

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ ГЕМ-ДИФЛУОРОВАНИХ ЦИКЛОАЛКАНІВ

Головач С.М.^{1,2}, Мельников К.П.^{1,3}, Герасимчук М.В.^{1,3}, Волочнюк Д.М.^{1,2,3}, Григоренко О.О.^{1,3}

¹ТОВ «НВП «Снамін», s.golovach@mail.enamine.net

² Інститут органічної хімії Національної академії наук України

³ Київський національний університет імені Тараса Шевченка

У роботі встановлено закономірності впливу гем-дифлуорування циклоалканів (C₃ – C₇) на їх фізико-хімічні властивості, цікаві з точки зору розробки лікарських засобів (кисотно-основні властивості, ліпофільність та розчинність у воді). Як об'єкти дослідження було використано серію ізомерних та гомологічних гем-дифлуорованих циклоалканкарбонових кислот, циклоалкіламінів, амідів на їх основі, а також відповідні ациклічні та нефлуоровані аналоги. Для відповідних карбонових кислот та амінів чи солей шляхом стандартного кислотно-основного титрування було виміряно значення рK_a, тоді як для амідних похідних методами високоефективної рідинної хроматографії та екстракції у системі 1-октанол – вода з знайдено значення LogP та S_w.

В результаті проведених досліджень показано, що вплив групи CF₂ на кислотно-основні властивості (виражені як рK_a) визначається майже виключно індуктивним ефектом атомів Флуору та є майже однаковим для досліджених циклічних та ациклічних серій. Для ліпофільності ж (вираженої як LogP) та водорозчинності (S_w) знайдені закономірності виявилися доволі складними і зазнавали впливу як відносного розташування місця гем-дифлуорування, так і розміру циклу й навіть природи амідної групи. Окрім цього, було знайдено суттєві відмінності між серіями циклічних та ациклічних похідних.

Зокрема, у випадку циклопропанів гем-дифлуорування призводило до підвищення ліпофільності (приблизно на 0.2 одиниці LogP), тоді як гем-дифлуоровані похідні інших циклоалканів були, як правило, менш ліпофільними (зменшення LogP варіювалося у діапазоні 0–0.4). Останній ефект був найсильнішим для β,β-дифлуорованих ізомерів і відповідав наступному ряду: β > δ > γ. У випадку ж ациклічних похідних для зменшення ліпофільності при гем-дифлуоруванні було встановлено майже протилежний ряд: δ > γ > β. Більше того, варіація ліпофільності була відмінною для двох модельних серій амідів, одержаних з відповідних карбонових кислот та амінів. Ці дані свідчать про те, що прості моделі для передбачення ліпофільності, які ґрунтуються на адитивності інкрементів структурних фрагментів молекули, у досліджуваному випадку не працюють, і до уваги слід також брати конформаційну поведінку відповідних похідних.

У більшості випадків визначена розчинність у воді (S_w) була більшою для сполук з меншими значеннями LogP. Тим не менш, зворотня кореляція між цими величинами виявилася далекою від ідеальної (R² = 0.69). За деякими винятками (похідні малих циклів), гем-дифлуорування у випадку циклоалканів приводило до підвищення водорозчинності. Знову ж таки, у випадку ациклічних похідних відповідна тенденція виявилася протилежною.

