

В.А. Вараўка, С.А. Галуц
ЗАЛЕЖНАСЦЬ РАСТВАРАЛЬНАСЦІ ОКСА-ЗЛУЧЭННЯЎ
АД ЗДОЛЬНАСЦІ РЭЧЫВАЎ ДА ЎТВАРЭННЯ ГІДРАТАЎ

Навуковы кіраўнік: канд. хім. навук, дац. Т.Т. Лахвіч
Кафедра біяарганічнай хіміі
Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, г. Мінск

V.A. Voravko, S.A. Galuts
DEPENDENCE OF THE SOLUBILITY OF OXO COMPOUNDS
ON THEIR ABILITY TO FORM HYDRATES

Tutor: PhD in Chemistry, associate professor T.T. Lakhvich
Department of Bioorganic Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Рэзюмэ. Даследавана магчымасць уплыву ўтварэння гідратаў окса-злучэннямі на іх растваральнасць у вадзе і, як следства, на біядаступнасць лекавых сродкаў, якія змяшчаюць окса-групу. Былі даследаваны тэрмадынамічныя параметры оксазлучэнняў і іх гідратаў на прыкладзе пяцічленных і шасцічленных цыклаў, а таксама іх біцыклічных аналагаў.

Ключавыя словы: біядаступнасць, вадародныя сувязі, гідраты, гідрафільнасць, окса-злучэнні.

Resume. The possible influence of oxo compounds of hydrates formation on the solubility in water has been verified in view of the bioavailability of pharmaceutical drugs containing oxo group. The thermodynamic parameters of oxo compounds and their hydrates were studied on the example of five-membered and six-membered cycles, as well as on example of their bicyclic analogues.

Keywords: bioavailability, hydrogen bonds, hydrates, hydrophilicity, oxo compounds.

Актуальнасць. Наяўнасць кетоннай ці альдэгіднай групы ў структуры окса-злучэнняў уплывае на шэраг фізіка-хімічных уласцівасцяў. Так, увядзенне ў структуру рэчыва окса-групы падвышае гідрафільнасць; пры гэтым, у адрозненне ад аміна- і гідраксільнай груп, ліпафільнасць не змяняецца. Гэтыя асаблівасці трэба ўлічваць падчас пошуку новых біялагічна актыўных злучэнняў (окса-група здольная забяспечыць дадатковыя ўзаемадзеянні малай малекулы з лекавай мішэнню), маючы на ўвазе неабходнасць выкарастыння біядаступных формаў (гідрафільнасць/ліпафільнасць у значнай ступені ўплываюць на біядаступнасць, якая таксама залежыць ад спосабу ўвядзення лекавага сродку і метабалізму). Традыцыйна, падвышэнне гідрафільнасці за кошт окса-групы тлумачыцца ўтварэннем міжмалекулярных вадародных сувязяў паміж малекуламі рэчыва і вады з удзелам двух электронных пар карбанільнай групы. Але такое тлумачэнне супярэчыць дадзеным аб практычна аднолькавым уплыве окса- і гідраксільнай груп на гідрафільнасць; пры гэтым гідраксільная група мае моцна палярызаваную сувязь О-Н, якая з'яўляецца донарам пратона. Іншым цікавым фактам, які не тлумачыць згаданы падыход, з'яўляецца высокая парцыяльная ліпафільнасць окса-групы. У дадзенай працы для пацверджання новай гіпотэзы прыроды гідрафільнасці/ліпафільнасці окса-групы мы правялі параўнальны аналіз шэрагу фізіка-хімічных характарыстык окса-злучэнняў у эксперыменце *in silico*, а таксама

пры аналізе баз дадзеных. Гэта дае магчымасць планаваць мадыфікацыю біялагічна актыўных злучэнняў у біядаступныя формы і, адпаведна, даследаванне з'яўляецца актуальным і практычна значным.

Мэта: выяўленне залежнасці паміж хімічнай будовай окса-злучэнняў і іх здольнасцю растварацца ў вадзе ў кантэксте праверкі гіпотэзы аб фарміраванні з окса-злучэнняў гідратаў.

Задачы:

1. Правесці аналіз дадзеных літаратуры па растваральнасці окса-злучэнняў і параўнаць іх з дадзенымі для аналагаў з гідраксільнымі групамі;

2. Даследаваць і параўнаць стабільнасць гідратаў для пяцічленных і шасцічленных цыклаў розных злучэнняў;

3. Прасачыць залежнасць паміж растваральнасцю рэчываў і стабільнасцю іх гідратаў.

Матэрыял і метады. Дызайн структур і разлік параметраў окса-злучэнняў і іх гідратаў *in silico* зроблены з дапамогай рэсурсу ChemOffice.

Вынікі і іх абмеркаванне. Растваральнасць цыклагексанону і цыклагексанолу ад 10°C да 25°C спачатку змяняеца, што можна патлумачыць разбурэннем вадародных сувязей. Пры далейшым падвышэнні тэмпературы растваральнасць павялічваецца за кошт больш моцнага ўплыву ваганняў кавалентных сувязяў малекул. Растваральнасць цыклагексанону значна вышэйшая за растваральнасць цыклагексанолу пры тэмпературы да 25 градусаў і крыху вышэйшая пры тэмпературы 30 °C. Растваральнасць цыклапентанону амаль у 13 разоў ніжэйшая, чым цыклапентанола (табліца 1) [1, 3].

Табл.1. Растваральнасць (мг/л) цыклічных окса- і гідрокси-злучэнняў без замяшчальнікаў

Т, °С	Цыклагексанон	Цыклагексанол	Цыклапентанон	Цыклапентанол
10	150.00	42.00		
20	50.00-100.00	36.00		
25	25.00		9.18	130.00
30	50.00	43.00		

Звяртае ўвагу большая растваральнасць цыклагексанону ў параўнанні як з цыклапентанонам (супярэчыць канцэпцыі ўплыву большага вугляроднага ланцуга), так і з цыклагексанонам (супярэчыць канцэпцыі большай здольнасці гіраксільнай групы да ўтварэння вадародных сувязяў). Намі прапанавана гіпотэза, згодна з якой больш высокая растваральнасць цыклагексанону ў параўнанні з цыклагексанолам сувязана з утварэннем гідрату, які ўтрымлівае дзве гідраксільныя групы. Пры гэтым

цыклапентанон менш схільны да ўтварэння гідратаў за кошт меншай выгаднасці адпаведнай канфармацыі.

Для пераверкі гіпотэзы намі былі прааналізаваны *in silico* патэнцыйныя энергіі мона- і біцыклічных окса-злучэнняў іх гідратаў, а таксама адпаведных цыклаалканолаў.

Малекулы даследуемы злучэнняў маюць падобную будову, што дазваляе карэляваць іх стабільнасць з параметрамі энэргіі. Чым ніжэйшая патэнцыйная энергія, тым вышэйшая стабільнасць злучэння. Пры большай стабільнасці адпаведнага гідрату можна прадказаць яго больш значную ролю ва ўтварэнні вадародных сувязяў з малекуламі вады, а значыць, і большую растваральнасць.

Гідрат цыклагексанону мае ніжэйшае значэнне энергіі (7,5724 ккал/моль) за гідрат цыклапентанону (12,3785 ккал/моль). З гэтага вынікае, што стабільнасць гідрату цыклагексанону вышэйшая за стабільнасць гідрату цыклапентанону. З улікам большай здольнасці гідратаў да ўтварэння вадародных сувязяў большая стабільнасць гідрату цыклагексанону можа тлумачыць яго лепшую растваральнасць у вадзе (табліца 2) [2].

Табл. 2. Патэнцыйная энергія малекул, уключаючы гідраты

Рэчыва	Патэнцыйная энергія, ккал/моль	Рэчыва	Патэнцыйная энергія, ккал/моль
Цыклагексанон	6,4138	Цыклапентанон	7,6739
Гідрат цыклагексанону	7,5724	Гідрат цыклапентанону	12,3785
Цыклагексанол	8,2936	Цыклапентанол	12,7810
Ментон	12,1515	Карвон	5,3099
Гідрат ментону	14,6895	Гідрат карвону	4,6941
Ментол	12,8000		
Камфара	29,2007		
Гідрат камфары	34,0591		
Барнэол	32,2820		

Высновы: для монафункцыянальных окса-вытворных выяўлена больш высокая растваральнасць для цыклагексанону, яго аналагаў і іх замешчаных вытворных (у прыватнасці, біялагічна актыўных прыродных злучэнняў мона-і біцыклічнага шэрагу) у параўнанні з ацыклічнымі злучэннямі.

Намі прапанавана мадэль, паводле якой больш высокая растваральнасць карэлюе з магчымасцю фарміравання гідратаў.

Больш высокая растваральнасць цыклагексанону ў параўнанні з ацыклічнымі аналагамі і цыклапентанонам тлумачыцца больш выгднымі тэрмадынамічнымі параметрамі для цыклагексан-1,1-дыёлу.

Больш высокая растваральнасць многіх прыродных тэрпеноідаў шэрагу цыклагексанона і яго біцыклічных аналагаў (напрыклад, ментону і камфары) у параўнанні з ацыклічнымі і тымі, якія змяшчаюць пяцічленны цыкл, окса-вытворнымі (напрыклад, туёну, тагетону і інш.) тлумачыцца аналагічна.

Літаратура

1. Data base of aqueous solubility for organic non-electrolytes / Dannenfelser, R. M., & Yalkowsky, S. H. / *Science of the Total Environment*, 1991. – С. 120-123.
2. National Toxicology Program Chemical Repository Database / National Toxicology Program, Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). / Research Triangle Park, North Carolina, 1992. – С. 95-97.
3. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals Edited / by Maryadele J. O'Neil, Patricia E. Heckelman, Cherie B. Koch, and Kristin J. Roman. Merck, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken - NJ, USA, 2006. – С.447-456.