

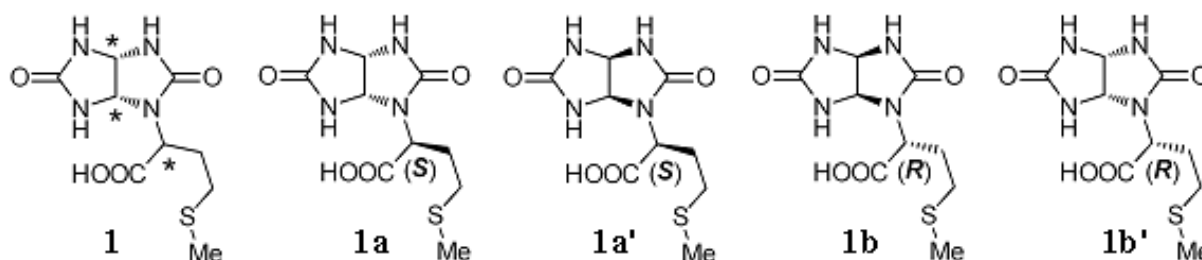
ЭНАНТИОМЕРНЫЙ КОНТРОЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ НАНОАССОЦИАТОВ В ВЫСОКОРАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРАХ МЕТИОНИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ

**Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Муртазина Л.И., Тимошева А.П., Мишина О.А.,
Сергеева С.Ю., Кравченко А.Н.¹, Коновалов А.И.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8
E-mail: ryzhkina@iopc.ru

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Известно, что в водных растворах низких концентраций ($1 \cdot 10^{-20}$ – $1 \cdot 10^{-6}$ М) образуются наноассоциаты (D до 400 нм), инициированные растворенным веществом, но состоящие преимущественно из молекул воды [1-4]. Наноассоциаты являются причиной возникновения необычных физико-химических свойств и, что особенно важно, биоэффектов высококонцентрированных водных растворов биологически активных веществ (БАВ) [1-4]. Обнаружены вещества классического и неклассического типа, т.е. неспособные и способные образовывать наноассоциаты. Показано, что химическое строение ряда БАВ неклассического типа оказывает существенное влияние на концентрационные области образования и параметры наноассоциатов [5]. В настоящее время остается нерешенным ряд вопросов, в частности, влияет ли пространственное строение растворенных веществ, различия в их трехмерной архитектуре на образование наноассоциатов и физико-химические свойства высококонцентрированных водных растворов.



Для ответа на поставленные вопросы нами выбран ряд фармакологически активных производных 2-(3,7-диоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]окт-2-ил)-4-метилтиобутановой кислоты, в котором **1** - рацемат, **1a**, **1a'** и **1b**, **1b'** - энантиомерные диастереомеры, **1a** и **1b**, а также **1a'** и **1b'** - (S)- и (R)-энантиомеры. Так как гликольурилы **1a**, **1a'**, **1b**, **1b'** содержат асимметрические атомы C(1) и C(5), они являются хиральными соединениями. Самоорганизация и физико-химические свойства растворов выбранных хиральных соединений изучены в области концентраций $1 \cdot 10^{-18}$ - $1 \cdot 10^{-2}$ М методами динамического светорассеяния (ДСР), микроэлектрофореза, кондуктометрии, pH-метрии, диэлькометрии.

Установлено, что начиная с концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М и ниже, в растворах энантиомерных диастереомеров **1a**, **1a'** образуются супрамолекулярные домены и наноассоциаты, что приводит к нелинейным изменениям физико-химических свойств растворов обоих соединений в широкой области концентраций $1 \cdot 10^{-15}$ - $1 \cdot 10^{-4}$ М. Ход концентрационных зависимостей ζ -потенциала частиц, образующихся в растворах **1a** и **1a'**, а также удельной электропроводности (χ) растворов **1a** и **1a'** практически одинаков, однако значения ζ -потенциала частиц и χ растворов **1a** выше, чем **1a'**. Размер частиц, образующихся в растворах **1a**, также на 100-200 нм больше, чем в растворах **1a'**. Аналогично ранее изученным растворам БАВ [1-5] установлена взаимосвязь концентрационных зависимостей размера и ζ -потенциала наноассоциатов, а также χ и $\Delta\epsilon$ растворов каждого энантиомерного диастереомера. Наиболее значительные изменения параметров наноассоциатов и физико-химических свойств растворов обоих соединений происходят при концентрациях $1 \cdot 10^{-13}$ М, $1 \cdot 10^{-10}$ М, $1 \cdot 10^{-7}$ - $1 \cdot 10^{-6}$ М.

В растворах диастереомеров **1b** и **1b'** ниже концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ М частиц методом ДСР достоверно обнаружить не удалось. При этом физико-химические свойства растворов

соединения **1b`** и **1b** практически неотличимы от свойств дистиллированной воды в интервале концентраций для **1b`** ниже 10^{-6} М, а для **1b** ниже $1 \cdot 10^{-9}$ М.

Следовательно, диастереомеры (**S**)-формы **1a**, **1a`** относятся к неклассическим соединениям, в высокоразбавленных растворах которых образуются наноассоциаты. Растворы таких соединений, как правило, способны к проявлению биоэффектов в низких концентрациях. В паре диастереомеров (**R**)-формы **1b** и **1b`** соединение **1b`** является типичным классическим, т.е. неспособным к образованию наноассоциатов, а у соединения **1b** способность к образованию наноассоциатов выражена очень слабо.

Анализ концентрационных зависимостей физико-химических свойств растворов (**S**)- и (**R**)-энантиомеров **1a** и **1b** и **1a`** и **1b`** в широкой области концентраций свидетельствует о том, что до концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-4}$ М свойства растворов энантиомеров практически одинаковы, в то время как в области $1 \cdot 10^{-15}$ - $1 \cdot 10^{-6}$ М значения χ и $\Delta\epsilon$ растворов энантиомеров отличаются на 5-10 ед.

Таким образом, хиральный (**S**)- и (**R**)-метиониновый фрагмент в молекуле производных гликольурилов играет ключевую роль в возможности образования наноассоциатов, появлении аномальных физико-химических свойств растворов и, вполне вероятно, биоэффектов в области низких концентраций.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы №28 Президиума РАН и РФФИ (проект № 13-03-00002).

ENANTIOMERIC CONTROL OF NANOASSOCIATES FORMATION IN THE HIGH-DILUTED SOLUTIONS OF METHIONINE DERIVATIVES OF GLYCOLURILS

Ryzhkina I.S., Kiseleva Yu. V., Murtazina L.I., Timosheva A.P., Sergeeva S.Yu., O.A.Mishina, Kravchenko A.N.¹, Kononov A.I.

E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences, e-mail: ryzhkina@iopc.ru

¹ N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry N. D. Zelinsky, RAS, 119991 Moscow

Литература

1. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Коновалов А.И. Свойства супрамолекулярных наноассоциатов, образующихся в водных растворах низких и сверхнизких концентраций биологически активных веществ // ДАН, 2009, Т. 428, № 4, С. 487-491.
2. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Шерман Е.Д., Валитова Ю.Н., Катаев Е.А., Коновалов А.И. Водные растворы макроциклического пиридин-пиррольного соединения низких концентраций: взаимосвязь параметров супрамолекулярных наноразмерных ассоциатов, физико-химических свойств и физиологической активности // ДАН, 2010, Т. 433, № 5, С. 647-651.
3. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Муртазина Л.И., Пальмина Н.П., Белов В.В., Мальцева Е.Л., Шерман Е.Д., Тимошева А.П., Коновалов А.И. Влияние концентраций α -токоферола на самоорганизацию, физико-химические свойства растворов и структуру биологических мембран // ДАН, 2011, Т. 438, №5, С.635-639.
4. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Шерман Е.Д., Пантюкова М.Е., Масагутова Э.М., Павлова Т.П., Фридланд С.В., Коновалов А.И. Физико-химическое обоснование горметического отклика биосистемы очистки сточных вод на действие растворов N,N-дифенилгуанидиновой соли дигидроксиметилфосфиновой кислоты // ДАН, 2011, Т. 438, №2, С. 207-211.
5. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Муртазина Л.И., Мишина О.А., Шерман Е.Д., Коновалов А.И. Сравнительное изучение самоорганизации и физико-химических свойств высокоразбавленных водных растворов фенольных биоантиоксидантов // ДАН, 2012, Т. 447, № 2, С. 179-182.