

1. Дыкман Л. А., Богатырев В. А. // Биохимия. 1997. Т. 62. Вып. 4. С. 411.
2. Faulk W., Taylor G. Immunochemistry. 1971. Vol. 8. P. 411.
3. Nanoparticles / Ed. by Gunter Schmid. Wiley-VCH. 2004. P. 434.
4. Загоскина Т. Ю., Калиновский А. И., Марков Е. Ю. и др. // Клиническая диагностика. 2002. № 6. С. 38.
5. Boren C. F., Hufman D. R. Adsorption and Scattering of Light by small Particles. New York, 1993. P. 342.
6. Brada D., Roth J. Analytical Biochemistry. 1984. Vol. 142. P. 79.
7. Богатырев В. А., Дыкман Л. А., Матора Л. Ю. и др. // Микробиология. 1991. Т. 60. Вып. 3. С. 524.
8. Lazarchik V. A., Vrublevskaya O. N., Vorobyova T. N. // Physics, chemistry and application of nanostructures. 2005. P. 390.
9. Frens G. // Nature Phys. Sci. 1973. Vol. 211. № 105. P. 20.
10. Хлебцов Н. Г., Богатырев В. А., Дыкман Л. А. и др. // Коллоид. журн. 1995. Т. 57. № 3. С. 412.

Поступила в редакцию 12.06.12.

*Анна Михайловна Мальтанова* – аспирант кафедры неорганической химии. Научный руководитель – Т. Н. Воробьева.

*Анна Эдуардовна Пыж* – младший научный сотрудник РНПЦ МиМ.

*Татьяна Сергеевна Ермакова* – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник РНПЦ МиМ.

*Ольга Николаевна Врублевская* – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии.

*Татьяна Николаевна Воробьева* – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической химии.

УДК 553.554.6:547.796.1

*К. А. АНДРОНЧИК, В. А. НАЗАРОВ, В. В. ЕГОРОВ, С. В. ВОЙТЕХОВИЧ, Ю. В. ГРИГОРЬЕВ*

## ОЦЕНКА ЛИПОФИЛЬНОСТИ ТЕТРАЗОЛА И ЕГО 5-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ С ПОМОЩЬЮ ИОНСЕЛЕКТИВНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ

The express method of lipophilicity estimation based on the determination of the selectivity coefficients of ion-selective electrodes with the plasticized polymeric membranes that contains quaternary ammonium salt as an anion-exchanger for 5-monosubstituted tetrazole anions is offered. The effect of the plasticizers nature on the electrode selectivity for tetrazolate anions relative to some inorganic anions is investigated. The influence of the substituent electron effect on the lipophilicity of substituted tetrazoles is determined.

Липофильность субстанции – одна из важнейших характеристик, принимаемая во внимание при разработке нового лекарственного препарата, в известной мере определяющая его биодоступность. Существует множество критериев для оценки липофильности соединения, однако наиболее распространенным из них является величина константы распределения вещества между водой и *n*-октанолом [1]. Экстракционно-фотометрический способ определения константы распределения довольно трудоемок и не всегда точен (в случае высокогидрофобных веществ), поэтому получили распространение потенциометрический, вольтамперометрический и хроматографический методы определения данной величины [2]. Кроме того, существуют различные расчетные алгоритмы, позволяющие оценить (с некоторой погрешностью) величины констант распределения априори [3].

Несмотря на широкую распространенность метода оценки липофильности вещества по величине константы распределения его из воды в *n*-октанол, данный метод обладает рядом недостатков, в частности, он не учитывает влияние водородных связей на липофильность соединения, так как сольватационные свойства октаноло и воды в отношении таких веществ изменяются симбатно [4]. Было обнаружено [5], что для веществ, являющихся при биологических значениях рН анионами (и, следовательно, проявляющих склонность к образованию водородных связей), предсказание биодоступности на основании значения константы распределения их из воды в *n*-октанол часто оказывается недостоверным.

В рамках настоящей работы нами предложен экспрессный метод оценки липофильности анионов 5-монозамещенных тетразолов  $\text{RCN}_4^-$  (рис. 1), основанный на измерении коэффициентов селективности ионселективных электродов с пластифицированными полимерными мембранами, содержащими высшую четвертичную аммониевую соль в качестве анионообменника. Кроме того, исследовано влияние природы пластификатора на селективность электродов к тетразолатам относительно некоторых неорганических анионов. Выбор 5-монозамещенных тетразолов  $\text{RCN}_4\text{H}$  в качестве объектов исследования обусловлен спецификой данных соединений, которые являются биоизостерическими аналогами карбоновых кислот и обладают большей метаболической устойчивостью и зачастую меньшей токсичностью по сравнению с карбоновыми кислотами, что используется при разработке новых эффективных лекарственных средств [6]. В то же время, несмотря на то, что тетразолы уже нашли применение в медицинской практике, сведения об их липофильности весьма ограничены.

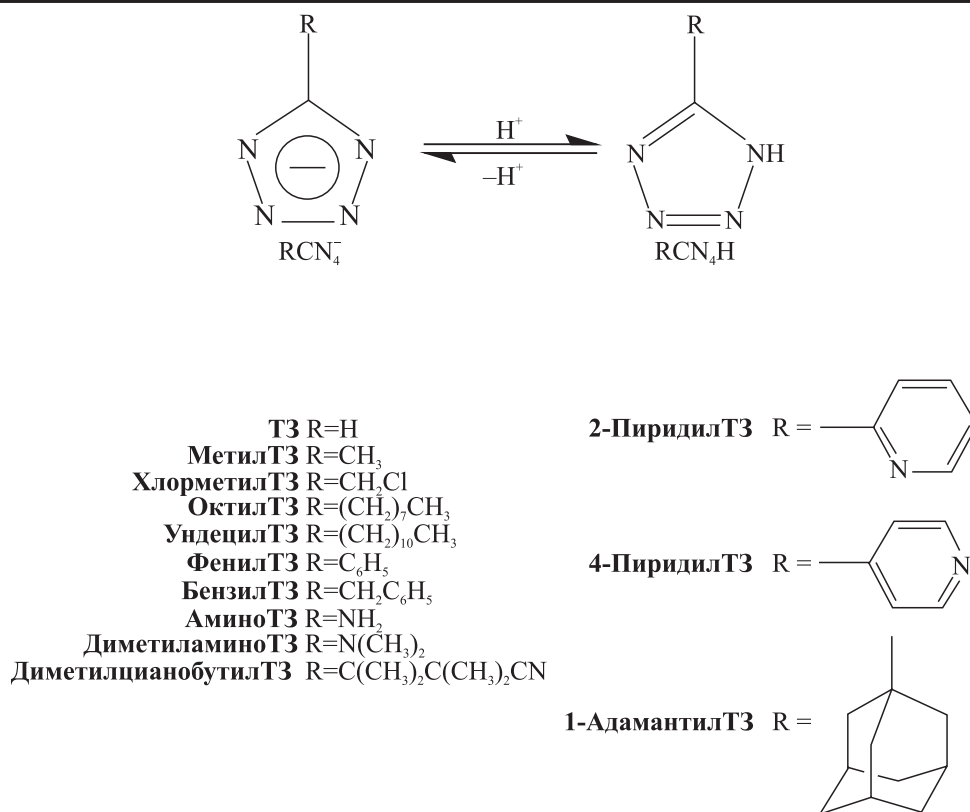


Рис. 1. Структурные формулы и условные обозначения 5-монозамещенных тетразолов и соответствующих тетразолат-анионов

### Экспериментальная часть

Для приготовления мембран использовали следующие реагенты производства Sigma-Aldrich: поливинилхлорид (ПВХ), *орто*-нитрофенилоктиловый эфир (НФОЭ), дибутилфталат (ДФФ), дибутил-адипинат (ДБА), бис(2-этилгексил)себагинат (БЭГС). Ионообменник – триниолоктадециламмония бромид (ТНОДА) был синтезирован и очищен согласно [7], нейтральный переносчик – гептиловый эфир *n*-трифторацетилбензойной кислоты (ГЭ) – согласно [8]. Соли неорганических кислот для установления рядов селективности электродов соответствовали квалификации не ниже ч. д. а. Тетразол синтезирован взаимодействием хлорида аммония, азидата натрия и триэтилортоформиата в уксусной кислоте [9]. 5-Аминотетразол приобретен в компании Sigma-Aldrich. 5-(2,3-диметил-3-цианобутил-2)тетразол получен согласно [10]. Остальные 5-монозамещенные тетразолы получены циклоприсоединением азидата натрия или азидата алюминия к соответствующим нитрилам [11].

В качестве электрода сравнения применяли хлоридсеребряный электрод ЭВЛ-1МЗ.1, pH растворов определяли стеклянным электродом ЭСЛ-43-07. Измерение потенциала проводили с помощью иономера «Экотест-120» при комнатной температуре.

Для приготовления мембран ионселективных электродов взвешенные с точностью до одной тысячной грамма ПВХ, пластификатор, анионообменник и нейтральный переносчик вносили в стеклянный бюкс и перемешивали в течение 10÷15 мин. После этого к смеси прибавляли тетрагидрофуран в соотношении масса ПВХ, г : объем ТГФ, мл = 1 : 15 и полученный раствор перемешивали еще 3–4 ч. Приготовленный раствор выливали на стеклянную подложку, ограниченную стеклянным кольцом заданного диаметра, и оставляли до полного испарения растворителя. Из полученной пленки толщиной 0,3 мм вырезали диск диаметром 12 мм и приклеивали к торцевой части цилиндрического ПВХ-корпуса. Электрод вымачивали в 0,1 М растворе NaCl в течение суток. Непосредственно перед измерениями в электрод заливали внутренний раствор сравнения: 0,01 моль/л NaCl и 0,001 моль/л NaClO<sub>4</sub>. Коэффициенты селективности определяли модифицированным методом отдельных растворов [12].

### Результаты и их обсуждение

Известно, что жидкие анионообменники – катионы высших четвертичных аммониевых солей (ЧАС) – не проявляют избирательности при взаимодействии с различными анионами [13], что объясняется невозможностью каких-либо специфических взаимодействий между ними. Поэтому в первом

приближении селективность электродов на основе ЧАС для основного  $i$  и постороннего  $j$  анионов равного заряда описывается следующим соотношением:

$$K_{ij}^{\text{Pot}} = K_i^j = \frac{k_j}{k_i}, \quad (1)$$

где  $K_i^j$  – константа обмена,  $k_i$ ,  $k_j$  – индивидуальные коэффициенты распределения, зависящие только от разности стандартных энергий гидратации и сольватации [14]:

$$k_i = e^{\frac{(\Delta G_h^0)_i - (\Delta G_s^0)_i}{RT}},$$

$$k_j = e^{\frac{(\Delta G_h^0)_j - (\Delta G_s^0)_j}{RT}},$$

где  $\Delta G_h^0$  – энергия гидратации ионов в фазе исследуемого раствора;  $\Delta G_s^0$  – энергия сольватации ионов в фазе мембраны.

Видно, что селективность таких мембран определяется относительной липофильностью соответствующих анионов и может быть использована для экспрессной оценки липофильности.

Результаты исследования селективности электродов к тетразолу и его 5-монозамещенным производным представлены в таблице. Корреляции экспериментально полученных коэффициентов селективности (на примере мембраны на основе пластификатора НФОЭ) с рассчитанными значениями констант распределения тетразолов из воды в октанол представлены на рис. 2.

**Коэффициенты селективности ( $\lg K^{\text{Pot}}$ ) ИСЭ относительно незамещенного тетразола в зависимости от природы пластификатора и рассчитанные значения констант распределения тетразолов в системе «октанол – вода» ( $\lg P_{\text{calc}}$ )**

Анион	$\lg K^{\text{Pot}}$				$\lg P_{\text{calc}}$ [15]
	НФОЭ	ДБФ	ДБА	БЭГС	
Хлорид	-1,16	-1,26	-1,29	-1,33	–
Бромид	0,31	0,06	-0,07	-0,07	–
Нитрат	1,20	0,90	0,73	0,78	–
Роданид	3,03	2,71	2,60	2,46	–
Перхлорат	4,28	3,92	3,65	3,54	–
ТЗ	$\equiv 0,00$	$\equiv 0,00$	$\equiv 0,00$	$\equiv 0,00$	-0,84
МетилТЗ	-0,41	-0,27	-0,28	-0,15	-0,45
ХлорметилТЗ	1,12	1,03	0,97	0,98	-0,08
ОктилТЗ	3,34	3,19	3,15	3,20	2,96
УндецилТЗ	4,51	4,63	4,84	4,76	4,39
ДиметилцианобутилТЗ	1,00	1,03	1,13	0,97	1,08
ФенилТЗ	2,45	2,26	2,30	2,28	1,2
1-АдамантилТЗ	2,24	2,26	2,34	2,36	2,36
4-ПиридилТЗ	1,36	1,27	1,28	1,19	0,04
АминоТЗ	-1,37	-1,09	-1,22	-0,87	-1,07
ДиметиламиноТЗ	-0,58	-0,45	-0,30	-0,27	-0,18
2-ПиридилТЗ	0,92	0,85	1,16	0,89	0,15
БензилТЗ	1,61	1,53	1,62	1,48	1,26

Из данных на рис. 2 а видно, что имеет место существенное рассеяние экспериментально определенных коэффициентов селективности ИСЭ к замещенным тетразолат-анионам относительно их корреляционной зависимости от рассчитанных значений констант распределения соответствующих тетразолов между водой и  $n$ -октанолом. Это обусловлено двумя факторами: во-первых, значительно большим влиянием электронных факторов заместителя на полярность анионов по сравнению с полярностью нейтральных молекул и, во-вторых, различием сольватационных свойств октанольной фазы и фазы мембраны. Действительно,  $n$ -октанол, как и вода, является амфипротным растворителем, способным эффективно сольватировать как кислотные, так и основные группы экстрагируемых веществ (за счет взаимодействия с электронной парой кислорода либо за счет образования водородных связей соответственно). Поэтому влияние электронных эффектов заместителей, ответственных

за изменение кислотности-основности молекулярных форм тетразолов, на величину констант распределения последних между водой и *n*-октанолом в значительной мере нивелировано. В то же время мембраны исследуемых ИСЭ, пластифицированные простыми или сложными эфирами, представляют собой относительно малополярные соединения, сольватационно неактивные в отношении оснований Льюиса. Поэтому усиление или ослабление гидратации замещенных тетразолат-ионов с изменением их основности, обусловленным электронными эффектами заместителей, не компенсируется соответствующим изменением энергий сольватации в мембранной фазе. В результате липофильность тетразолат-ионов, содержащих электроноакцепторные заместители, способствующие снижению электронной плотности тетразольного кольца (фенил-, хлорметил-, пиридил-), оказывается существенно выше оцененной, исходя из константы распределения молекулярных форм соответствующих тетразолов между водой и *n*-октанолом. Напротив, тетразолат-ионы, содержащие электроноакцепторные заместители, способствующие повышению электронной плотности тетразольного кольца (амино-, диметиламино-, адамантил-, диметилцианобутил-), реально проявляют значительно меньшую липофильность по сравнению с прогнозируемой из корреляции между коэффициентами селективности и константами распределения.

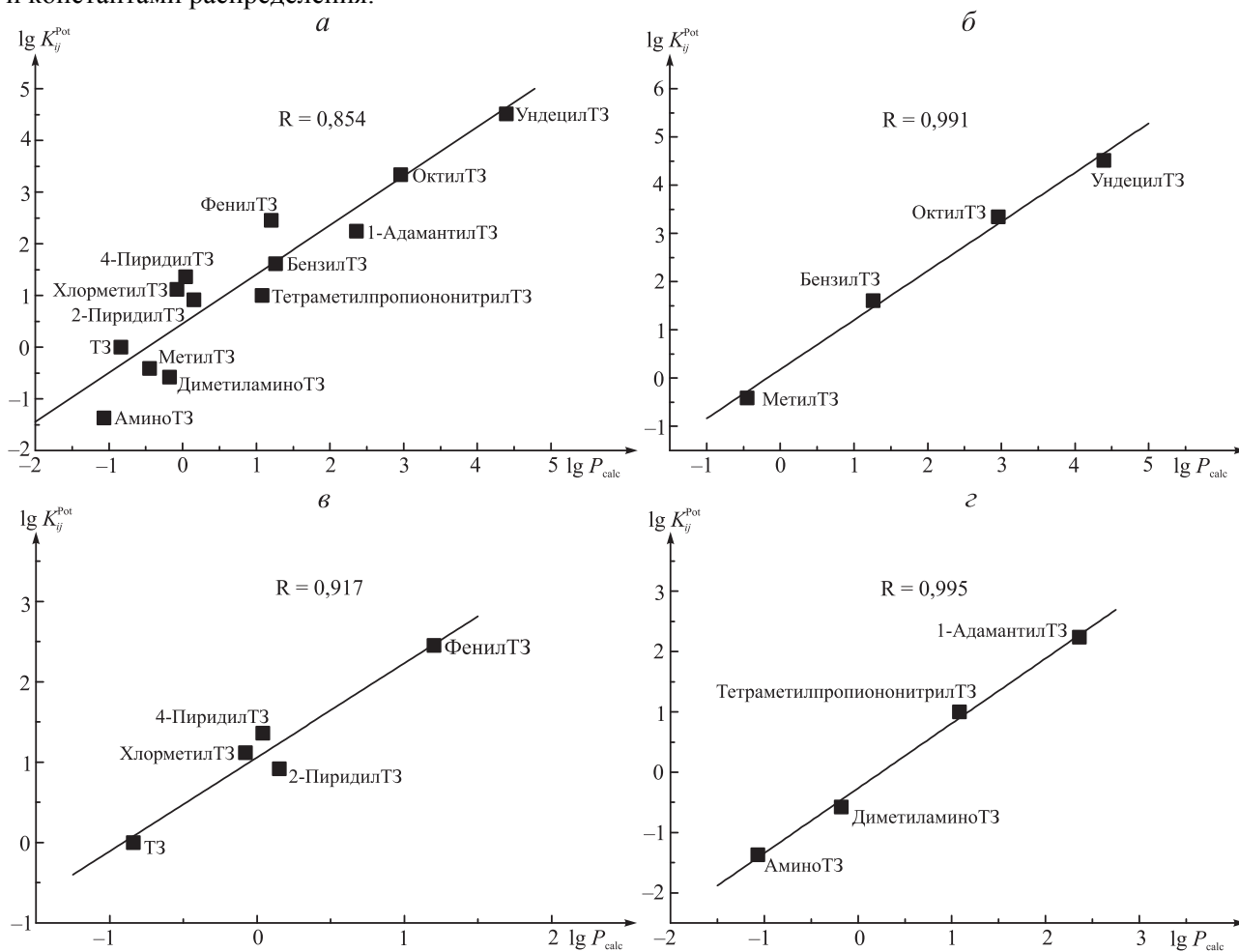


Рис. 2. Корреляция между коэффициентами селективности, полученными для электрода с мембраной, пластифицированной НФОЭ, и рассчитанными значениями константы распределения тетразолов из воды в октанол

В итоге изученные тетразолат-ионы в соответствии с влиянием электронных эффектов заместителей на их липофильность можно разделить на три группы:

- 1) алкил- (бензил-) замещенные тетразолаты, изменение липофильности которых четко соответствует рассчитанным величинам констант распределения молекулярных форм (рис. 2 б);
- 2) тетразолаты, содержащие электроноакцепторные заместители, проявляющие значительно более высокую липофильность по сравнению с оцененной из констант распределения молекулярных форм (рис. 2 в);
- 3) тетразолаты, содержащие электронодонорные заместители, липофильность которых значительно ниже прогнозируемой (рис. 2 г).

Таким образом, изучение корреляционных зависимостей между коэффициентами потенциметрической селективности ионоселективных электродов, обратимых к тетразолат-ионам, и константами распределения молекулярных форм соответствующих тетразолов между водой и *n*-октанолом позволяет четко выявить влияние электронных факторов заместителей на полярность тетразолат-анионов. Аналогичные зависимости имеют место также для электродов с мембранами, пластифицированными ДБФ, ДБА и БЭГС.

Результаты, представленные в таблице, позволяют также рассмотреть особенности ассоциации тетразолат-анионов с катионом ЧАС в сравнении с некоторыми неорганическими анионами. С учетом процессов ионной ассоциации в мембране уравнение (1) запишется следующим образом:

$$K_{ij}^{\text{Pot}} = \frac{k_j}{k_i} \sqrt{\frac{k_{jR}}{k_{iR}}}, \quad (2)$$

где  $k_{jR}$  и  $k_{iR}$  – константы ионной ассоциации между ионообменником *R* и посторонним и основным ионом соответственно.

В свою очередь константы ассоциации катиона ТНОДА с анионами могут быть описаны уравнением Айгена – Денисона – Рамзи – Фуосса [16], наиболее употребительная форма которого при  $T = 293$  К имеет вид

$$\lg k_{as} = -2,598 + 3 \lg a + 247,5 \cdot \frac{|z_A z_K|}{\varepsilon \cdot a}, \quad (3)$$

где  $\varepsilon$  – диэлектрическая проницаемость растворителя (пластификатора);  $a$  – параметр ближайшего подхода между ионами, выраженный в ангстремах;  $z_A, z_K$  – зарядные числа ассоциирующих аниона и катиона.

Для сред с умеренной и низкой диэлектрической проницаемостью, к которым относятся пластифицированные поливинилхлоридные мембраны, величина константы ассоциации определяется преимущественно третьим слагаемым уравнения (3). Отсюда легко видеть, что чем меньше радиус анионов, ассоциирующих с катионом ЧАС (чем меньше параметр  $a$ ), тем значительно увеличивается константа ассоциации при уменьшении диэлектрической проницаемости среды. Очевидно, что коэффициент селективности к таким анионам при этом должен возрастать (см. уравнение (2)). В ряду исследованных пластификаторов диэлектрическая проницаемость уменьшается: НФОЭ > ДБФ > ДБА  $\approx$  БЭГС [17, 18]. Таким образом, из таблицы видно, что незамещенный тетразолат-анион (ТЗ) ассоциирует с катионом ЧАС сильнее, чем все изученные неорганические анионы за исключением хлорида. При этом улучшение селективности к ТЗ при переходе от мембраны на основе НФОЭ к мембране на основе БЭГС тем сильнее, чем больше радиус постороннего аниона: выигрыш составляет 0,4 порядка относительно бромида и нитрата, 0,5 порядка относительно роданида и 0,7 порядка относительно перхлората. Что касается селективности электродов к ТЗ относительно других замещенных тетразолов, то можно видеть, что изменение природы пластификатора весьма незначительно сказывается на величинах коэффициентов селективности, что объясняется одинаковой природой ионной группы в этих соединениях.

Таким образом, предложен простой и экспрессный, исключая использование органических растворителей, потенциметрический метод количественного определения параметров липофильности тетразолат-анионов. Установлено влияние электронных эффектов заместителей на липофильность замещенных тетразолов.

1. Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. Soc. 1964. Vol. 86. № 8. P. 1616.
2. Caron G., Reymond F., Carrupt P.-A. et al. // Pharm. Sci. Technol. Today. 1999. Vol. 2. № 8. P. 327.
3. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. // Adv. Drug Delivery Rev. 1997. Vol. 23. P. 3.
4. Lipophilicity in drug action and toxicology / Eds. V. Pligka, B. Testa, H. van de Waterbeemd-Weinheim. New York; Basel; Cambridge; Tokyo, 1996.
5. Martin Y. C. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 3164.
6. Herr R. J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. Vol. 10. P. 3379.
7. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., 1968. С. 887.
8. Воронков А. Н. и др. Синтезы фторорганических соединений: Мономеры и промежуточные продукты. М., 1977. С. 283.
9. Гапоник П. Н., Каравай В. П. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 1980. № 3. P. 51.
10. Lyakhov A. S., Voitekhovich S. V., Gaponik P. N., Ivashkevich L. S. // Acta Cryst. 2003. Vol. C59. P. o388.

11. Finnegan W. G., Henry R. A., Lofquist R. // J. Am. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. P. 3908.
12. Bakker E., Pretsch E., Bühlmann P. // Anal. Chem. 2000. Vol. 72. P. 1127.
13. Rakhman'ko E. M., Egorov V. V., Gulevich A. L., Lushchik Ya. F. // Selective Electrode Rev. 1991. Vol. 13. № 1. P. 5.
14. Sandblom J., Eisenman G., Walker J. L. // J. Phys. Chem. 1967. Vol. 71. № 12. P. 3862.
15. Virtual Computational Chemistry Laboratory. Режим доступа: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/start.html>.
16. Гордон Дж. Органическая химия растворов электролитов. М., 1979. С. 687.
17. Moody G. J., Oke R. B., Thomas J. D. R. // Analyst. 1970. Vol. 95. № 1136. P. 910.
18. Добош Д. Электрохимические константы. М., 1980.

Поступила в редакцию 19.06.12.

**Ксения Александровна Андрончик** – аспирант кафедры аналитической химии. Научный руководитель – В. В. Егоров.

**Валентин Александрович Назаров** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории ионометрии и химической метрологии НИИФХП БГУ.

**Владимир Владимирович Егоров** – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией ионометрии и химической метрологии НИИФХП БГУ.

**Сергей Владимирович Войтехович** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред НИИФХП БГУ.

**Юрий Викторович Григорьев** – кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии конденсированных сред НИИФХП БГУ.