

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

*Recommended by Doctor of Chemistry, Professor M. Ye. Blazheyevskiy*

UDC 543.878:54.04:547.756

O. M. Svechnikova\*, S. V. Kolisnyk, O. F. Vinnyk\*, O. V. Kolisnyk

National University of Pharmacy

\*Kharkiv National Pedagogical University named after G. S. Skovoroda

## The reactivity of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids

The study of the reactivity of substances allows optimizing the conditions of their synthesis and creating mathematical models of the "structure-biological activity" relationship that enable to carry out the targeted search of compounds with a specified high level of the biological action.

**Aim.** To study the reactivity of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids.

**Materials and methods.** The reactivity of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids was studied in reversible conditions on the model of acid-base equilibria by the method of potentiometric titration.

**Results and discussion.** The ionization constants of 9 propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids indicate that these compounds are weak acids. Elongation of the methylene fragments in the amino acid groups of molecules decreases their acidity. In contrast to the length of the methylene fragments their branching and the presence of the substituents do not affect acidity of the esters studied. In the framework of the principle of linearity of free energies the effect of the length of the methylene chain in the amino acid fragment of the molecules of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids was quantitatively assessed by Hammett equation.

**Conclusions.** It has been found that propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids have the functions of weak monobasic acids. Elongation of the polymethylene chain weakens ionization. The low sensitivity of the reaction center to elongation of the methylene chain has been identified.

**Key words:** reactivity; N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids

O. M. Свєчнїкова, С. В. Колїсник, О. Ф. Винник, О. В. Колїсник

### Реакційна здатність пропілових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-ілїден)-2-оксіацетил]амінокислот

Дослідження реакційної здатності речовин дозволяє оптимізувати умови їх синтезу і створити математичні моделі зв'язку «структура-біологічна активність», які дають можливість проводити цілеспрямований пошук сполук з заданим високим рівнем біологічної дії.

**Метою** даної роботи стало дослідження реакційної здатності пропілових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-ілїден)-2-оксіацетил]амінокислот.

**Матеріали та методи.** Реакційну здатність пропілових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-ілїден)-2-оксіацетил]амінокислот досліджено в обернених умовах на моделі кислотно-основних рівноваг за методом потенціометричного титрування.

**Результати та їх обговорення.** Одержані константи іонізації 9 пропілових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-ілїден)-2-оксіацетил]амінокислот свідчать, що ці сполуки – слабкі кислоти. Подовження метиленових фрагментів в амінокислотних групах молекул зменшує їх кислотність. На відміну від довжини метиленових фрагментів їх розгалуженість, як і наявність замісників не впливають на кислотність досліджуваних естерів. У рамках принципу лінійності вільних енергій проведено кількісну оцінку впливу довжини метиленового ланцюга в амінокислотному фрагменті молекули пропілових естерів N-[(2-оксоіндолін-3-ілїден)-2-оксіацетил]амінокислот за рівнянням Гаммета.

**Висновки.** Встановлено, що пропілові естери N-[(2-оксоіндолін-3-ілїден)-2-оксіацетил]амінокислот мають функції слабких одноосновних кислот. Подовження поліметиленового ланцюга послаблює їх іонізацію. Визначена низька чутливість реакційного центра до подовження поліметиленового ланцюга.

**Ключові слова:** реакційна здатність; N-[(2-оксоіндолін-3-ілїден)-2-оксіацетил]амінокислоту

Е. Н. Свечникова, С. В. Колесник, А. Ф. Винник, Е. В. Колесник

### Реакционная способность пропиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот

Исследование реакционной способности веществ позволяет оптимизировать условия их синтеза и создавать математические модели связи «структура-биологическая активность», которые дают возможность проводить целенаправленный поиск соединений с заданным высоким уровнем биологического действия.

**Целью** данной работы явилось исследование реакционной способности пропиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот.

**Материалы и методы.** Реакционная способность пропиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот исследована в обратимых условиях на модели кислотно-основных равновесий методом потенциометрического титрования.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные константы ионизации 9 пропиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот свидетельствуют, что эти соединения – слабые кислоты. Увеличение количества метиленовых фрагментов в аминокислотных группах молекул уменьшает их кислотность. В отличие от длины метиленовых фрагментов их разветвленность, как и наличие заместителей не влияют на кислотность исследуемых эфиров. В рамках принципа линейности свободных энергий проведена количественная оценка влияния длины метиленовой цепи в аминокислотном фрагменте молекул пропиловых эфиров N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил] аминокислот по уравнению Гаммета.

**Выводы.** Установлено, что пропиловые эфиры N-[(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиацетил]аминокислот имеют функции слабых одноосновных кислот. Увеличение полиметиленовой цепи ослабляет их ионизацию. Определена низкая чувствительность реакционного центра к увеличению полиметиленовой цепи.

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

The systematic studies of the biological activity of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids and their esters synthesized at the Analytical Chemistry Department of the National University of Pharmacy have revealed that these compounds have a broad range of the pharmacological action [1-4]. The study of their reactivity is of undoubted scientific and practical interest, and therefore, it allows optimizing the conditions of their synthesis and creating mathematical models of the “structure-biological activity” relationship that enable to carry out the targeted search of compounds with a specified high level of the biological action.

The **aim** of this work was to study the reactivity of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids. There are no data concerning the reactivity of these derivatives in the literature.

#### Materials and methods

The reactivity of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids was studied in reversible conditions on the model of acid-base equilibria (Scheme).

Acid-base equilibria were studied by the method of potentiometric titration [5]. The titrant was standard 0.05 M

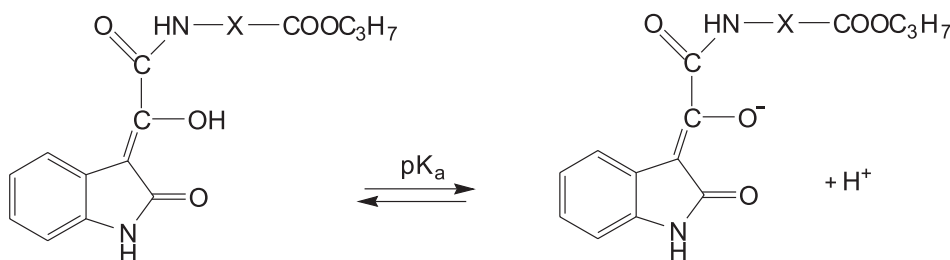
aqueous solution of potassium hydroxide without carbon dioxide. The concentration of the titrated solutions was 0.005 M at the semineutralization point. Potentiometric titration was performed on an EV-74 ionomer with glass (ESP-43-074) indicator electrode. The reference electrode was silver-silver chloride electrode (EVP-1). The experiments were performed in triplicates at 25 °C. The accuracy of the results obtained was assessed by the methods of mathematical statistics of small samples (95 % confidence interval) [6].

The mixed solvent was prepared from the freshly distilled CO<sub>2</sub>-free bidistillate and 1,4-dioxane.

#### Results and discussion

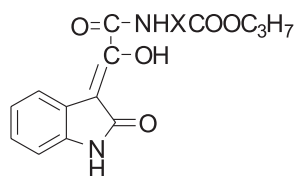
The ionization constants (pK<sub>a</sub>) of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids (I-IX) were determined in the dioxane-water mixed solvent (60 vol. % of 1,4-dioxane) at 25 °C by the method of potentiometric titration. The data obtained are given in Table.

Preliminary experiments showed that the compounds studied were monobasic acids with  $f = 1$ ,  $E = M$  (mathematical analysis of the pH – f(KOH) dependence curves revealed only one point of intersection). Taking into ac-



X = CH<sub>2</sub> (I); (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (II); (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (III); (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (IV); (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (V); CH(CH<sub>3</sub>) (VI); CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (VII); CH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (VIII); CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub> (IX)

The properties of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids with the general formula



Compound	X	pK <sub>a</sub>	ΔpK <sub>a</sub> = pK <sub>a<sub>n+1</sub></sub> - pK <sub>a<sub>n</sub></sub>
I	CH <sub>2</sub>	6.90 ± 0.04	0.02
II	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	6.93 ± 0.05	0.03
III	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	6.95 ± 0.03	0.02
IV	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	6.98 ± 0.03	0.03
V	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	7.01 ± 0.02	0.03
VI	CH(CH <sub>3</sub> )	6.93 ± 0.04	
VII	CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	6.95 ± 0.02	
VIII	CH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	6.93 ± 0.04	
IX	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub>	6.97 ± 0.02	

count the peculiarities of the structure of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids there are grounds for the most probable process of ionization mentioned above.

The data of Table also show that compounds (I-IX) are weak acids. Elongation of the methylene fragments in the amino acid groups of the molecules of propyl esters decreases acidity of these compounds. However, in contrast to the length of the methylene fragments their branching and the presence of the substituents (compounds I, VI, VII, VIII) do not affect acidity of these compounds (within the error of the experiment). It suggests a minor effect of specific solvation on the ionization process unlike their coefficients of distribution in the octanol-water system [7].

It should be noted that for esters (I-V):

$$\Delta pK_a = pK_{a_{n+1}} - pK_{a_n}$$

where: n – is the number of methylene groups of the aliphatic chain (Table) that remains almost constant within the error of the experiment (0.02-0.03). It suggests a linear correlation between their pK<sub>a</sub> and the length of the methylene chain.

For propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids the correlation equation of the

pK<sub>a</sub> – f(n) dependence (where n – is the number of methylene groups\*) has reliable statistical parameters:

$$pK_a = 6.88 + 0.026n \quad (1)$$

$$n = 9; s = 0.002; r = 0.998.$$

\* For compounds VI, VII, VIII; n = 1, IV n = 3.

The resulting equation can be used to predict the acidic properties of other compounds of this isostructural series. However, equation (1) does not describe the electronic effects of substituents. Therefore, in the framework of the principle of linearity of free energies the effect of the length of the methylene chain in the amino acid fragment of the molecule of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids was quantitatively assessed by Hammett equation ( $pK_a = a + \rho\sigma$ ). As the σ-constant of the (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> fragment the value 0.388 was chosen [5] due to the electron-accepting properties of the ester fragment. The σ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> of the fragment was calculated as 0.388. The correlation equation obtained (2) is statistically significant:

$$pK_a = 6.88 + 0.067 \cdot \sigma \quad (2)$$

$$n = 5; s = 0.003; r = 0.998.$$

The positive value of the parameters of equation (2) shows that the increase of the methylene fragment length reduces the acid ionization of these compounds, i.e. the methylene groups act as insulating links in transmitting the effect of the substituents (inductive effect) on the reaction center, as confirmed by the literature [8]. The value of the reaction parameter ρ is low; it indicates an insignificant sensitivity of the reaction center (the enol hydroxyl group) to elongation of the polymethylene chain. The equation (2) can be used in the molecular design of active pharmacophores of the given isostructural series.

#### CONCLUSIONS

1. The reactivity of propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids has been studied using acid-base equilibria. It has been found that they have the functions of weak monobasic acids. The equation of their ionization by the enol hydroxyl has been proposed.

2. The ionization constants of 9 propyl esters of N-[(2-oxoindolin-3-ylidene)-2-oxiacetyl]amino acids have been obtained; it has been proven that elongation of the polymethylene chain weakens ionization.

3. The effect of the methylene chains in the amino acid fragment of the molecule has been quantitatively assessed by Hammett equation, and the low sensitivity of the reaction center to elongation of the polymethylene chain has been identified.

**Conflict of Interests:** authors have no conflict of interests to declare.

#### REFERENCES

- Колісник, С. В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-ω-амінокислот та їх похідних / С. В. Колісник, В. В. Болотов, О. В. Ляшенко // ЖОФХ. – 2009. – Т. 5, № 4 (28). – С. 55–59.
- Ноотропні, антигіпоксичні та церебропротекторні властивості похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти / О. В. Шатілов, С. Ю. Штриголь, С. В. Колісник, В. В. Болотов // Буковинський мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). – С. 118–123.

3. Колісник, С. В. Зв'язок «структура–діуретична активність» у ряду похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот / С. В. Колісник, А. Ю. Маркіна, Т. І. Тюпка // Фармац. часопис. – 2012. – № 2 (22). – С. 25–29.
4. Маркін, П. М. Зв'язок «структура–протизапальна активність» у ряду похідних (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти / П. М. Маркін, С. В. Колісник, Н. М. Кононенко // Вісник фармації. – 2012. – № 1 (69). – С. 70–72.
5. Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964. – 214 с.
6. Львовский, Е. Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е. Н. Львовский. – М. : Высш. шк., 1988. – 125 с.
7. Ліпофільні властивості пропілових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот / С. В. Колісник, О. М. Свечнікова, В. В. Болотов, К. В. Курко // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 5. – С. 97–99.
8. Пальм, В. А. Основы количественной теории органических соединений / В. А. Пальм. – Л. : Химия, 1967. – 356 с.

## REFERENCES

1. Kolisnyk, S. V., Bolotov, V. V., Liashenko, O. V. (2009). Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi himii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry, 5 (4 (28)), 55–59.
2. Shatilov, O. V., Shtrygol, S. Yu., Kolisnyk, S. V., Bolotov, V. V. (2012). Bukovynskii medychnyi visnyk, 16 (3 (63)), 118–123.
3. Kolisnyk, S. V., Markina, A. Yu., Tiupka, T. I. (2012). Farmatsevychnyi chasopys, 2 (22), 25–29.
4. Markin, P. M., Kolisnyk, S. V., Kononenko, N. M., Markin, P. M. (2012). Visnyk farmatsii – News of Pharmacy, 1 (69), 70–72.
5. Albert, A., Serzhent, E. (1964). Konstanty ionizatsii kislot i osnovanii. Moscow: Khimiia, 214.
6. Lvovskii, Ye. N. (1988). Statisticheskie metody postroeniia empiricheskikh formul. Moscow: Vysshaiia shkola, 125.
7. Kolisnyk, S. V., Sviechnikova, O. M., Bolotov, V. V., Kurko, K. V. (2011). Ukrainyskyi medychnyi almanakh – Ukrainian medical almanac, 14 (5), 97–99.
8. Palm, V. A. (1967). Osnovy kolichestvennoi teorii organicheskikh soedinenii. Lvov : Khimiia, 356.

### Information about authors:

Svechnikova O. M., Doctor of Chemistry (Dr. habil.), professor, head of the Chemistry Department, Kharkiv National Pedagogical University named after G. S. Skovoroda

Kolisnyk S. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Analytical Chemistry Department, National University of Pharmacy.

E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

Vinnyk O. F., Candidate of Chemistry (Ph.D.), associate professor of Department of Chemistry, Kharkiv National Pedagogical University named after G. S. Skovoroda

Kolisnyk O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy

### Відомості про авторів:

Свечнікова О. М., д-р хім. наук, професор, завідувач кафедри хімії, Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди

Колісник С. В., д-р фармац. наук, професор кафедри аналітичної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

Вінник О. Ф., канд. хім. наук, доцент кафедри хімії, Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди

Колісник О. В., канд. фармац. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

### Сведения об авторах:

Свечникова Е. Н., д-р хим. наук, профессор, заведующая кафедрой химии, Харьковский национальный педагогический университет имени Г. С. Сковороды

Колесник С. В., д-р фармац. наук, профессор кафедры аналитической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua

Винник А. Ф., канд. хим. наук, доцент кафедры химии, Харьковский национальный педагогический университет имени Г. С. Сковороды

Колесник Е. В., канд. фармац. наук, доцент кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет

Надійшла до редакції 26.03.2017 р.