

17. *Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial* / S. Kinlay, J. Beltrame, H. Hikiti [et al.]. — *Lancet*. — 2002. — N 359. — P. 1108–1113.

18. *Elman G. L. Tissue sulphhydryl groups* / G. L. Elman // *Arch. Biochem.* — 1959. — N 82. — P. 70–77.

19. *Habig H. Glutathione S-transferases* / H. Habig, J. Pabst, B. Jaco-

by // *J. Biol. chemistry*. — 1974. — Vol. 249, N 22. — P. 7130–7139.

20. *Pinto R. E. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates* / R. E. Pinto, V. Bartley // *Biochem. J.* — 1969. — Vol. 112. — P. 109–115.

21. *Perevozkina M. G. Synergism of sulfur-containing phenol (SO-4) with mexidol, A-tocopherol and phospholipids* / M. G. Perevozkina // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 2006. — Vol. 40, N 8. — P. 441–447.

22. *Watt B. E. Chlorophenozyl herbicides — mechanisms of toxicity* / B. E. Watt, S. M. Bradberry, J. A. Vale // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1999. — Vol. 37, N 3. — P. 357–358.

УДК 615.1:546.284'161-32

В. О. Гельмбольдт<sup>1</sup>, Л. В. Короєва<sup>2</sup>

## РОЗЧИННІСТЬ У ВОДІ «ОНІЄВИХ» ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ КАТІОНАМИ — ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКАРІЄСНИХ І БІОЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет,

<sup>2</sup>Фізико-хімічний інститут захисту  
навколишнього середовища й людини МОН і НАН України, Одеса

### Вступ

«Онієві» гексафторосилкати  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ , звичайно синтезовані шляхом взаємодії органічних основ L із кремнефтороводневою кислотою (КФК), мають різноманітні сфери практичного застосування, у тому числі як антикарієсні добавки у складі засобів гігієни порожнини рота і біоцидних препаратів — гербіцидів, фунгіцидів, антимікотиків [1]. До останніх, зокрема, належить гексафторосилкат 8-оксихіноліна, представлений на фармацевтичному ринку препаратом “Antimicoticum” (виробник — фірма “Pharma Stulln Gmb”, Німеччина). Однією з найважливіших характеристик лікарських препаратів є їхня розчинність у воді [2]. Як відомо, будь-яка загальна теорія розчинності хімічних сполук досі не створена, і на практиці для передбачення розчинності лікарських препаратів звичайно використовують розрахункові методи [3; 4]. У свою чергу, оцінка розчинності може бути здійснена за допомогою

різних емпіричних закономірностей, що пов'язують значення розчинності з будовою та фізико-хімічними характеристиками речовин (молекулярною масою, гідрофільно-ліпофільним балансом, числом Н-донорів/Н-акцепторів та ін.) [5]. Було показано [6–8], що розчинність гексафторосилкатів з гетероциклічними «онієвими» катіонами корелює з характеристиками міжіонних Н-зв'язків у структурах відповідних солей.

**Метою** даної роботи є вивчення розчинності у воді деяких гексафторосилкатів з гетероциклічними катіонами ароматичного характеру, структурно близькими до вивчених раніше [6–8], а також спроба порівняльного аналізу отриманих даних щодо розчинності в контексті особливостей будови зазначених «онієвих» сполук.

### Матеріали та методи дослідження

«Онієві» гексафторосилкати отримували шляхом взаємодії метанольного розчину L

(L = 2,6-диметилпіридин, 2,6-діоксиметилпіридин, 2-бром-6-метилпіридин, бензimidазол (БІА), 2-амінобензimidазол (АБІА), 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазол (АМТД), 2,2', 4,4'-дипіридил (2,2', 4,4'-Dipy відповідно)) з 45%-м розчином КФК (мольне співвідношення L : КФК = 1:3). Подальше мимовільне випаровування реакційних розчинів при кімнатній температурі приводило до кристалізації безбарвних продуктів взаємодії, що мають, судячи з даних елементного аналізу, склад  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ , за винятком сполук 2-бром-6-метилпіридину та 2,2', 4,4'-Dipy складу  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  і  $(\text{LH}_2)\text{SiF}_6$  відповідно. Спроба здійснити реакцію КФК із 2-хлорпіридином — найбільш низькоосновним ( $pK_a = 0,61$ ) у ряді вивчених гетероциклів — не привела до виділення гексафторосилкату. Ізотермічні умови експериментів з визначення розчинності «онієвих» гексафторосилкатів у воді ( $t = (25,0 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ ) забезпечували за допомогою ультратермостата U15. Для контролю розчин-



ності використали результати аналізу на азот за К'ельдалем насичених розчинів солей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як ми вже відзначали, в [6–8] була продемонстрована антибатна кореляція між величинами розчинності гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами та значеннями параметра  $h$ :

$$h = n/d(D\cdots A)_{\text{порівн.}}$$

де  $n$  — число коротких міжіонних контактів ( $D\cdots A \leq 3,2 \text{ \AA}$ );  $d(D\cdots A)_{\text{порівн.}}$  — середня відстань донор-акцептор у структурі комплексу.

Значення  $h$ , що відображають ступінь міжіонних Н-взаємодій в «онієвих» солях, розраховуються з даних рентгеноструктурного аналізу (РСА). Очевидно, що за відсутності структурних даних у першому наближенні оцінити взаємозв'язок між ефектами міжіонних Н-зв'язків і розчинністю «онієвих» гексафторосилікатів можна, використовуючи число потенційних Н-донорів ( $N_H$ ) у складі катіонів. Це впливає із численних даних РСА ([6–8] і цитовані в них джерела), що вказують на участь у Н-зв'язуванні, як правило, усіх або більшості з можливих Н-донорних центрів катіона. Тим же часом число потенційних Н-акцепторів у солях  $(LH)_2SiF_6$  (атомів фтору в аніоні  $SiF_6^{2-}$ ) є постійною величиною, яку можна не брати до уваги. Використання чисел  $N_H$  як міри ефекту Н-зв'язування — досить грубе наближення, тому що, на відміну від параметра  $h$ , при цьому не враховуються міцнісні характеристики Н-зв'язків. На нашу думку, таке врахування опосередковано може бути зроблено у формі параметра  $h'$ :

$$h' = N_H/pK_a L,$$

де  $pK_a L$  — константа основності ліганду  $L$  у складі від-

повідного «онієвого» катіона.

Відзначимо, що параметр  $h'$  деякою мірою зберігає зміст  $h$ : значення  $n$  (число Н-зв'язків) і  $N_H$  змінюються симбатно, як і  $d(D\cdots A)_{\text{порівн.}}$  і  $pK_a L$  (ріст  $pK_a L$  супроводжується зменшенням Н-донорної здатності катіонів і, як наслідок, збільшенням відстаней  $D\cdots A$ ).

У табл. 1 наведені певні значення розчинності ( $C$ , мол. %) «онієвих» гексафторосилікатів з N-вмісними шести- і п'ятичленними гетероциклічними катіонами, визначені в даній роботі та запозичені з публікацій [6–8], а також величини  $N_H$ ,  $h$  і  $h'$ . При виборі числа  $N_H$  для сполуки  $[2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  приймали, що гідратна молекула води може бути потенційним донором двох Н-зв'язків.

Із даних табл. 1 випливає, що, по-перше, у цілому спостерігається очікувана симбатна

кореляція між величинами  $h$  і  $h'$ . По-друге, збільшення  $h'$  супроводжується прогнозованою тенденцією до зменшення значень розчинності відповідних гексафторосилікатів (рис. 1), що, однак, має винятки. Зокрема, у спостережувану кореляцію не укладається аномально низька розчинність соли  $[4,4'\text{-DipyH}_2]_2\text{SiF}_6$  (0,36 мол. %) у порівнянні з відповідним значенням для комплексу ізомерного катіона  $[2,2'\text{-Dipy}_2]_2\text{SiF}_6$  (10,58 мол. %), що може бути пов'язане з неврахованими у використовуваному підході структурними факторами. Помітне зменшення розчинності при переході від  $[(\text{CH}_3)_n\text{C}_5\text{H}_{5-n}\text{NH}]_2\text{SiF}_6$  ( $n = 0\text{--}2$ ) до гідрату  $[2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  узгоджується з відзначеним раніше [9] на прикладі гексафторосилікатів ариламонію ефектом зменшення гідрофільності гідратних форм «онієвих» солей: останнє зумов-

Таблиця 1

Розчинність гексафторосилікатів гетероциклічних катіонів у воді та значення  $N_H$ ,  $h$  і  $h'$

Сполука	C, мол. %, 25 °C	$N_H$	$h$	$h'$	Джерело літератури
$[\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	19,60	2	—	0,38	[5]
$[2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	11,60	2	0,71	0,34	[5]
$[2,6\text{-(CH}_3)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	9,90	2	0,72	0,30	
$[2,2'\text{-DipyH}_2]_2\text{SiF}_6$	10,58	2	—	0,45	
$[4,4'\text{-DipyH}_2]_2\text{SiF}_6$	0,36	2	—	0,42	
$[2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,01	4	—	—*	
$[2,6\text{-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	2,52	4	—	0,84	
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	5,33	4	0,76	0,75	[5]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	3,33	4	1,09	0,82	[5]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,80	4	1,08	0,83	[5]
$[\text{БІАН}]_2\text{SiF}_6$	1,53	4	—	0,74	
$[2\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	5,60	6	1,38	0,88	[5]
$[3\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	1,86	6	—	0,99	[5]
$[2\text{-C}_2\text{H}_5\text{-4-H}_2\text{N(S)CC}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,10	6	—	1,34	[6]
$[2,5\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,07	6	—	2,82	
$[2,6\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,02	6	—	2,41	[6]
$[\text{АБІАН}]_2\text{SiF}_6$	0,23	8	—	1,11	
$[\text{АМТД}]_2\text{SiF}_6$	0,01	8	—	1,15	
$[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,06	10	2,35	1,54	[5]
$[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]_2\text{SiF}_6$	0,28	12	1,78	2,71	[7]

Примітка.  $[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]^+$  — 3,5-діаміно-1,2,4-триазолій-катіон; \* —  $pK_a$  для  $2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$  не визначена.



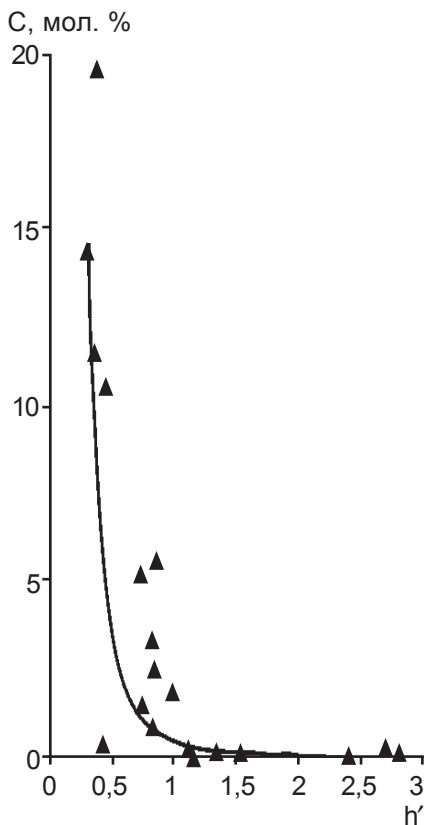


Рис. 1. Взаємозв'язок значень розчинності  $C$  та параметра  $h'$

лено включенням молекул води як Н-донорів/Н-акцепторів у системи Н-зв'язків, що забезпечують стабілізацію комплексів. Відзначимо також, що отримані дані щодо розчинності «онієвих» гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами  $\epsilon$ , з деякими засте-

реженнями, ілюстрацією так званого «правила 5» Ліпінського [5], яке пророкує низьку розчинність і абсорбцію сполук, у структурі яких число Н-донорів  $N_H > 5$ .

Таким чином, синтезований ряд «онієвих» гексафторосилікатів з N-вмісними гетероциклічними катіонами — потенційних кандидатів у антикарієсні та біоцидні препарати, для яких визначені показники розчинності у воді. Як характеристику, що може бути використана для порівняльного аналізу розчинності у вивченому ряді сполук, запропоновано застосовувати параметр  $h'$ , який не містить експериментальних структурних даних і враховує Н-донорні властивості «онієвих» катіонів. Виявлена кореляція «будова катіона — розчинність» — це зручний інструмент для якісної оцінки та прогнозу розчинності в рядах гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гельмбольдт В. О. Возможности практического применения «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт, А. А. Эннан // Экотехнологии и ресурсосбережение. — 2007. — № 5. — С. 33–39.
2. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004.

3. Delaney J. S. Predicting aqueous solubility from structure / J. S. Delaney // Drug. Discov. Today. — 2005. — Vol. 10. — P. 289–295.

4. Johnson S. R. Recent Progress in the Computational Prediction of Aqueous Solubility and Absorption / S. R. Johnson, W. Zheng // The AAPS Journal. — 2006. — Vol. 8. — P. E27–E40.

5. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug Del. Rev. — 2001. — Vol. 46. — P. 3–26.

6. Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V. O. Gelmboldt, M. S. Fonari, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2009. — Vol. 130, N 4. — P. 428–433.

7. Гельмбольдт В. О. Перспективы создания фармацевтических препаратов на основе соединений кремнефтороводородной кислоты: взаимосвязь строения и растворимости / В. О. Гельмбольдт // Одесский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 10–12.

8. Synthesis, crystal structure, IR-spectral data and some properties of 3,5-diamino-1,2,4-triazolium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate / E. A. Goreschnik, V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin // J. Fluorine Chem. — 2011. — V. 132, N 2. — P. 138–142.

9. Гельмбольдт В. О. Эффекты водородных связей и растворимость «ониевых» гексафторосиликатов / В. О. Гельмбольдт // Журнал неорганической химии. — 2012 (в печати).

УДК 577.13:122.5

Л. М. Карпов<sup>1</sup>, В. Є. Кузьмін<sup>2</sup>, В. Ю. Анісімов<sup>3</sup>

## КАРНОЗИН ЯК ПОТЕНЦІЙНА ОСНОВА ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

<sup>2</sup>Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса,

<sup>3</sup>Одеський національний медичний університет

Відкриття й встановлення структури L-карнозину ( $\beta$ -аланіл-L-гістидин) Гулевичем і вивчення його біологічної функції показали, що карнозин і споріднені до нього гістидинвмісні дипептиди — природні гідро-

фільні антиоксиданти, які захищають легкозбудливі тканини людини й тварин від окисного стресу [1]. Зокрема, карнозин здатний нейтралізувати токсичну дію важких металів, значно знижувати надлишко-

вий рівень активних форм кисню, зв'язувати протони і тим самим запобігати окисному стресу або зменшувати його наслідки [2]. Крім того, ці дипептиди можуть бути нейротрансмітерами, модуляторам-

