

РОЗДІЛ V. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

УДК [547.831 : 544.722.123] : 004.45

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОСТІ 4-S-ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ

Генчева В. І., к.б.н., доцент

Запорізький національний університет

За допомогою комп'ютерних програм Chemoffice 8.0 та ACDLABS 11.0 розраховані значення ліпофільності ($\log P$) 4-S-похідних хіноліну. Експериментально визначено $\log P$ у системі н-октанол – вода. Найбільш точні розрахунки коефіцієнтів розподілу $\log P$ отримані за допомогою програми ACDLABS 11.0. З'ясовано, що ліпофільність сполук залежить від природи карбонового ланцюга в 4-му положенні хінолінового циклу та відповідного залишку естерифікованої карбоксильної групи.

Ключові слова: 4-S-похідні хіноліну, коефіцієнт розподілу, ліпофільність.

Генчева В.І. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ 4-S-ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА / Запорожский национальный университет, Украина

С помощью компьютерных программ Chemoffice 8.0 и ACDLABS 11.0 рассчитаны значения липофильности ($\log P$) 4-S-производных хинолина. Экспериментально определен $\log P$ в системе н-октанол – вода. Наиболее точные расчеты коэффициентов распределения $\log P$ получены с помощью программы ACDLABS 11.0. Выяснено, что липофильность соединения зависит от природы карбоновой цепи в 4-м положении хинолинового цикла и соответствующего остатка эстерификованной карбоксильной группы.

Ключевые слова: 4-S-производные хинолина, коэффициент распределения, липофильность.

Gencheva V.I. THE STUDY OF LIPOPHILICITY 4-S-derivatives of QUINOLINE / Zaporizhzhya National University, Ukraine

By of computer programs Chemoffice 8.0 and ACDLABS 11.0 softwares the values of lipophilicity ($\log P$) are expected for connections 4-S-derivatives of quinoline. Experimentally determined $\log P$ in the system n-octanol – water. Most exact sacks of coefficients of distributing of $\log P$ are got the by the program ACDLABS 11.0. It is found that the lipophilicity compounds is dependent on the nature of the carboxylic chain 4-position quinoline cycle and residue esterification carboxyl group.

Key words: 4-S-derivatives of quinoline, distribution coefficient, lipophilicity.

ВСТУП

Центральною проблемою галузі медичної і біоорганічної хімії є зв'язок між хімічною структурою та активністю лікарських препаратів і біологічно активних речовин. В основі кількісного опису цього зв'язку є використання таких характерних фізичних констант речовин, як значення ліпофільності ($\log P$), стеричні константи Тафта, константи Гамета, величини молекулярної рефракції. На цій основі можна конструювати також моделі біологічно активних речовин і передбачити їх фармакологічний ефект [1-5].

На сьогодні накопичено багато відомостей про залежність дії лікарських речовин від їхньої хімічної структури. Враховуючи цю залежність, можна синтезувати і біологічно активні речовини з певними фармакологічними властивостями.

Одним із доступних в експериментальному відношенні методів є визначення ліпофільності. Ліпофільність є фундаментальною властивістю біологічної молекули. Із ростом ліпофільності біологічно активних речовин відбувається їх накопичення в жирових тканинах організму, зменшується розчинність у воді, збільшується швидкість проникнення речовини крізь шкіру і ступінь зв'язування їх з білками плазми [6]. Ця фізична константа може бути розрахована теоретично за допомогою комп'ютерних

програм. Експериментальне значення коефіцієнта ліпофільності найчастіше визначається в стандартній системі: *n*-октанол – вода [3-5].

Співвідношення розчинності речовини в органічному і водному шарах має назву парціального коефіцієнта (*P*), який характеризує спорідненість молекули до ліпідної фази в порівнянні з водною фазою, що є кількісною характеристикою ліпофільності [3, 4]. Практична ж цінність величини парціального коефіцієнта полягає в тому, що він допомагає оцінити «транспортні» характеристики речовини і шляхи, за якими біологічно активна речовина досягає місця дії. Якщо речовина іонізована, то вона не зможе подолати ліпідний шар і створити значну концентрацію в багатих ліпідами тканинах і органах (мозок, нервові клітини). У той же час, високоліпофільні речовини будуть затримуватися в ліпідних шарах клітинних мембран, утворювати так зване «депо» в жировій тканині.

Експериментально Hansch С. з іншими науковцями провів кореляцію між біологічною активністю речовини з константою його розподілу в бінарній системі *n*-октанол – вода [7]. Вибір *n*-октанолу як фази порівняння заснований на тому, що баланс полярних і неполярних фрагментів у молекулі *n*-октанолу найкраще імітує ліпофільні властивості ліпідів і протеїнів у клітинах і тканинах і тварин, і рослин.

Відомо, що величина $\log P$ перебуває в межах від -1 і $+5$, що є оптимальною для речовин, призначених для перорального вживання; якщо величина менша -1 , то речовина погано всмоктуватиметься з кишечника; при $\log P > 5$ – сполука має значну ліпофільність і здатна надовго затримуватися в ліпідних шарах, що також погіршує її абсорбцію [8, 9].

На сьогодні, в області біоорганічної хімії продовжується синтез і пошук нових біологічно активних речовин серед похідних азотовмісних гетероциклічних сполук, а саме похідних хіноліну [10-13].

Метою роботи було теоретичне та експериментальне визначення коефіцієнтів розподілу ($\log P$) в системі *n*-октанол – вода новосинтезованих 4-*S*-похідних хіноліну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом досліджень є 4-*S*-похідні хіноліну, які були синтезовані на кафедрі хімії Запорізького національного університету, за методикою [11], а саме: метиловий естер (2-метил-8-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 1), етиловий естер (2-метил-8-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 2), метиловий естер 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 3), етиловий естер 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 4), метиловий естер *S*-(2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)-*L*-цистеїну (сполука 5), ізопропіловий естер *S*-(2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)-*L*-ацетилцистеїну (сполука 6).

За допомогою програми ChemDraw 8.0 розраховано брутто-формулу.

Визначення температури плавлення було проведено відповідно до вимог державної фармакопеї XI капілярним способом [14].

Чистоту речовин перевірено методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників: хлороформ : метанол (4 : 1), оцтова кислота : вода (1 : 1) на пластинках «Sorbfil». Проявлення хроматограм здійснено за допомогою УФ-променів або парами йоду.

За допомогою комп'ютерних програм ChemDraw 8.0, ACDLabs 11.0 розраховано теоретичне значення ліпофільності ($\log P$, де *P* – коефіцієнт розподілу сполуки між *n*-октанолом (або бутанолом) та водою) для похідних хіноліну, а саме, метилових, етилових, пропілових ефірів відповідних карбонових і похідних карбонових кислот.

Експериментально для вимірювання коефіцієнтів розподілу використовували модифікований метод «струшування» екстракцією речовини з н-октанолом (н-бутанолом) (концентрація $10^{-2} - 10^{-4}$ моль/л) і водою (співвідношення об'ємів октанолу (бутанолу) і води дорівнює 1 : 5) [8, 9]. Систему струшували впродовж години і відстоювали протягом доби при 25 ± 1 °С [8, 9].

Після розшарування відбирали пробу водної фази, центрифугували (3000 об./хв.) для відокремлення дрібних краплин н-октанолу (або бутанолу), відбирали 10 мл водної фази, запобігаючи потраплянню н-октанолу (або бутанолу), змішували із співрозчинником (етанол, хлоридна кислота) та аналізували в одно- або п'ятисантиметрових кюветах на спектрофотометрі СФ-46 в ультрафіолетовому діапазоні ($\lambda = 328$ нм). Калібрування здійснювали для 8-10 концентрацій, які включали діапазон, що вивчався, для екстракційної системи ($10^{-7} - 10^{-4}$ моль/л) [8, 9].

Коефіцієнт розподілу (P) визначали за формулою 1:

$$P = \lg P = \lg \frac{(D_{\delta} - D_{\text{буф}}) \cdot V_{\text{буф}}}{D_{\text{буф}} \cdot V_{\text{окт}}} \quad (1)$$

де: D_{δ} – оптична щільність розчину до розподілу;

$D_{\text{буф}}$ – оптична щільність розчину після розподілу;

$V_{\text{окт}}$ – об'єм октанолу, використаний для екстракції, мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були визначені температура плавлення, вихід продукту (табл. 1). Для перевірки чистоти досліджуваних сполук провели хроматографічний аналіз на пластинках «Sorbfil» у системах: хлороформ : метанол (4 : 1), оцтова кислота : вода (1 : 1) (табл. 1).

Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості 4-S-похідних хіноліну

Сполука	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^{\circ}\text{C}$	Вихід, %	Системи розчинників	
				хлороформ : метанол (4 : 1), $R_f \cdot 100$	оцтова кислота : вода (1 : 1), $R_f \cdot 100$
1	2	3	4	5	6
Сполука 1	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$	108-110	55	60	65
Сполука 2	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$	114-116	58	70	78
Сполука 3	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$	130-132	60	60	54
Сполука 4	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$	88-90	56	90	52
Сполука 5	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	85-87	50	19	29
Сполука 6	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	118-120	60	35	43

Розраховані теоретичні значення показника ліпофільності ($\log P$) за допомогою програмних забезпечень Chemoffice 8.0, ACDLABS 11.0, експериментальні значення ліпофільності в системі н-октанол – вода. Результати досліджень наведені в табл. 2.

За допомогою комп'ютерної програми ChemOffice 8.0 теоретично розраховані значення показника ліпофільності ($\log P$), які коливаються від 1,92 до 3,30 (відповідно для метилового естеру S-(2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну – сполука 5 і етилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти – сполука 4) (табл. 2).

Таблиця 2 – Теоретичні та експериментальні значення logP 4-S-похідних хіноліну

Сполуки	logP (ChemOffice 8.0)	logP (ACDLabs 11.0)	logP (експериментальне значення)
Сполука 1	2,66	2,04 ± 1,10	1,33 ± 0,12
Сполука 2	3,00	2,44 ± 1,10	1,70 ± 0,18
Сполука 3	2,96	2,34 ± 1,12	1,40 ± 0,15
Сполука 4	3,30	2,88 ± 1,12	1,72 ± 0,18
Сполука 5	1,92	1,69 ± 1,15	1,01 ± 0,11
Сполука 6	2,68	2,52 ± 1,18	1,51 ± 0,16

За допомогою комп'ютерної програми ACDLabs 11.0 теоретично розраховані значення показника ліпофільності (logP), які коливаються від 1,69 ± 1,15 до 2,88 ± 1,12 (відповідно для метилового естеру S-(2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну – сполука 5 і етилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти – сполука 4) (табл. 2).

Експериментально розраховані значення показника ліпофільності (logP), які коливаються від 1,01 ± 0,11 до 1,72 ± 0,18 (відповідно для метилового естеру S-(2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну – сполука 5 і етилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти – сполука 4) (табл. 2).

Результати розрахованих теоретичних значень показника ліпофільності (logP) за допомогою ChemOffice 8.0 показали наступну залежність: для метилового естеру (2-метил-8-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 1) (logP = 2,66). Однак для етилового естеру (2-метил-8-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 2) значення показника ліпофільності відповідно збільшується (logP = 3,00) (табл. 2).

Подовження карбонового ланцюга на CH₂-групу впливає на збільшення показника ліпофільності (logP = 2,96) (метильний естер 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти – сполука 3) у порівнянні зі сполукою 1. Аналогічна залежність спостерігається для етилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти – сполука 4 (logP = 3,30).

Наявність NH₂-групи в карбоновому ланцюзі (метильний естер S-(2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну – сполука 5) зменшує значення показника ліпофільності (logP = 1,92) у порівнянні зі сполукою 3.

Наявність ацетильного залишку і наявність ізопропілу (ізопропіловий естер S-(2-метил-8-метоксихінолін-4-іл)-L-ацетилцистеїну – сполука 6) збільшує значення показника ліпофільності (logP = 2,68) у порівнянні зі сполукою 5, однак значення показника ліпофільності logP знаходиться на рівні зі значенням logP сполуки 1 (табл. 2).

Результати розрахованих теоретичних значень показника ліпофільності (logP) за допомогою ACDLabs 11.0 показали аналогічну залежність, як при використанні програми ChemOffice 8.0.

Визначені експериментальні значення показника ліпофільності (logP) у системі н-октанол – вода для ефірів 4-S-похідних хіноліну знаходяться в межах розрахункових теоретичних (табл. 2).

Порівняння теоретичних значень $\log P$ з експериментальними показало, що найбільш близькими до експериментальних були значення, отримані за допомогою комп'ютерної програми ACDLabs 11.0.

Отримані результати дозволять у подальшому вивчити біологічні властивості ефірів 4-S-похідних хіноліну.

ВИСНОВКИ

1. Визначені експериментальні значення показника ліпофільності в системі н-октанол – вода. Встановлено, що ліпофільність сполук залежить від природи карбонового ланцюга в 4-му положенні хінолінового циклу та відповідного залишку естерифікованої карбоксильної групи.
2. Найбільшу розрахункову та експериментальну ліпофільність мають наступні сполуки: етиловий естер (2-метил-8-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 2) – $\log P = 2,44 \pm 1,10$ і $1,70 \pm 0,18$ відповідно; етиловий естер 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 4) – $\log P = 2,88 \pm 1,12$ і $1,72 \pm 0,18$ відповідно.
3. Порівняння експериментальних значень із розрахунковими, за методом Ханча, показало, що значення ліпофільності знаходяться в межах розрахункових. Найбільш точними є розрахунки за допомогою програми ACDLABS 11.0.

ЛІТЕРАТУРА

1. Орлов В.Д. Медицинская химия / Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. – Х: Фолио, 2005. – 461 с.
2. Граник В.Г. Основы медицинской химии / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
3. Мороз А.С. Медична хімія / Мороз А.С., Луцевич Д.Д., Яворська Л.А. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 776 с.
4. Миронович Л.М. Медицинская химия / Л.М. Миронович, А.А. Мордашко. – М.: Каравелла, 2008. – 160 с.
5. Фармацевтична хімія: навч. посіб. / Під ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 164 с.
6. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F.A. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // *Adv Drug Del. Rev.* – 2001. – V. 46. – P. 3-26.
7. Leo A. Partition coefficients and their uses / A. Leo, C. Hansch, D. Elkins // *Chemical reviews.* – 1971. – V. 71. – P. 525-616.
8. Кравченко И.А. Влияние липофильности производных 1,4-бенздиазепина на их фармакодинамику при трансдермальном введении / И.А. Кравченко, Н.В. Овчаренко, И.Н. Кириченко // *Вестник Одесского национального университета.* – Серия: Химия. – 2002. – Вып. 5-6. – С. 155-163.
9. Суйков С.Ю. Коефіцієнти розподілу октанол – вода малорозчинних у воді сполук / С.Ю. Суйков, Л.В. Бондаренко // *Вісник інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка.* – Серія: природничі науки. – 2008. – Вип. 5. – С. 125-130.

10. Бражко О.А. Пошук біологічно активних речовин серед 2- і 4-тіопохідних хіноліну / О.А. Бражко // Вісник Запорізького державного університету. – 2003. – № 1. – С. 120-126.
11. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / О.А. Бражко. – К., 2005. – 43 с.
12. Завгородній М.П. Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / М.П. Завгородній. – К., 2004. – 18 с.
13. Лабенська І.Б. Біологічна активність S-гетерилзаміщених L-ацетилцистеїну / Лабенська І.Б., Омельянчик Л.О., Бражко О.А. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2006. – Вип. XV, Т. 3. – С. 596.
14. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР.– 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

УДК 547.458.88: 547.96 – 035.57

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИСТЕМ ВОДА–ЖЕЛАТИНА–НЕИОННЫЙ ПОЛИСАХАРИД

Лашко Н.П., к.х.н., доцент

Запорожский национальный университет

С помощью метода светорассеяния получены термодинамические характеристики различных типов межмолекулярных взаимодействий в системах вода-желатина-декстран, вода-агрегаты желатин-декстран. Показано, что определяющее значение в термодинамической несовместимости желатин с декстраном играет взаимодействие белка и полисахарида, характеризующееся положительной величиной второго вириального коэффициента A_{BP} . Термодинамическое сродство биополимеров (очень слабое комплексообразование) обеспечивает полную совместимость желатин с декстраном и характеризуется отрицательной величиной второго вириального коэффициента A_{BP} . Подавление комплексообразования приводит к термодинамической несовместимости биополимеров. Основной вклад во взаимодействие желатин с декстраном в этом случае вносит эффект исключенного объема, определяющийся размерами молекул.

Ключевые слова: коллоидно-дисперсная желатина, молекулярно-дисперсная желатина, декстран, метод светорассеяния, вторые вириальные коэффициенты, термодинамическое свойство, термодинамическая несовместимость.

Лашко Н.П. ТЕРМОДИНАМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИСТЕМ ВОДА–ЖЕЛАТИН–НЕІОННИЙ ПОЛІСАХАРИД / Запорізький національний університет, Україна.

За допомогою методу світлорозсіювання одержані термодинамічні характеристики різних типів міжмолекулярних взаємодій у системах вода-желатин-декстран, вода-агрегати желатин-декстран. Показано, що визначальну роль у термодинамічній несумісності желатин із декстраном відіграє взаємодія білка та полісахариду, що характеризується додатним значенням величини другого віриального коефіцієнта A_{BP} . Термодинамічна спорідненість біополімерів (дуже слабе комплексоутворення) забезпечує повну сумісність желатин із декстраном та характеризується від'ємним значенням величини другого віриального коефіцієнта A_{BP} . Пригнічення комплексоутворення призводить до термодинамічної несумісності біополімерів, і основний вклад у взаємодію желатин із декстраном в цьому випадку вносить ефект виключеного об'єму, який визначається розмірами макромолекул.

Ключові слова: колоїдно-дисперсний желатин, молекулярно-дисперсний желатин, декстран, метод світлорозсіювання, другі віриальні коефіцієнти, термодинамічна спорідненість, термодинамічна несумісність.