

РОЗДІЛ 5. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

УДК 547.835:615.015

ЛІПОФІЛЬНІСТЬ S-ПОХІДНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Завгородній М. П., к.б.н., доцент, Бражко О. А., д.б.н., професор,
Омельянчик Л. О., д.фарм.н., професор, Новосад Н.В., к.б.н., доцент,
Генчева В. І., к.б.н., доцент, Петруша Ю. Ю., аспірант

Запорізький національний університет

За допомогою програмних забезпечень ACDLABS 10 та Chemoffice 6.0 розраховані значення ліпофільності S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів. Експериментально визначено $\log P$ у системі н-октанол-вода. Найбільш точні розрахунки коефіцієнтів розподілу $\log P$ отримані за допомогою програми ACDLABS 10. З'ясовано, що ліпофільність сполуки залежить від природи гетероциклу та замісників у 6-му положенні хінолінового циклу.

Ключові слова: S-похідні нітрогеновмісних гетероциклів, ліпофільність, коефіцієнт розподілу.

Завгородний М. П., Бражко О. А., Омельянчик Л. О., Новосад Н.В., Генчева В. І., Петруша Ю. Ю. ЛИПОФИЛЬНОСТЬ S-ПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ / Запорожский национальный университет, Украина

С помощью программных обеспечений ACDLABS 10 и Chemoffice 6.0 рассчитаны значения липофильности S-производных азотсодержащих гетероциклов. Экспериментально определен $\log P$ в системе н-октанол-вода. Наиболее точные расчеты коэффициентов распределения $\log P$ получены с помощью программы ACDLABS 10. Выяснено, что липофильность соединения зависит от природы гетероцикла и заместителей в 6-м положении хинолинового цикла.

Ключевые слова: S-производные азотсодержащих гетероциклов, липофильность, коэффициент распределения.

Zavgorodniy M.P., Brazhko A.A., Omelyanchik L.A., Novosad N.V., Gencheva V.I., Petrusha J.J. LIPOPHILICITY S-DERIVATIVES OF NITROGEN HETEROCYCLES / Zaporizhzhya National University, Ukraine

By ACDLABS 10 and Chemoffice 6.0 softwares the values of lipophilicity are expected for connections - S- derivatives of nitrogen heterocycles. 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 10. It is found out that lipophilicity connections depends on nature of heterocycle and deputies in a 6-m position of quinoline cycle.

Key words: S-derivatives of nitrogen heterocycles, lipofilnist, distribution coefficient

ВСТУП

В основі кількісного опису зв'язку «структура-активність» лежить використання такої фізико-хімічної константи речовини, як значення ліпофільності ($\log P$) [1-5, 7, 8].

Ліпофільність, як один із чинників, що визначає розподіл в організмі молекул біологічно активних речовин (БАР), є важливою характеристикою нерозчинних у воді речовин. Показано, що зростання ліпофільності корелює з підвищенням біологічної активності, зниженням водорозчинності, прискоренням метаболізму і виведенням, підвищенням швидкості проникнення через шкіру, збільшенням міри зв'язування з білками плазми, прискоренням настання піку активності і, у деяких випадках, скороченням тривалості дії [1, 2].

Ліпофільність – прояв спорідненості органічних речовин до жирів, олій – є за суттю синонімом гідрофобності. Величина, що визначається експериментально, також може

бути розрахована за допомогою табличних даних. Експериментальне значення коефіцієнта ліпофільності найчастіше визначається за допомогою стандартної системи н-октанол - вода.

Співвідношення розчинності речовини в органічному і водному шарах має назву парціального коефіцієнта (P). Цей коефіцієнт характеризує спорідненість молекули до ліпідної фази в порівнянні з водною і є кількісною характеристикою ліпофільності [1, 2-4].

Після того, як С. Hansch виявив кореляцію між біологічною активністю речовини і константою його розподілу в системі н-октанол-вода ($P_{o/w}$), значення $\log P_{o/w}$ стали використовувати як параметр ліпофільності. Вибір н-октанолу, як фази порівняння, заснований на тому, що баланс полярних і неполярних фрагментів у молекулі н-октанолу щонайкраще імітує ліпофільні властивості ліпідів і протеїнів у клітинах і тканинах тварин і рослин [2].

Бінарна система н-октанол-вода є зручною моделлю для оцінки ліпофільності багатьох сполук. Так, С. Hansch вибрав н-октанол як стандартний розчинник для виміру $\log P$ завдяки його формальній схожості з ліпідами: довгий алкільний ланцюг і функціональна група, що має як протонодонорні, так і акцепторні властивості [1, 2].

Як відомо, існує тісний взаємозв'язок між ліпофільністю і поєднанням лікарських речовин із білками плазми крові. При цьому зв'язування речовин із білками плазми, як і захват їх тканинами, збільшується із зростанням їх ліпофільності. Зі зростанням ліпофільності біологічно активних речовин відбувається їх накопичення в жирових тканинах організму, зменшується розчинність у воді, зростає швидкість проникнення речовини через шкіру і збільшується міра зв'язування їх із білками плазми крові [5, 6, 8].

Параметри ліпофільності характеризують перенос речовини через межу розділу фаз і використовуються для опису розподілення речовини в ліпідних шарах біомембран, опису зв'язування розчинених речовин із біомакромолекулами та оцінки біодоступності ксенобіотиків [2, 5, 6, 7].

До теперішнього часу накопичено багато відомостей про залежність дії лікарських речовин від їх хімічної структури. Враховуючи цю залежність, можна синтезувати лікарські речовини з певними фармакологічними властивостями. Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських речовин залежить також від їх фізико-хімічних властивостей: ліпофільності, гідрофільності, полярності, ступеня іонізації тощо [2].

Усе викладене вище представляє фізико-хімічні основи поняття ліпофільності. Практична ж цінність величини парціального коефіцієнта полягає в тому, що він допомагає оцінити «транспортні» характеристики речовини, а, отже, і шляхи, за якими БАР досягає місця дії. Так, 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 «депо» в жировій тканині і тому не зможуть швидко досягати мети.

Сьогодні найактивніший пошук нових біологічно активних речовин проводиться серед гетероциклічних сполук [6-8]. Останнім часом з'явилися синтетичні підходи, які дозволили отримати низку нових S-похідних азотовмісних гетероциклів [8]. Метою роботи було теоретичне та експериментальне визначення коефіцієнтів розподілу $\log P$ у системі октанол-вода нових S-похідних азотовмісних гетероциклів і дослідження їх ліпофільності ($\log P_{o/w}$).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом досліджень є S-похідні азотовмісних гетероциклів, які були синтезовані на кафедрі хімії ЗНУ (рис.1). Їх фізико-хімічні властивості представлені в таблиці 1 [6, 7.]

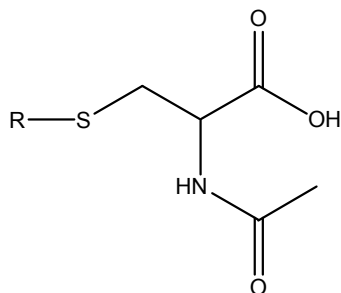


Рис. 1. Загальна будова S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів

Таблиця 1 – S-похідні нітрогеновмісних гетероциклів

№ сполуки	Назва сполуки	Брутто- формула	T _{пл} , °C	R _f хлороформ:метанол (1:1)
1	N-ацетил-S-(піридин-4-іл)-L-цистеїн	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	147-151	56
2	N-ацетил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ O ₃ S	138-141	62
3	N-ацетил-S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	144-146	65
4	N-ацетил-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеїн	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	151-153	69
5	N-ацетил-S-(6-бром-2-метилхінолін-4-іл)цистеїн	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ BrO ₃ S	148-150	72
6	N-ацетил-S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ S	155-157	75
7	N-ацетил-S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл) L-цистеїну	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	158-159	81

Для вимірювання коефіцієнтів розподілу був обраний модифікований метод «струшування» із спектрофотометричним аналізом фаз [5].

Було використано прийом, який дозволяє швидко здійснити калібрування малорозчинної у воді речовини та підвищити точність результату. Він полягає в додаванні до певного об'єму водної фази співрозчинника (соляна кислота, етанол), який збільшує граничну розчинність сполуки і, таким чином, виключає похибки, що можуть з'явитися при калібруванні. При цьому співрозчинник не уводиться в екстракційну систему, а додається до проби рівноважної водної фази [4, 5].

Визначення коефіцієнта розподілу проводили методом «струшування» екстракцією речовини з н-октанолом (концентрація $10^{-2} - 10^{-4}$ моль/л) водою (співвідношення об'ємів води і октанолу дорівнює 5:1) [4,5]. Систему струшували впродовж години і відстоювали протягом доби при $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Після розшарування відбирали пробу водної фази, центрифугували (3000 об/хв) для відокремлення дрібних краплин н-октанолу, відбирали 10 мл водної фази, запобігаючи потраплянню н-октанолу, змішували із співрозчинником (етанол, соляна кислота) та аналізували в одно- або п'ятисантиметрових кюветах на спектрофотометрі СФ-46 в ультрафіолетовому діапазоні. Калібрування здійснювали для 8-10 концентрацій, які включали діапазон, що вивчався для екстракційної системи (10^{-7} - 10^{-4} моль/л). Коефіцієнт розподілу розраховували як тангенс кута нахилу ізотерми $C_{\text{ост}} = f(C_w)$ (7-12 точок) (рис.2) [4].

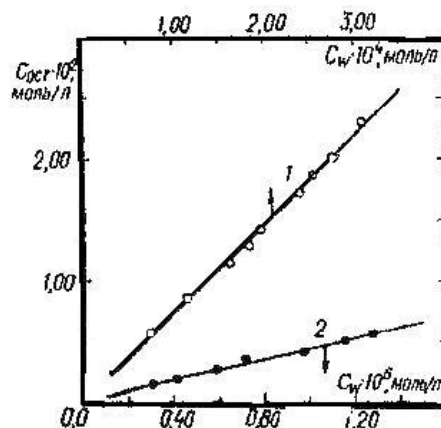


Рис. 2. Калібрувальний графік екстракційної системи

Зазвичай проводять 3-4 вимірювання при близьких концентраціях. У наших дослідях порівняно велика кількість точок ізотерми екстракції викликана необхідністю підтвердження відсутності можливої дисоціації сполуки, а також для збільшення точності результату.

Парціальний коефіцієнт P розраховували за формулою 1:

$$[DRUG]_{\text{вода}} \Leftrightarrow [DRUG]_{\text{октанол}}, P = \frac{[DRUG]_{\text{октанол}}}{[DRUG]_{\text{вода}}} \quad (1)$$

Значення ліпофільності розраховується як логарифм парціального коефіцієнта (формула 2):

$$\text{Log}P_{\text{oct/wat}} = \log\left(\frac{[\text{solute}]_{\text{pc tan ol}}}{[\text{solute}]_{\text{water}}}\right) \quad (2)$$

Експериментальні та теоретичні значення $\log P$ розраховували за допомогою програмних забезпечень ACDLABS.10 та Chemoffice.6.0.

Адекватність адитивних методів розрахунку коефіцієнтів розподілу, найбільш відомий із яких метод С. Hansch, значною мірою залежить від точності та повноти набору експериментальних значень P_{ow} , на яких ця модель побудована. Достовірність розрахункової оцінки P_{ow} для нової сполуки набагато збільшується, якщо в «тренувальному» ряду представлені екстракційні характеристики як мінімум одного члена гомологічного ряду. Зрозумілою є цінність експериментальних значень P_{ow} , особливо для перших представників нових класів сполук.

Величина $\log P$ між -1 і +5 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 утрудняє її абсорбцію [2, 4-6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Розраховані експериментальні та теоретичні значення $\log P$ за допомогою програмних забезпечень ACDLABS 10 та Chemoffice 6.0 представлені в таблиці 2.

Комп'ютерний розрахунок показав, що заміна гетероциклу піридину на хінолін, акридин та тетрагідроакридин для всіх сполук призводить до підвищення ліпофільних властивостей. Введення в 6-те положення хінолінового циклу етоксигрупи або атому бром у також сприяє збільшенню ліпофільності сполук.

Визначені експериментальні значення ліпофільності в системі н-октанол-вода знаходяться в межах розрахункових. Таким чином, ліпофільність сполук дійсно залежить від розміру гетероциклу, його насиченості та замісників.

Таблиця 2 – Експериментальні та теоретичні значення $\log P$ S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів

Сполука	$\log P_{\text{експериментальне}}$	$\log P_{\text{ACDLABS}}$	$\log P_{\text{Chemoffice}}$
Сполука 1	0,14±0,12	0,18±1,49	0,42
Сполука 2	2,12±0,14	1,99±1,49	1,41
Сполука 3	1,56±0,1	1,89±1,53	1,71
Сполука 4	3,21±0,15	2,42 ±1,53	1,93
Сполука 5	3,53±0,13	3,78±1,49	3,22
Сполука 6	3,12±0,16	2,85±1,50	2,30
Сполука 7	3,40±0,15	2,16±0,77	2,78

Так, згідно з даними таблиці 2, за розрахунковими та експериментальними значеннями менш ліпофільною виявилася сполука 1 – N-ацетил-S-(піридин-4-іл)-L-цистеїн. Найбільшу розрахункову та експериментальну ліпофільність мають сполуки – N-ацетил-S-(6-бром-2-метилхінолін-4-іл)цистеїн (сполука 5), N-ацетил-S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн (сполука 6) та N-ацетил-S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл)-L-цистеїну (сполука 7). У даних сполук експериментальні значення ліпофільності підвищуються порівняно із сполукою 1 у 22-25 разів.

Порівняння теоретичних значень $\log P$ з експериментальними показало, що найбільш близькими до експериментальних були значення, отримані за допомогою програми ACDLABS 10.

Таким чином, введення гетероциклу – акридину або тетрагідроакридину та введення замісників у 6-те положення хіноліну призводить до збільшення ліпофільності і дає можливість конструювати більш біодоступні сполуки даного ряду.

Отримані результати дозволять у подальшому вивчити біологічні властивості S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів.

ВИСНОВКИ

1. Розраховано значення ліпофільності S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів за допомогою програмних забезпечень ACDLABS 10 та Chemoffice.6 0.

2. Визначені експериментальні значення ліпофільності в системі н-октанол-вода. Встановлено, що ліпофільність сполуки залежить від природи гетероциклу та замісників у 6-му положенні хінолінового циклу. Найбільшу розрахункову та експериментальну ліпофільність мають сполуки N-ацетил-S-(6-бром-2-метилхінолін-4-іл)цистеїн, N-ацетил-S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн та N-ацетил-S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл) L-цистеїну – $3,78 \pm 1,49$ та $3,53 \pm 0,13$, $2,85 \pm 1,50$ та $3,12 \pm 0,16$, $2,16 \pm 0,77$ та $3,4 \pm 0,15$ відповідно.
3. Порівняння експериментальних значень із розрахунковими, за методом Ханча, показало, що значення ліпофільності лежить у межах розрахункових. Найбільш точними є розрахунки за допомогою програми ACDLABS.10.

ЛІТЕРАТУРА

1. Орлов В.Д. Медицинская химия / Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В.. – Харьков: «Фолио». – 2005. – С. 18-31; 403-431.
2. Мороз А.С. Медична хімія / Мороз А.С., Луцевич Д.Д., Яворська Л.А.. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. – Вип.2. – 776 с.
3. Фармацевтична хімія: навчальний посібник / Під редакцією П. О. Безуглого. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. – 164 с.
4. Кравченко И.А. Влияние липофильности производных 1,4-бенздиазепина на их фармакодинамику при трансдермальном введении / Кравченко И.А., Овчаренко Н.В., Кириченко И.Н. // Вестник Одесского национального университета. Серия: Химия: зб. научных работ. – 2002. – Вып. 5-6. – С. 175-163.
5. 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: зб. наукових пр. – 2008. – Вип. 5. – С. 125-130.
6. Біологічна активність нових S-гетерилзаміщених ацетилцистеїну / [Лабенська І.Б., Омелянчик Л.О., Гаврюшенко Н.В. та ін..] // Вісник Запорізького національного університету. Серія: Біологічні науки. – 2005. – №. 1. – С. 113–119.
7. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. ... доктора біол. наук: 02.00.10 / Бражко Олександр Анатолійович. – К., 2005. – 456 с.
8. Бражко О.А. Пошук біологічно активних речовин серед 2– і 4–тіопохідних хіноліну / О.А. Бражко // Вісник Запорізького державного університету. Серія: фізико-математичні науки, біологічні науки. – 2003. – № 1. – С. 120 – 126.

УДК 54.08:[664.41:637.334.7]

ГАЛЬВАНОМЕТРИЧНИЙ ЕКСПРЕС-МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ЗАСОЛЕНOSTІ ТВЕРДИХ СИРІВ

Лашко Н. П., к.х.н., доцент, Чаусовський Г. О., к.т.н., доцент, Денисюк К. О., студент

Запорізький національний університет

Теоретично обґрунтована та експериментально підтверджена доцільність використання розробленого гальванометричного індикатора для експрес-методу визначення вмісту солі в сирах. Шляхом порівняння встановлено, що вихідний електричний сигнал