

С. В. Колісник¹, О. М. Свєчнікова², О. О. Алтухов¹, О. В. Колісник¹, О. Ф. Винник²¹ Національний фармацевтичний університет, Україна
61000, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: s_kolesnik@nuph.edu.ua² Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди, Україна

Кислотно-основні властивості 2-(бензоїламіно)-(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот

Мета. Дослідити кислотно-основні властивості похідних 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти, заміщених за положенням 1 оксоіндолінового фрагмента.

Результати та обговорення. Встановлено константи іонізації ряду 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот; досліджені сполуки є слабкими кислотами, сила яких закономірно зменшується із заміною атома Гідрогену при гетероциклічному атомі Нітрогену на метильний фрагмент, проте подовження алкільного фрагмента слабо впливає на їх дисоціацію. Проведено кількісну оцінку залежності процесу іонізації від природи замісників за рівнянням Гаммета та показано, що реакційний центр (карбоксильна група) має невелику чутливість до впливу замісників, що може бути пов'язано як з віддаленістю розташування замісників, так і з порушенням копланарності між реакційним центром та біциклічним фрагментом молекули. Невелике значення константи іонізації узгоджується з даними щодо стереоструктури (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти.

Експериментальна частина. Кислотно-основні властивості похідних 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти вивчали методом потенціометричного титрування на іонімірі ЕВ-74 з індикаторним скляним електродом (ЕСП 43-074) і насиченим хлорсрібним (ЕВП-1) електродом порівняння при 298 К у трьох аналітичних послідовностях. Як розчинник використовували суміш 1,4-діоксан–вода (60:40, v/v). Структуру молекули (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти встановлено методом рентгеноструктурного аналізу.

Висновки. Шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг досліджено реакційну здатність серії 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтових кислот. Визначено їх константи іонізації та проаналізовано вплив алкільних радикалів при атомі Нітрогену гетероциклу на кислотно-основні властивості, доведено невелику чутливість реакційного центру до впливу замісників. Одержане кореляційне рівняння $pK_a - f(\sigma)$ має надійні статистичні характеристики і може використовуватись для QSAR-аналізу активних фармакофорів цього ізоструктурного ряду.

Ключові слова: константа іонізації; кислотно-основні властивості; (2-оксоіндолін-3-іліден)оцтова кислота; рентгеноструктурний аналіз

S. V. Kolisnyk¹, O. M. Sviechnikova², O. O. Altukhov¹, O. V. Kolisnyk¹, O. F. Vynnyk²

¹ National University of Pharmacy, Ukraine

² H. S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Ukraine

The acid-base properties of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acids

Aim. To study the acid-base properties of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid substituted by the location 1 of oxoindolin fragment.

Results and discussion. The compounds studied are weak acids, their strength decreases with the elongation of the alkyl fragment in a heterocyclic nitrogen atom due to the extinction of the inductive effect. The reaction center (carboxyl group) has low sensitivity to the influence of substituents, and it may be due to the location distance of the substituents, as well as disturbance of coplanarity between the reaction center and the bicyclic fragment of the molecule.

The ionization constants of a series of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acids have been set; the compounds studied are weak acids, their strength regularly decreases with replacement of the hydrogen atom at the heterocyclic nitrogen atom with methyl fragment, while the elongation of the alkyl fragment has little effect on their dissociation. The dependence of the ionization process on the nature of the substituents according to the Hammett equation is quantified and it is shown that the reaction center (carboxyl group) has a small sensitivity to the influence of the substituents, which can be related both to the distance of the substituents location and to the violation of the coplanarity between the reaction center and the bicyclic fragment of the molecule. The small value of the ionization constant is consistent with the data of the (2Z)-(benzoylamino)(1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid stereostructure.

Experimental part. The acid-base properties of 2-(benzoylamino)(2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid derivatives was studied by the method of potentiometric titration on an EV-74 ionomer with a glass indicator electrode (ESP 43-074) and a saturated silver chloride (EVP-1) reference electrode at 298 K within three analytical runs. A mixture of 1,4-dioxane–water (60:40, v/v) was used as a solvent. The structure of the molecule of (2Z)-(benzoylamino)(1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid was determined by X-ray diffraction analysis.

Conclusions. The reactivity of the series of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid has been investigated by studying the acid-base equilibria. Their ionization constants have been determined and the influence of alkyl radicals at the heterocycle nitrogen atom on the acid-base properties has been analyzed; the low sensitivity of the reaction center to the influence of substituents has been proved. The correlation equation $pK_a - f(\sigma)$ obtained has reliable statistical characteristics and can be used for QSAR analysis of active pharmacophores of this isostructural series.

Key words: ionization constant, acid-base properties, (2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid, X-ray diffraction analysis

С. В. Колесник¹, Е. Н. Свечникова², А. А. Алтухов¹, Е. В. Колесник¹, А. Ф. Винник²¹ Національний фармацевтичний університет, Україна² Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди, Україна**Кислотно-основные свойства 2-(бензоиламино)(1-R-2-оксоиндолин-3-илиден)-уксусных кислот**

Цель. Изучить кислотно-основные свойства производных 2-(бензоиламино)(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты, замещенных по положению 1 оксоиндолинового фрагмента.

Результаты и обсуждение. Установлены константы ионизации ряда 2-(бензоиламино)(1-R-2-оксоиндолин-3-илиден)уксусных кислот; исследованные соединения являются слабыми кислотами, сила которых закономерно уменьшается с заменой атома водорода при гетероциклическом атоме азота на метильный фрагмент, при этом удлинение алкильного фрагмента слабо влияет на их диссоциацию. Проведена количественная оценка зависимости процесса ионизации от природы заместителей по уравнению Гаммета и показано, что реакционный центр (карбоксильная группа) имеет небольшую чувствительность к влиянию заместителей, что может быть связано как с отдаленностью расположения заместителей, так и с нарушением копланарности между реакционным центром и бициклическим фрагментом молекулы. Небольшое значение константы ионизации согласуется с данными стереоструктуры (2Z)-(бензоиламино)(1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты.

Экспериментальная часть. Кислотно-основные свойства производных 2-(бензоиламино)(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты изучали методом потенциометрического титрования на иономере ЭВ-74 с индикаторным стеклянным электродом (ЭСП 43-074) и насыщенным хлорсеребряным (ЭВП-1) электродом сравнения при 298 К в трех аналитических последовательностях. В качестве растворителя использовали смесь 1,4-диоксан–вода (60:40, v/v). Структура молекулы (2Z)-(бензоиламино)(1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Выводы. Путем изучения кислотно-основных равновесий исследована реакционная способность серии 2-(бензоиламино)(1-R-2-оксоиндолин-3-илиден)уксусных кислот. Определены их константы ионизации и проанализировано влияние алкильных радикалов при атоме азота гетероцикла на кислотно-основные свойства, доказана невысокая чувствительность реакционного центра к влиянию заместителей. Полученное корреляционное уравнение $pK_a - f(\sigma)$ имеет надежные статистические характеристики и может использоваться для QSAR-анализа активных фармакофоров данного изоструктурного ряда.

Ключевые слова: константа ионизации; кислотно-основные свойства; (2-оксоиндолин-3-илиден)-уксусная кислота; рентгеноструктурный анализ

Похідні 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти проявляють широкий спектр біологічної дії, що доведено систематичними дослідженнями вчених Національного фармацевтичного університету [1, 2]. В той же час вивчення реакційної здатності дає можливість проводити цілеспрямований синтез сполук певного гомологічного ряду в оптимальних умовах, а також створювати математичні моделі зв'язку структура-біологічна активність за QSAR-аналізом, що дозволяє виявляти активні фармакофори із заданим високим рівнем фармакологічної дії. Дослідження реакційної здатності синтезованих нами [3] 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)-оцтових кислот раніше не проводились.

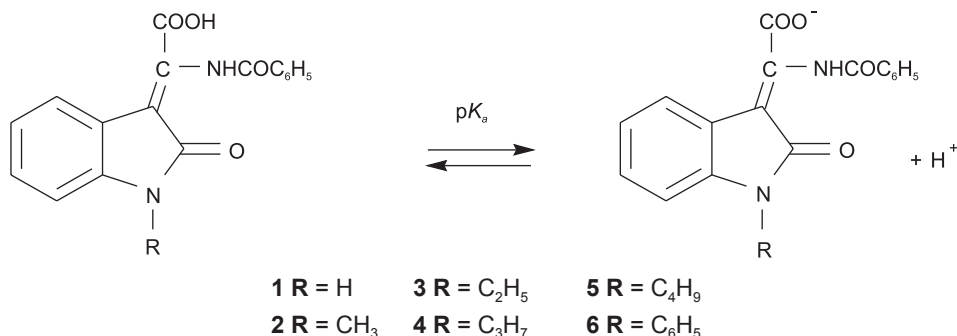
Тому метою даної роботи є дослідження кислотно-основних властивостей похідних 2-(бензоїл-

аміно)(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти, замінених за положенням 1 оксоіндолинового фрагмента.

Кислотно-основні властивості досліджуваної серії 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)-оцтових кислот вивчено в обернених умовах на моделі кислотно-основних рівноваг (схема) методом потенціометричного титрування [4].

За результатами досліджень встановлено значення констант іонізації pK_a досліджуваних сполук, які наведено в таблиці.

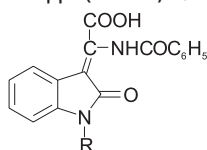
Дані щодо значень констант іонізації свідчать, що досліджена група речовин виявляє властивості слабких кислот. Невелике значення K_a можна пояснити відповідно до даних рентгеноструктурного аналізу, за допомогою якого доведено стереоструктуру (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти **2** (рис.).



Схема

Таблиця

Константи іонізації (pK_a)
2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)-
оцтових кислот **1–6** у бінарному розчиннику
1,4-діоксан–вода (60:40, v/v) при 298 °K



Сполука	R	pK_a
1	H	5,12±0,01
2	CH ₃	5,20±0,01
3	C ₂ H ₅	5,19±0,01
4	C ₃ H ₇	5,18±0,01
5	C ₄ H ₉	5,17±0,01
6	C ₆ H ₅	5,10±0,01

Встановлено, що біциклічний фрагмент і атом С(18) знаходяться в одній площині. Фенілкарбамідний замісник при атомі С(9) знаходиться у *цис*-конформації відносно зв'язку С(7)–С(8), а фенільна група – в *ар*-конформації відносно зв'язку С(9)–N(2) і дещо розгорнута відносно площини карбамідного фрагмента внаслідок відштовхування між атомами ароматичного циклу і карбамідної групи. Карбоксильна група при атомі С(9) розгорнута практично перпендикулярно подвійному зв'язку С(7)–С(9). Порушення спряження між π -системами, а також сильне стеричне відштовхування приводять до помітного подовження зв'язку С(9)–С(10) у порівнянні з його середнім значенням. Наявність сильних водневих зв'язків викликає подовження зв'язку С(8)–O(1) у порівнянні з його середнім значенням і скорочення зв'язку O(3)–С(10). Виявлене порушення спряження між π -системами призводить до послаблення процесу іонізації.

Сила досліджуваних кислот закономірно зменшується з заміною атома Гідрогену при гетероциклічному атомі Нітрогену на метильний фрагмент, проте подовження алкільного фрагмента слабо впливає на їх дисоціацію.

Кількісну оцінку залежності процесу іонізації від природи замісників проводили за рівнянням Гаммета $pK_a - f(\sigma)$ відповідно до принципу вільних енергій:

$$pK_a = (5,11 \pm 0,04) - (0,52 \pm 0,04) \cdot \sigma$$

$$n = 6 \quad r = 0,991 \quad s = 0,012$$

Невелике значення реакційного параметра $\rho = 0,52$ свідчить про низьку чутливість реакційного центру (карбоксильної групи) до впливу замісників. Вірогідно, це пов'язано як з віддаленістю розташування замісників, так і з порушен-

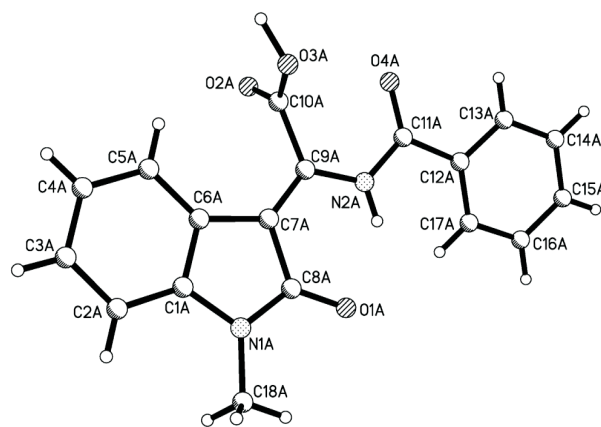


Рис. Структура молекули
(2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової
кислоти **2** за даними рентгеноструктурного аналізу

ням копланарності між реакційним центром та біциклічним фрагментом молекули.

Надійні статистичні характеристики одержаного кореляційного рівняння дають можливість використовувати його у молекулярному дизайні активних фармакофорів цього ізоструктурного ряду.

Експериментальна частина

2-(Бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтові кислоти **1–6** синтезували конденсацією відповідних ізатинів з гіпуровою кислотою в середовищі льодяної оцтової кислоти у присутності оцтового ангідриду за розробленими раніше методиками [3].

Кислотно-основні властивості похідних 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти вивчали методом потенціометричного титрування. Титрант методу – стандартний 0,05 моль/л водний розчин калій гідроксиду, вільний від CO₂. Концентрація досліджуваних розчинів у точці напівнейтралізації становила 0,005 моль/л. Потенціометричний аналіз виконували на іономірі ЕВ-74 з індикаторним скляним електродом (ЕСП 43-074); електрод порівняння – насичений хлорсрібний електрод (ЕВП-1). Дослідження проводили за температури 298 К в рамках трьох аналітичних послідовностей. Як розчинник використовували суміш 1,4-діоксан–вода (60:40, v/v), яку готували зі свіжоперегнаної бідистильованої води, вільної від CO₂, та 1,4-діоксану (х.ч.).

Точність отриманих результатів визначали методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [5].

Рентгеноструктурне дослідження (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти 2

Кристали (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти мо-

ноклинні $C_{18}H_{14}N_2O_4$, при 293 К $a = 6,9992(4)$, $b = 14,5185(8)$, $c = 30,256(2)$ Å, $\beta = 90,02(3)^\circ$, $V = 3074,6(3)$ Å³, $M_r = 322,31$, $Z = 8$, просторова група $P2(1)/c$, $010d_{\text{вир}} = 1,393$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,100$ мм⁻¹, $F(000) = 1344$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 25245 відбиттів (5407 незалежних, $R_{\text{int}} = 0,052$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [6]. Положення атомів Гідрогену розраховано геометрично і уточнено за моделлю «наїзника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n = 1,5$ для метильної групи і $n = 1,2$ для інших атомів Гідрогену). Атом Гідрогену, який бере участь в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку, уточнений ізотропно. Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0,086$ за 5368 відбиттям ($R_1 = 0,041$ за 3919 відбиттями з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0,982$).

Висновки

1. Шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг досліджено реакційну здатність похідних

Перелік використаних джерел інформації

1. Screening of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid under the conditions of acute hypobaric hypoxia / I. I. Zamorskii, Yu. S. Bukataru, E. L. Lenga et al. // Вісник фармації. – 2016. – № 1 (85). – С. 67–70. <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2104>
2. Синтез, свойства и биологическая активность амидированных производных 2-(бензоиламино)(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты / С. В. Колесник, А. А. Алтухов, Э. Ю. Ахмедов, Э. Л. Торьяник // Азерб. фармацевт. и фармакотерапевт. журн. – 2014. – Т. XIV, №1. – С. 14 – 18.
3. Синтез і перетворення N-ариламідів (2Z)-(бензоіламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот / С. В. Колісник, В. В. Болотов, О. О. Алтухов, С. В. Шишкіна // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2011. – Т. 9, № 2 (34). – С. 53–59.
4. Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – М.: Химия, 1964. – 214 с.
5. Львовский, Е. Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е. Н. Львовский. – М.: Высш. шк., 1988. – 125 с.
6. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr., Sect. A. – 2008. – Vol. 64. – P. 112–122. <https://doi.org/10.1107/s0108767307043930>

References

1. Zamorskii, I. I., Bukataru, Yu. S., Lenga, E. L., Kolisnyk, S. V., Altukhov, O. O. (2016). Screening of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid under the conditions of acute hypobaric hypoxia. *Visnik Farmacii*, 1 (85), 67–70. <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2104>
2. Kolesnik, S. V., Altukhov, A. A., Akhmedov, E. Yu., Torianik, E. L. (2014). *Azerbaijdzanski farmatsevticheski i farmakoterapevticheski zhurnal*, 1, 14–18.
3. Kolisnyk, S. V., Bolotov, V. V., Altukhov, O. O., Shishkina, S. V. (2011). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 9(34), 53–59.
4. Albert, A., Serzhent, E. (1964). *Konstanty ionizatsii kislot i osnovanii*. Moscow: Khimiia, 214.
5. Lvovskii, Ye. N. (1988). *Statisticheskie metody postroeniia empiricheskikh formul*. Moscow: Vysshiaia shkola, 125.
6. Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A*, 64, 112–122. <https://doi.org/10.1107/s0108767307043930>

Надійшла до редакції 02.08.2019 р.