

**Smolova Olga Vladimirovna**

E-mail: odem@mail.ru.

1/2-43, Plushina street, Saint Petersburg, 197372, Russia.

Phone: +78904604-0497.

УДК 544.722.132:544.165:539.196.3

**С.П. Коноваленко, П.П. Исаев**

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИДРОФОБНЫХ СВОЙСТВ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

*Показано, что  $\log P$  является функцией от абсолютной энтропии соединения. Установлено, что в ряду замещенных адамантана, гидрофобность имеет квадратичную зависимость от абсолютной энтропии.*

*Гидрофобность; липофильность; QSPR.*

**S.P. Konovalenko, P.P. Isaev**

### **BIOPHARMACEUTICALS PREDICTION OF HYDROPHOBIC PROPERTIES**

*It is shown that  $\log P$  is a function of the absolute entropy. In a series of adamantane derivatives found that hydrophobicity has a quadratic dependence on the absolute entropy.*

*Hydrophobicity; lipophilicity; QSPR.*

К настоящему времени синтезированы десятки миллионов органических соединений различной химической структуры. Практическое применение из них находят десятки тысяч веществ. Каждое соединение имеет свои характерные физико-химические свойства. Однако далеко не для всех, из даже практически применяющихся соединений, имеются надежно определенные экспериментальные значения различных свойств. Многие экспериментальные данные разбросаны по трудно доступной литературе. Поэтому чрезвычайно важной является задача нахождения количественных корреляционных зависимостей между структурой и свойствами химических соединений – QSPR (Quantitative Structure – Property Relationship). Нахождение таких зависимостей позволит не только быстро выбрать из имеющихся соединений наиболее желательное для обеспечения рассматриваемого свойства, но и определить направления синтеза новых соединений.

Интересными объектами исследования являются производные адамантана, многие из которых обладают ярко выраженной биологической активностью. Пространственное строение, гидрофобность (липофильность) адамантана создают благоприятные условия для его транспорта через биологические мембраны. Известно, что введение адамантильного радикала в органические соединения модифицирует их биологическую активность, изменяя и часто усиливая ее. В литературе показано влияние адамантильного радикала на гипогликемическую, противоопухолевую, иммунодепрессивную, антибактериальную и прочие виды биологической активности. Производные адамантана представляют также значительный интерес в качестве моделей при решении многих вопросов технической и теоретической химии таких, например, как влияние электронной структуры и топологии молекулы на физико-химические свойства, индукционных и стерических факторов на реакционную способность и устойчивость соединений и т.д.

В теоретическом аспекте гидрофобные взаимодействия рассматривают в рамках общей проблемы влияния среды на межмолекулярные взаимодействия. Внедрение неполярной молекулы в воду невозможно без нарушения образуемой

молекулами воды пространственной сетки прочных водородных связей. Для такого внедрения требуется значительная затрата работы, т.е. повышается свободная энергия системы (изохорно-изотермический потенциал, или энергия Гельмгольца). В результате неполярные молекулы в воде начинают притягиваться, поскольку при их сближении термодинамически невыгодный контакт с водой в той или иной степени устраняется и свободная энергия системы понижается. Вызываемые присутствием неполярной молекулы искажения в структуре воды могут передаваться на значительные расстояния по цепочкам водородных связей и обуславливать дальное действие сил гидрофобных взаимодействий. Эти искажения носят упорядоченный характер и сопровождаются уменьшением энтропии системы; энтропийная природа гидрофобных взаимодействий и проявляется в его усилении при повышении температуры [3,7].

Гидрофобные взаимодействия (и силы) в десятки раз меньше водородных сил, но играют в биофизике важнейшую роль. Эти силы действуют только в водной среде и имеют не энтальпийную, а энтропийную природу. Энтропийная составляющая играет очень важную роль в биологических процессах, в отличие от иных неорганических и органических реакций. Гидрофобные взаимодействия обусловлены особенностями структуры воды. Такие взаимодействия нельзя наблюдать, например, в керосине или какой-то другой неполярной жидкости. Гидрофобные связи имеют большое значение при взаимодействии неполярных молекул ксенобиотиков с клеточными и внутриклеточными мембранами, для образования их комплексов с белками, при этом возможно нарушение конформации макромолекул.

Ионные связи, за счет которых осуществляется притяжение молекулы к биомишени, мало специфичны (аналогично ион-дипольному и диполь-дипольному взаимодействию). Взаимодействие между неполярными группами также неспецифично. Однако, если в структуре мишени (например, рецепторе для эндогенных биорегуляторов) полярные и неполярные группы пространственно организованы, между этими участками и особыми участками молекулы токсиканта образуются специфические связи, обусловленные пространственной организацией молекулы токсиканта. Такое взаимодействие можно сравнить с ориентацией намагниченных стрелок в магнитном поле. После ориентации молекулы с помощью ионного (диполь-дипольного) взаимодействия между ней и рецептором формируется тесный контакт, и образуются связи за счет водородных сил и сил Ван-дер-Ваальса. Образующийся комплекс тем более прочен, чем более комплементарна молекула токсиканта рецептору [1].

Так как гидрофобность зависит от энтропии, а конкретной формулы зависимости одного физико-химического параметра вещества от другого нет, попытались установить количественную зависимость  $\log P$  от абсолютной энтропии. Абсолютная энтропия химических соединений была рассчитана методом Андерсона, Байера и Ватсона [5].

Рассмотрено две группы производных адамантана (некоторые соединения представлены в табл. 1). В первой группе 22 соединения, а во второй группе (производные 1-аминоадамантана) 18 соединений. Общий вид зависимости гидрофобности от абсолютной энтропии для 22 производных адамантана из первой группы выглядит так, как показано на рис. 1.

Из графика видим, что прямая зависимость между  $\log P$  и абсолютной энтропией  $S$  не уместна. Наиболее целесообразно рассмотреть зависимость  $\log P$  от абсолютной энтропии  $S$  и её квадрата. Таким образом, для 11 производных адамантана из данной выборки (табл. 1) получаем следующее уравнение:

$$\log P = 0,17S - 0,0002S^2 - 38,2. \quad (1)$$

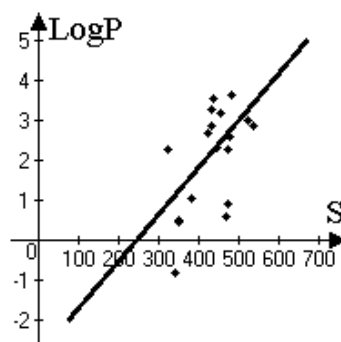


Рис. 1. Зависимость гидрофобности от абсолютной энтропии

Объем выборки  $n = 11$ ; среднее квадратичное отклонение  $\sigma = 0,16$ ; коэффициент корреляции  $r = 0,99$ ; коэффициент детерминации  $r^2 = 0,98$ ; критерий Фишера  $F = 202,35$ ; объясненная дисперсия  $\nu = 0,99$ . Первый коэффициент статистически значим, и находится в пределах  $[0,15; 0,20]$ , второй коэффициент статистически значим, и находится в пределах  $[-0,0002; -0,00015]$ , третий коэффициент также статистически значим и находится в пределах  $[-44,05; -35,43]$ .

В другом рассматриваемом ряду замещённых адамантана (производные 1-аминоадамантана) также получили параболическую зависимость гидрофобности от абсолютной энтропии (рис. 2). Таким образом, параболическая зависимость носит неслучайный характер.

Таблица 1

**Абсолютная энтропия и гидрофобность производных адамантана**

№	Соединение	logP	S
1	4-Amino-adamantane-2-carboxylic acid	0,52	1474,3408
2	1-Amino-adamantane-2-carboxylic acid	0,47	1474,3408
3	4-Phenylamino-adamantane-2-carboxylic acid	2,7	1769,8676
4	4-p-Tolylamino-adamantane-2-carboxylic acid	3,19	1906,2354
5	4-o-Tolylamino-adamantane-2-carboxylic acid	3,19	1906,2354
6	4-(4-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-adamantane-2-carboxylic acid	2,86	2253,461
7	4-(4-Dimethylamino-phenylamino)-adamantane-2-carboxylic acid	2,99	2203,7482
8	4-(3-Chloro-phenylamino)-adamantane-2-carboxylic acid	3,26	1806,2676
9	4-(4-Chloro-phenylamino)-adamantane-2-carboxylic acid	3,26	1806,2676
10	4-(4-Bromo-phenylamino)-adamantane-2-carboxylic acid	3,53	1816,0776
11	Adamantan-1-ylamine	2,44	300,896
12	Adamantan-1-yl-methyl-amine	1,69	333,360
13	Adamantan-1-yl-ethyl-amine	2,03	365,834
14	Adamantan-1-yl-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amine	1,55	606,260
15	2-[Adamantan-1-yl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethanol	1,04	479,658
16	1-Adamantan-1-yl-piperazine	1,45	437,992
17	1-Adamantan-1-yl-4-methyl-piperazine	1,83	470,468
18	3-(4-Adamantan-1-yl-piperazin-1-yl)-propan-1-ol	1,42	559,867
19	4-Adamantan-1-yl-morpholine	1,67	424,018
20	N-Adamantan-1-yl-2-chloro-acetamide	1,63	370,091
21	N-Adamantan-1-yl-3-chloro-propionamide	1,92	402,566
22	N-Adamantan-1-yl-2-dimethylamino-acetamide	0,92	462,360
23	N-Adamantan-1-yl-3-dimethylamino-propionamide	1,21	494,834
24	2-(Adamantan-1-yl-methyl-amino)-ethanol	1,55	422,734

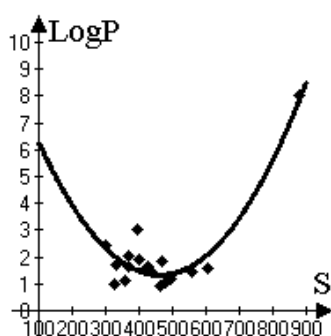


Рис. 2. Зависимость гидрофобности от абсолютной энтропии для производных 1-аминоадамантана

Если из данной совокупности точек исключить всего два соединения, то получим следующее корреляционное уравнение:

$$\log P = -0,038S + 0,0004S^2 + 10,29. \quad (2)$$

Объем выборки  $n = 16$ ; среднее квадратичное отклонение  $s = 0,37$ ; коэффициент корреляции  $r = 0,98$ ; коэффициент детерминации  $r^2 = 0,96$ ; критерий Фишера  $F = 146,72$ ; объясненная дисперсия  $v = 0,99$ . Первый коэффициент статистически значим, и находится в пределах  $[-0,047; -0,029]$ , второй коэффициент статистически значим, и находится в пределах  $[0,000033; 0,000048]$ , третий коэффициент также статистически значим и находится в пределах  $[7,869; 12,727]$ .

**Заключение.** Показано, что  $\log P$  является функцией от абсолютной энтропии соединения  $S$ . Установлено, что в ряду замещенных адамантана, зависимость гидрофобности от абсолютной энтропии имеет не прямую зависимость, а квадратичную (уравнения 1 и 2, которые имеют достаточно большие значения коэффициентов корреляции и соответственно детерминации). На основе надёжно рассчитанного теоретического значения  $\log P$  можно с достаточно большой точностью предсказывать биологическую активность химических соединений. Приведённые расчёты позволяют надёжно предсказывать биологическую активность исследуемого класса соединений, и могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов. При помощи полученных данных можно делать приборы и аппараты биомедицинской химии и конструировать диагностическую аппаратуру для биомедицинских целей.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004. – 717 с.
2. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. – Волгоград: Волгоградская медицинская академия, 2001. – 320 с.
3. Пчелин В.А. Гидрофобные взаимодействия в дисперсных системах. – М.: Знание, 1976. – 64 с.
4. Раевский О.А. Дескрипторы водородной связи в компьютерном молекулярном дизайне // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 97-107.
5. Рид Р., Шервуд Т. Свойства газов и жидкостей. – Л.: Химия. 1974. – 109 с.
6. Исаев П.П., Коноваленко С.П. Сравнительный анализ методов расчёта липофильности производных адамантана / ДЕП а ВИНТИ №786-В2009.
7. Яминский В.В., Пчелин В.А, Амелина Е.А., Шукин Е.Д. Коагуляционные контакты в дисперсных системах. – М.: Химия, 1982. – 185 с.
8. Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. Soc. – 1964. – № 86. – Р. 1616.

**Коноваленко Светлана Петровна**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Таганрогский государственный педагогический институт».

E-mail: svetlana\_s12@mail.ru.

347904, г. Таганрог, 9 пер., д. 5.

Тел.: +79034637169.

**Исаев Павел Павлович**

E-mail: chemphys@mail.ru

347936, г. Таганрог, ул. Инициативная, 48.

Тел.: 88634601807.

**Konovalenko Svetlana Petrovna**

State educational institution of higher education "Taganrog State Pedagogical Institute".

E-mail: svetlana\_s12@mail.ru.

5, 9 street, Taganrog, 347904, Russia.

Phone: +79034637169.

**Isaev Pavel Pavlovich**

E-mail: chemphys@mail.ru.

48, Iniciativnaya street, Taganrog, 347936, Russia.

Phone: +78634601807.

УДК 539.196.3:541.69+544.169

**Д.В. Пивоваров**

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ  
МОЛЕКУЛА-РЕЦЕПТОР РЯДА ЗАМЕЩЕННЫХ АДАМАНТАНОВ**

*Дано описание QSAR модели межмолекулярного взаимодействия, базирующегося на структурной теории и обусловленного структурными характеристиками. Проанализированы тенденции её развития и выведены статистически значимые корреляционные уравнения.*

*Межмолекулярные взаимодействия; биологически активная молекула; моделирование; QSAR (аббревиатура «количественные соотношения структура-свойство»).*

**D.V. Pivovarov**

**THE THEORETICAL MODEL OF INTERMOLECULAR INTERACTION  
THE BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULE – THE RECEPTOR OF SOME  
ADAMANTAN SUBSTITUENTS**

*This paper discussed the QSAR's model of intermolecular interaction based on structural theory and which is conditional upon the structural characteristics. Tendencies of evolution were analysed and statistically significant correlation QSAR equations were derived.*

*Intermolecular interaction; biologically active molecule; modeling; QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships).*

В настоящее время химики на достаточно высоком уровне владеют умением манипулировать структурами веществ и могут по заказу фармакологии синтезировать достаточно сложные вещества. Так было выделено, что по способности предупреждать развитие нейролептической каталепсии у животных, производные адамантанов с заместителем в узловом положении каркасного ядра менее активны, чем соединения, замещенные по мостиковому положению углерода, преимущественно синтезировались и фармакологически исследовались последние. С этой це-