



УДК 543.878:54.04:547.756

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-[(2-ОКСОИНДОЛИН-3-ИЛИДЕН)-2-ОКСИАЦЕТИЛ]АМИНОКИСЛОТ

С.В. КОЛЕСНИК¹
Е.Н. СВЕЧНИКОВА²
Т.Н. СВЯТСКАЯ²
И.Ю. ПЕТУХОВА¹

¹Национальный
фармацевтический
университет Украины, Харьков

²Харьковский национальный
педагогический университет
Украина

e-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua

Исследована реакционная способность этиловых 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 этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот, что позволяет прогнозировать кислотно-основные свойства соединений этого гомологического ряда.

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

Производные N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот проявляют широкий спектр биологической активности: ноотропную, анксиолитическую, противовоспалительную, диуретическую и др. [2, 6-10], по-этому среди соединений этого класса ведется интенсивный целенаправленный поиск более активных фармакофоров. Фармакологическая активность зависит от способности фармакофора образовывать комплексы с биорецепторами, что связано с реакционной способностью соединений, в частности кислотно – основных равновесий. В связи с этим, исследование количественных характеристик ионизации этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот представляет как теоретический, так и практический интерес.

Целью исследования является изучение реакционной способности этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот в обратимых условиях на модели кислотно-основных равновесий, изучение влияния заместителей на передачу электронных эффектов на реакционный центр и создание математической модели прогнозирования кислотно-основности для соединений этого изоструктурного ряда.

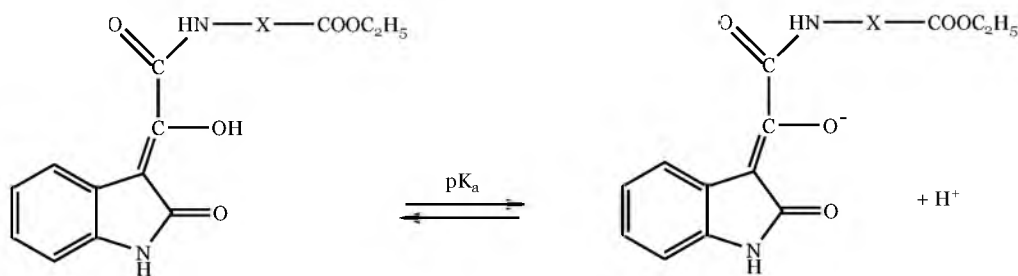
Материалы и методы. Этиловые эфиры N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот были получены при полуторачасовом кипячении соответствующих кислот в абсолютном этаноле в присутствии кислотного катализатора [2].

Смешанный растворитель диоксан-вода (60 объемных % диоксана) готовился из свежеперегнанной дистиллированной воды (бидистиллят), свободной от CO₂, и 1,4-диоксана (о.ч.), не подвергавшегося дополнительной очистке.

Константы ионизации соединений (I-IX) определяли методом потенциометрического титрования [1]. Титрант – 0,05 М водный раствор калия гидроксида, не содержащий CO₂. Концентрация титруемых растворов – 0,005 М в точке полунейтрализации. Измерения проводили на иономере EV-74 с использованием стеклянного (ЭСП 43-074) индикаторного электрода и насыщенного хлорсеребряного, как электрода сравнения. Определения проводили при 25°C в трехкратной повторности. Точность полученных результатов оценивали методами математической статистики малых выборок (доверительная вероятность 0,95) [4].

Результаты и их обсуждение. Реакционная способность этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот определялась в обратимых условиях на модельной реакции их кислотной диссоциации. Выбор реакции обусловлен, с одной стороны, возможностью оценки такого важного для фармакофоров параметра, как кислотность, а с другого – оптимизацией условий синтеза соответствующих гидразидов. Соответствующие данные в литературе отсутствуют.

Изучались кислотно-основные равновесия:



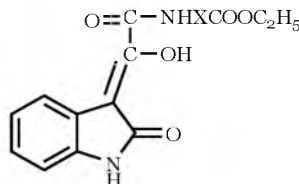
X = CH₂ (I); (CH₂)₂ (II); (CH₂)₃ (III); (CH₂)₄ (IV); (CH₂)₅ (V); CH(CH₃) (VI); CH(CH(CH₃)₂) (VII); CH(CH₂CH(CH₃)₂) (VIII); CH₂CH(C₆H₅)CH₂ (IX)

Константы ионизации (pK_a) этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот (I-IX) определены в смешанном растворителе диоксан-вода (60 объемных процентов диоксана) при 25°C методом потенциометрического титрования. Выбор растворителя обусловлен тем, что в этой смеси сохраняется такой же относительный сдвиг pK_a между соединениями, как в воде [11]. Но в воде соединения (I-IX) практически нерастворимы, то есть определить их pK_a данным методом невозможно. Использованный метод потенциометрического титрования позволяет получить только полуконцентрационные константы ионизации [1], но ранее для различных типов органических соединений было показано [11], что их значения в рамках ошибки эксперимента совпадают с термодинамическими константами. Полученные данные приведены в таблице 1.

Предварительные исследования показали, что этиловые эфиры N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот – одноосновные кислоты с f = 1 и E = M.

Таблица

Свойства этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот общей формулы



Соединение	X	pK _a	ΔpK _a = pK _a _{n+1} - pK _a _n
I	CH ₂	6,88±0,04	0,02
II	(CH ₂) ₂	6,90±0,03	0,02
III	(CH ₂) ₃	6,93±0,02	0,03
IV	(CH ₂) ₄	6,95±0,05	0,02
V	(CH ₂) ₅	6,98±0,04	0,03
VI	CH(CH ₃)	6,88±0,03	
VII	CH(CH(CH ₃) ₂)	6,91±0,03	
VIII	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	6,88±0,02	
IX	CH ₂ CH(C ₆ H ₅)CH ₂	6,93±0,02	

Полученные значения pK_a (таблица) показывают, что соединения (I-IX) являются слабыми кислотами. Удлинение метиленовой цепочки аминокислотных фрагментов молекул снижает кислотность соединений, то есть метиленовые группы в этих структурах проявляют изолирующее действие по передаче электронного влияния заместителей на реакционный центр. Аналогичные особенности этих групп для других классов соединений описаны в работах В.Пальма [5]. Но в отличие от удлинения метиленовой цепи в аминокислотном фрагменте, наличие заместителей в метиленовых группах в рамках ошибки эксперимента не влияет на кислотность (соединения I, VI, VIII). Также не влияет на pK_a эфиров разветвленность радикала и его положение (соединения I, VI, VIII). Это позволяет предположить, что для соединений этого гомологического ряда специфическая сольватация не играет значительной роли, в отличие от их коэффициентов распределения в системе октанол-вода [3].

Обращает внимание, что ΔpK_a = pK_a_{n+1} - pK_a_n,



где n – количество метиленовых групп алифатической цепи практически остается постоянной в рамках ошибки эксперимента (0,02-0,03), то есть возможно существование корреляционной зависимости между pK_a и длиной метиленовой цепи

$$(pK_a = a + bn),$$

где n – количество метиленовых групп алифатической цепи

Корреляционное уравнение имеет вид:

$$pK_a = (6,86 \pm 0,01) + (0,024 \pm 0,001) \cdot n^* \quad (1) \quad n=9 \quad s=9,03 \cdot 10^{-3} \quad r=0,997$$

*для соединений VI, VIII $n=1$; VII $n=2$; IX $n=3$.

Статистические параметры этого уравнения значимы. Уравнение может использоваться для прогнозирования кислотности соединений с различной длиной метиленовой цепи и его разветвленностью.

Для оценки электронного влияния заместителей в рамках принципа свободной энергии проведена количественная оценка влияния длины метиленовой цепи в аминокислотном фрагменте молекул этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот по уравнению Гаммета ($pK_a = a + \rho\sigma$).

Для метиленовой группы было выбрано $\sigma = 0,388$ [5]. Для $(CH_2)_n$ – фрагмента $\sigma(CH_2)_n = n \cdot 0,388$. Получено корреляционное уравнение:

$$pK_a = (8,86 \pm 0,01) + (0,062 \pm 0,002) \cdot \sigma \quad (2) \quad n=5 \quad s=7,30 \cdot 10^{-3} \quad r=0,997$$

Его параметры статистически достоверны с убедительным значением r . Положительный знак реакционного параметра ρ свидетельствует, что удлинению полиметиленовой цепи ослабляет кислотные свойства эфиров. То есть доказано изолирующее влияние метиленовых звеньев на передачу индуктивного эффекта по цепи, что совпадает с литературными данными [5]. Небольшое значение ρ указывает на низкую чувствительность реакционного центра (енольной гидроксидной группы) к удлинению полиметиленовой цепи.

Выводы:

1. Исследована реакционная способность этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот путем изучения кислотно-основных равновесий.
2. Установлено, что данные соединения – слабые одноосновные кислоты. Предложено уравнение их ионизации.
3. Измерены константы ионизации 9 этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот. Показано, что удлинению полиметиленовой цепи ослабляет ионизацию.
4. По уравнению Гаммета проведена количественная оценка влияния метиленовых звеньев в аминокислотном фрагменте молекулы и установлена низкая чувствительность реакционного центра к удлинению полиметиленовой цепи.

Литература

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-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]- ω -амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов, О.В. Ляшенко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т.7, №4(28). – С. 55-59.
3. Колісник С.В. Лінофільні властивості етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-амінокислот / С.В. Колісник, О.М. Свечнікова, В.В. Болотов // Вісник фармації. – 2010. – №1. – С. 19 – 22.
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). Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти як засобів ноотропної дії / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О.; заявл. 21.05.08; опубл. 26.04.10, Бюл. № 8.
7. Патент 91166 Україна, МПК (2009) А61К31/404 (2006.01), А61К31/405 (2006.01). Застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-амінооптової кислоти як ноотропного та анксиолітичного засобу / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; заявл. 17.08.09; опубл. 25.06.10, Бюл. № 12.
8. Патент 95533 Україна, МПК (2011.01) А61К31/404 (2006.01). Похідні N-[(2-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; 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-оксоіндолін-3-илиден)-2-оксиацетил]-амінооптової кислоти, який проявляє протизапальну дію / Болотов В.В., Колісник С.В., Тюпка Т.І., Лой Т.О., Міщенко А.В.; 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-оксацетил]-валіну як діуретичного засобу / Болотов В.В., Колісник С.В., Тюпка Т.І., Маркіна А.Ю.; заявл. 25.02.11; опубл. 10.10.11, Бюл. № 19.

11. Свечникова Е.Н. Реакционная способность производных N-фенилантраниловой кислоты. XIII. Электропроводность растворов 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты в системе диоксан-вода / Е.Н. Свечникова // Журн. общ. Химии. – 2001. – Т.74, №8. – С. 1356-1359.

REACTIVITY ABILITY OF N-[(2-OXOINDOLIN-3-YLIDENE)-2-OXIACETYL]AMINOACIDS ETHYL ESTERS

S.V. KOLESNYK¹

E.N. SVECHNIKOVA²¹

T.N. SVYATSKAYA²¹

I.YU. PETUCHOVA¹¹

¹*National University of
Pharmacy, Ukraine*

²¹*Kharkiv National Pedagogical
University, Ukraine*

e-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua

There has been researched the reactivity of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]aminoacids ethyl 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 ethyl esters, that allows to predict the acid-base properties of the compounds of this homologous series.

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