МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СИНТЕЗ І АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН І ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича

12-13 квітня 2018 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2018

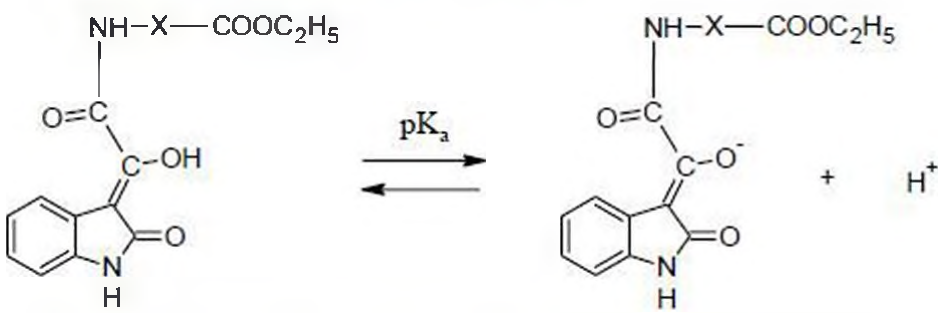
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ N-[(2-ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕН)-2-ОКСІАЦЕТИЛ] АМІНОКИСЛОТ

Колісник С.В., Свєчнікова О.М.*, Винник О.Ф.*, Коряк А.С.*
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
**Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди, Харків, Україна*
kaf-chemistry@hnpu.edu.ua

Похідні N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил] амінокислот привертають увагу дослідників при пошуку нових фармакофорів у цих ізоструктурних рядах, бо вони проявляють широкий спектр біологічної активності: ноотропну, анксіолітичну, протизапальну, діуретичну тощо. Фармакологічна активність залежить від здібності фармакофору утворювати комплекси з біорецепторами, яка в свою чергу залежить від реакційної здатності сполук. Тому дослідження реакційної здатності етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил] амінокислот безперечно має як теоретичний, так і практичний інтерес. У літературі такі дані відсутні.

Реакційна здатність етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил] амінокислот визначалась в оборотних умовах на модельній реакції їх кислотної дисоціації. Вибір реакції обумовлений з одного боку можливістю оцінки такого важливого для фармакоферів параметра, як кислотність, а з іншого – оптимізацією умов синтезу відповідних гідразидів.

Досліджено кислотно-основні рівноваги:



X = CH_2; $(CH_2)_2$; $(CH_2)_3$; $(CH_2)_4$; $(CH_2)_5$; $CH(CH_3)$; $CH(CH(CH_3)_2)$; $CH(CH_2CH(CH_3)_2)$; $CH_2CH(C_6H_5)CH_2$.

Константи іонізації pK_a етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил] амінокислот визначені у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків Dioх) при 25^{0}C методом потенціометричного титрування. Попередні дослідження показали, що ці сполуки – одноосновні кислоти.

Одержані дані доводять, що всі досліджувані речовини є слабкими кислотами (pK_a=6.88-6.95). Подовження метиленового ланцюга амінокислотних фрагментів послаблює кислотність сполук, тобто метиленові групи в цих структурах проявляють ізолюючу дію при передачі електронного впливу

замісників на реакційний центр. На відміну від подовження метиленового ланцюга в амінокислотному фрагментів молекули. наявність замісників у метиленових групах. у рамках похибки експерименту. не впливає на кислотність. Також не впливає на pK_a естерів розгалуженість радикала та його положення. Це дозволяє припустити. що специфічна сольватація для сполук цього гомологічного ряду незначна.

Цікаво відзначити. що $\Delta pK_a = pK_{a\,n-1} - pK_{a\,n}$ (n – кількість метиленових груп аліфатичного ланцюга) практично залишається постійною в межах похибки експерименту. тобто можливо існування кореляції pK_a та довжиною метиленового ланцюга. Це підтверджено розрахунками з надійними статистичними параметрами:

$pK_a = (6.86 \pm 0.01) + (0.024 \pm 0.001)n$ (1)

$n = 9$ $s = 9.03 \cdot 10^{-3}$ $r = 0.997$

Для оцінки електронного впливу замісників у рамках принципу вільної енергії проведено дослідження кореляції кислотності сполук (pK_a) з їх σ-константами Гаммета. Одержано рівняння з надійними статистичними параметрами:

$pK_a = (8.86 \pm 0.01) + (0.062 \pm 0.002)\sigma$ (2)

$n = 5$ $s = 7.30 \cdot 10^{-3}$ $r = 0.997$

Позитивний знак реакційного параметра свідчить. що подовження поліметиленового ланцюга послаблює кислотні властивості естерів. тобто доведено ізолюючу дію метиленових фрагментів на передачу індуктивного ефекту по ланцюгу. Невелике значення ρ вказує на низьку чутливість реакційного центру (єнольної групи) до подовження поліметиленового ланцюга.

Висновки:

1. Досліджена реакційна здатність етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-ілден)-2-оксіацетил] амінокислот шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг.
2. Доведено. що досліджені сполуки – слабкі одноосновні кислоти. Наведено рівняння їх іонізації.
3. Визначені константи іонізації 9 етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-ілден)-2-оксіацетил] амінокислот.
4. За рівнянням Гаммета проведена кількісна оцінка впливу метиленових груп в амінокислотному фрагменті молекули та встановлена низька чутливість реакційного центру до подовження поліметиленового ланцюга.