

**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*

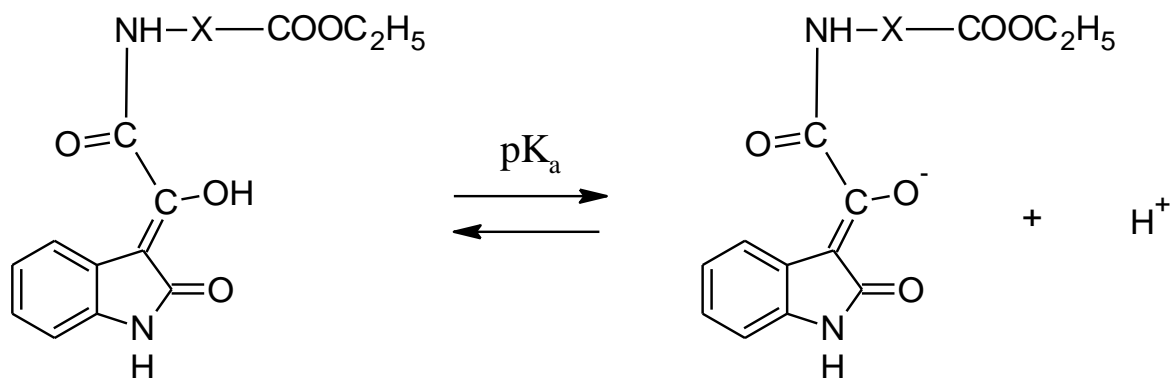
*\*Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди,  
Харків, Україна*

*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, анксиолітичну, 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<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; CH(CH<sub>3</sub>); CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  
CH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>.

Константи іонізації pK<sub>a</sub> етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил] амінокислот визначені у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків Diox) при 25<sup>0</sup>C методом потенціометричного титрування. Попередні дослідження показали, що ці сполуки – одноосновні кислоти.

Одержані дані доводять, що всі досліджувані речовини є слабкими кислотами (pK<sub>a</sub>=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 фрагменті 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:

$$pK_a = (6,86 \pm 0,01) + (0,024 \pm 0,001)n \quad (1)$$

$$n = 9 \quad s = 9,03 \cdot 10^{-3} \quad r = 0,997$$

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

$$pK_a = (8,86 \pm 0,01) + (0,062 \pm 0,002)\sigma \quad (2)$$

$$n = 5 \quad s = 7,30 \cdot 10^{-3} \quad r = 0,997$$

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  $\rho$  вказує на низьку чутливість реакційного центру (єнольної групи) до подовження поліметиленового ланцюга.

### Висновки:

1. Досліджена реакційна здатність етилових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-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-іліден)-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.