох діб.

3. *Визначення коефіцієнтів розподілу* проводили за методом [7], модифікованим авторами даної роботи [6]. Спектральні вимірювання проводились на спектрофотометрі СФ-46. В якості розчину порівняння використовувалась октанол-1, насичений водою. Всі вимірювання проводились у трикратній повторності і оброблялись статистично.

Готували 5 розчинів пропілових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот в октанолі-1, який був насичений дистильованою водою. Виходячи з того, що концентрація сполук визначалась спектрофотометрично, то і вихідна концентрація речовин в октанолі-1 була підібрана таким чином, щоб оптична густина розчинів знаходилась в інтервалі 0,15-0,90. Це відповідає інтервалу концентрацій 2,5·10⁻⁵ – 1·10⁻⁴ моль/дм³.

Об'ємне співвідношення фаз обирали так, щоб після розподілу оптична густина октанольних розчинів знаходилась в інтервалі 0,15-0,80. Для пропілових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот з нерозгалуженим ланцюгом використовували 20 см³ органічної фази і 1000 см³ дистильованої води, яка була насичена октанолом-1.

Суміш струшували протягом 1 години, а потім центрифугували при 5000 об/хв. для руйнування емульсії, що утворюється. Органічну фазу відділяли і визначали в ній концентрацію речовини після розподілу. Постійну температуру при цьому не підтримували, бо попередні дослідження показали, що похибки за рахунок коливань температури менші, ніж аналітичні похибки визначення концентрацій.

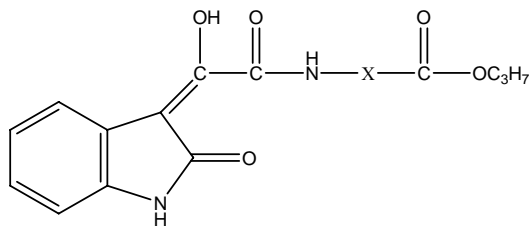
Результати дослідження та їх обговорення. Ліпофільні властивості оцінюються за величиною коефіцієнта розподілу речовини (Р) в системі октанол-1 – вода:

$$P = \frac{C_o}{C_v} \quad (1)$$

де C_o, C_v – концентрації речовини в органічній та водній фазах, моль/дм³.

Визначені коефіцієнти розподілу 9 похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (табл.). Дані

табл. свідчать, що всі досліджені речовини мають гідрофобні властивості, які визначаються як природою, так і положенням замісників в молекулі. Подовження вуглеводневого ланцюга призводить до збільшення ліпофільності молекули. Заміна лінійного нерозгалуженого ланцюга на розгалужений з однаковою кількістю атомів Карбону незначно змінює гідрофобність молекули.



Таблиця. -Коефіцієнти розподілу пропілових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот в системі октанол-1 – вода

№ п.п.	N*	X	log P _{експ.}	Метод Реккера [8]		Комп'ютерна програма ACD/log P [9]	
				log P	$\Delta \log P = \log P_{\text{експ.}} - \log P$	log P	$\Delta \log P = \log P_{\text{експ.}} - \log P$
1	1	CH ₂	2,61	-2,60	5,21	0,47	2,14
2	2	(CH ₂) ₂	2,76	-2,06	4,82	0,34	2,42
3	3	(CH ₂) ₃	3,11	-1,52	4,63	0,55	2,56
4	4	(CH ₂) ₄	3,36	-1,08	4,44	0,86	2,50
5	5	(CH ₂) ₅	3,56	-0,54	4,10	1,09	2,47
6	2	CH(CH ₃)	2,86	-1,94	4,80	0,82	2,04
7	4	CH(CH ₂ (CH ₃) ₂)	3,36	-1,64	5,00	1,70	1,66
8	5	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	3,66	+0,04	3,62	2,23	1,43
9	9	CH ₂ CH(C ₆ H ₅)CH ₂	4,75	+0,15	4,60	2,08	2,67

Примітки: N* - кількість атомів Карбону в радикалі X

Кореляційна залежність log P від N (N - кількість атомів Карбону нерозгалуженого вуглеводневого ланцюга молекули) є лінійною (рис.) і статистично значимою:

$$\log P = (2,33 \pm 0,18) + (0,25 \pm 0,05) \cdot N \quad (2)$$

$$n=5 \quad s=0,063 \quad r=0,987$$

Введення у вуглеводневий фрагмент молекул досліджуваних естерів розгалужених аліфатичних вуглеводневих радикалів закономірно призводить до зростання ліпофільності. Але залежність log P від N (N-загальна кількість атомів Карбону вуглеводневого ланцюга молекули) залишається лінійною з більш високим рівнем статистичної значимості, ніж рівняння (2):

$$\log P = (2,32 \pm 0,11) + (0,27 \pm 0,03) \cdot N \quad (3)$$

$$n=8 \quad s=0,050 \quad r=0,991$$

Введення гідрофобного фенільного радикала у лінійний вуглеводневий ланцюг молекули пропілового естеру призводить до найбільшого зростання ліпофільності молекул у досліджуваному ряду. Але при цьому кореляційне рівняння залежності log P – f(N) (N-загальна кількість атомів Карбону у вуглеводневому фрагменті молекули) залишається статистично значимим:

Цікаво зазначити, що кутові коефіцієнти рівнянь 2-4 практично збігаються як між собою, так і з відповідними кутовими коефіцієнтами кореляційних рівнянь залежності log P – f(N) для метилових [8] та етилових [5] естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот, що дозволяє припустити однакові механізми сольватації цих сполук.

$$\log P = (2,29 \pm 0,08) + (0,276 \pm 0,023) \cdot N \quad (4)$$

$$n=9 \quad s=0,052 \quad r=0,997$$

Труднощі експериментального визначення коефіцієнтів розподілу стимулюють пошук методів теоретичного розрахунку цих величин для біологічно

активних сполук. З метою оцінки можливості теоретичного розрахунку log P для гомологічного ряду були розраховані коефіцієнти розподілу пропілових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот за методами Реккера [12] і за комп'ютерною програмою ACD/log P Batch [13], що ґрунтуються на принципі адитивності вільної енергії розподілу (табл.). З даних табл. витікає, що розраховані обома методами величини log P суттєво відрізняються від отриманих експериментальних значень, що не дозволяє їх використання для статистичних прогнозів.

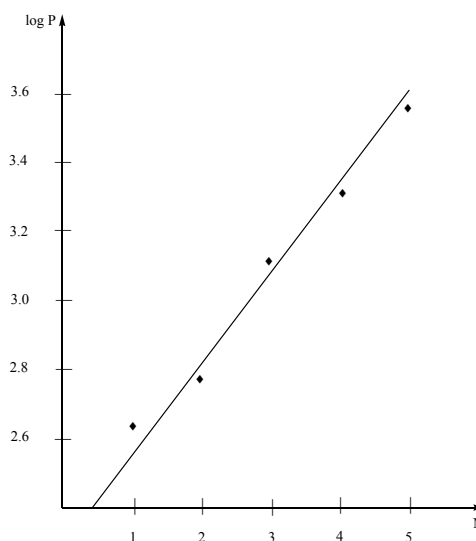


Рис. Залежність log P – f(N) пропілових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот з нерозгалуженим вуглецевим ланцюгом.

Отримані дані дозволяють розрахувати коефіцієнти розподілу в більш широких ізоструктурних

рядях і провести молекулярний дизайн найбільш активних фармакофорів в цих рядах.

Висновки: 1. Визначено коефіцієнти розподілу 9 похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти в системі октанол-1 – вода.

2. Доведено, що ліпофільність досліджуваних сполук залежить як від довжини вуглецевого ланцюга, так і ступеня його розгалуженості.

3. Одержано статистично значимі кореляційні рівняння залежності $\log P$ від кількості атомів Карбону у радикалі.

4. Одержані рівняння дозволяють розраховувати $\log P$ в даному гомологічному ряду.

5. Отримані дані використовуються у молекулярному дизайні активних фармакофорів у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти на фізичну виживальність тварин за умов гіпотермії / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, С.В. Колісник та ін. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т.3, № 3. – С. 89-92.
2. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну / О.В. Шатілов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колісник та ін. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2(26). – С. 139-142.
3. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, А.Г. Сидоренко та ін. // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 47-49.
4. Зв'язок "структура-дія-активність" у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти / І.І. Шевцов, В.І. Березняков, Е.Л. Торянік та ін. // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, №1. – С. 67-71.
5. Колісник С.В. Ліпофільні властивості етилових естерів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти / С.В. Колісник, О.М. Свєчнікова, В.В. Болотов // Вісник фармації. – 2010. – № 1 (61). – С. 19-22.
6. Колісник С.В. Методика визначення коефіцієнтів розподілу похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти / С.В. Колісник, О.М. Свєчнікова, В.В. Болотов // Вісник фармації. – 2009. – № 4 (60). – С. 5-8.
7. Коренман И.М. Экстракция в анализе органических веществ. – М. Химия: 1977. – С. 101.
8. Ліпофільні властивості метилових естерів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти / С.В. Колісник, О.М. Свєчнікова, В.В. Болотов та ін. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т.4, № 4. – С. 78-81.
9. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник та ін. // Вісник фармації. – 2008. – № 4 (56). – С. 75-77.
10. Патент на винахід № 91166 (2010) Україна, МПК А61К 31/404, А61К 31/405, С07D 209/34, А61Р 25/29, А61Р 25/22. Застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти в якості ноотропного та анкіолітичного засобу. / В.В. Болотов, С.В. Колісник, С.Ю. Штриголь, О.В. Шатілов; заявник та патентовласник Нац. фармац. ун-т – № а 2009 08644; заявл. 17.08.2009; опубл. 25.06.2010, Б.В. – 2010. – № 12.
11. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник та ін. // Вісник фармації. – 2008. – № 3 (55). – С. 60-63.
12. Rekker R. The Hydrophobic Fragmental Constant: its derivation and application with a means of characterizing membrane systems. – Amsterdam. The Netherlands: Elsevier. – 1977. – 390 p.
13. www.ACDlabs.com.

Колісник С.В., Свєчнікова О.М., Болотов В.В., Курко К.В. Ліпофільні властивості пропілових естерів n-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С.97-99.

Вивчені ліпофільні властивості пропілових естерів похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти шляхом експериментального визначення їх коефіцієнтів розподілу (P) у бінарній системі октанол-1 – вода. Доведено гідрофобність цих речовин, що визначається як природою, так і положенням замісників в молекулі. Подовження вуглецевого ланцюга амінокислотного залишку призводить до зростання гідрофобності молекули. Розраховані кореляційні рівняння залежності $\log P - f(N)$, де N – загальна кількість атомів у вуглецевому фрагменті молекули, що дозволяє розраховувати $\log P$ у більш широкому ізоструктурному ряді, тим більше, що спроби теоретичного обчислення $\log P$ і ACD/ $\log P$ Batch виявились неефективними. Отримані дані будуть використовуватись для молекулярного дизайну активних фармакофорів в цьому ізоструктурному ряду.

Ключові слова: ліпофільні властивості; похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти.

Колесник С.В., Свєчнікова Е.Н., Болотов В.В., Курко Е.В. Липофильные свойства пропиловых эфиров n-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С.97-99.

Изучены липофильные свойства пропиловых эфиров производных 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты путем экспериментального определения их коэффициентов распределения (P) в бинарной системе октанол-1 – вода. Показано, что эти вещества обладают гидрофобными свойствами, которые определяются как природой, так и положением заместителей в молекуле. Удлинение углеводородной цепи аминокислотного остатка приводит к возрастанию липофильности молекулы. Рассчитаны корреляционные уравнения зависимости $\log P - f(N)$, где N – общее количество атомов в углеводородном фрагменте молекулы, позволяющие рассчитать $\log P$ в более широком изоструктурном ряду, тем более, что попытки теоретического вычисления $\log P$ и ACD/ $\log P$ Batch, оказались неэффективными. Полученные данные будут использованы для молекулярного дизайна активных фармакофоров в этом изоструктурном ряду.

Ключевые слова: липофильные свойства; производные 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты.

Kolesnik S.V., Svechnikova E.N., Bolotov V.V., Kurko E.V. Propyl esters of n-[(2-oxoindoliniliden-3)-2-oxyacetil]-aminoacids lipophylic properties // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 97-99.

Lipophylic properties of propyl esters of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives by experimental determining of their distributing coefficients in binary system octanol-1 – water have been studied. It has been shown, that these substances possess hydrophobic properties, which are determined both by nature, and position of substituents in molecule. The hydrocarbon chain lengthening of aminoacid residual results in increase of molecule lipophylity. Correlated dependence equation $\log P - f(N)$, where N is general quantity of atoms in the molecule hydrocarbon fragment, which allow to calculate $\log P$ in more wide isostructural line, have been received, especially as attempts of $\log P$ and ACD/ $\log P$ Batch theoretical calculation appeared uneffective. Received results will be use for the molecular design of active pharmacophores in this isostructural line.

Key words: lipophylic properties; 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives.

Надійшла 11.06.2011 р.
Рецензент: проф. І.О.Комаревцева