

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» КОНСТАНТ ЛИПОФИЛЬНОСТИ N-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ, РАССЧИТАННЫМИ НЕЭМПИРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ХАРТРИ – ФОКА

Андрюков К. В., Коркодинова Л. М., Данилов Ю. Л., Вахрин М. И.

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: k_andrukov@mail.ru

Данная статья посвящена исследованию зависимости «структура-свойство» константы липофильности ($\log P$) от квантово-химических параметров структурных фрагментов N-алкилзамещенных производных антралиловой кислоты. Выполнен квантово-химический расчёт структур исследуемых соединений неэмпирическим методом Хартри – Фока в базе 3-21G с использованием программы Gaussian 03. Определены значимые параметры: суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциал $\Sigma(\varphi)$ и абсолютная величина заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота, углерода и гидрофобного фрагмента $\Sigma(H)$. Структура гидрофобного фрагмента получена с помощью программы Ligand Scout 3,01.

Составлено три корреляционных уравнения, связывающих константы липофильности с квантово-химическими параметрами на примере 22 соединений. По этим уравнениям были рассчитаны прогнозируемые значения $\log P_{\text{расч}}$ тринадцати новых соединений из этого ряда с дальнейшим подтверждением экспериментального их значения ($\log P_{\text{эксп}}$).

Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования значений $\log P$ для соединений, которые планируется синтезировать.

Ключевые слова: N-алкилзамещенные производные антралиловой кислоты, константа липофильности ($\log P$), квантово-химические параметры, структура-свойство.

STUDYING OF INTERRELATION «STRUCTURE-PROPERTY» OF LIPOPHILICITY CONSTANT N-ALKYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF ANTHRANILIC ACID WITH THE QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS CALCULATED BY NOT EMPIRICAL METHOD HARTREE – FOCK

Andryukov K. V., Korkodinova L. M., Danilov Y. L., Vakhrin M. I.

Perm state pharmaceutical academy, Perm, Russia (614990, Perm, Polevaya street, 2), e-mail: k_andrukov@mail.ru

This article is devoted research of dependence «structure-property» of lipophilicity constant ($\log P$) from quantum-chemical parameters of structural fragments N-alkylsubstituted derivatives of anthranilic acid. Quantum-chemical calculation of structures of investigated substances by not empirical method Hartree–Fock in basis 3-21G with use of program Gaussian 03 is executed. Quantum-chemical parameters are received: summarized values of intensity of electric field $\Sigma(E)$, potential $\Sigma(\varphi)$ and absolute size of a charge $\Sigma(|q|)$ on atoms of oxygen, nitrogen, carbon and a hydrophobic fragment $\Sigma(H)$. The structure of a hydrophobic fragment is received by means of program Ligand Scout 3,01.

Three correlation equations connecting lipophilicity constants and quantum-chemical parameters were obtained. On these equations predicted values $\log P_{\text{calc}}$ thirteen new substances from this number with the further acknowledgement of their experimental value ($\log P_{\text{exp}}$) have been calculated.

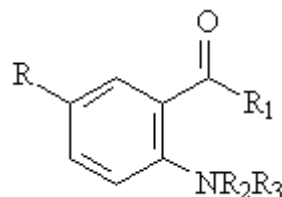
Thus, the received correlation equations can be used for approximate forecasting of values $\log P$ for substances which it is planned to synthesize.

Keywords: N-alkylsubstituted derivatives of anthranilic acid, a lipophilicity constant ($\log P$), quantum-chemical parameters, structure-property.

В настоящее время широко используются соотношения «структура-свойство», которые позволяют предсказывать физико-химические свойства веществ [1, 2]. Характеристика распределения органических веществ в двухфазной системе октанол/вода – липофильность ($\log P$) является физико-химическим параметром, который необходим для изучения способности транспорта лекарственных средств через клеточные мембраны [4, 5]. Величина $\log P$

является универсальным параметром для описания гидрофобности биологически активных веществ, их токсичности, абсорбции и распределения в различных системах организма [3, 7]. Вещества с большим значением $\log P$ высоколипофильны и легко преодолевают клеточную мембрану, а вещества с низким значением $\log P$ не способны к проникновению в клетку пассивной диффузией [6].

В этой работе мы предложили исследовать зависимость констант липофильности от квантово-химических параметров структурных фрагментов N-алкилзамещенных производных антралиновой кислоты (22 соединения).



R= H, R₁= NHCH₂CH=CH₂, R₂= H, R₃= COCH₂CH₂CH₃ (I); R= H, R₁= OH, R₂= H, R₃= COCH₂Cl (II); R= Br, R₁= NH₂, R₂= H, R₃= COCH₂CH₃ (III); R= Br, R₁= NH₂, R₂= H, R₃= COCH₂Cl (IV); R= Br, R₁= NH₂, R₂= H, R₃= COCH₂CH₂CH₂Cl (V); R= Br, R₁= NHCH₂CH=CH₂, R₂= H, R₃= COCH₂Cl (VI); R= Br, R₁= NHCH₂CH=CH₂, R₂= H, R₃= COCH₂CH₂Cl (VII); R= H, R₁= NHCH₂CH=CH₂, R₂= H, R₃= COCONHCH₂CH=CH₂ (VIII); R= H, R₁= OH, R₂= H, R₃= COCONHCH₂CH=CH₂ (IX); R= H, R₁= OH, R₂= H, R₃= COCH₃ (X); R= H, R₁= OH, R₂= H, R₃= COCOOC₂H₅ (XI); R= H, R₁= OH, R₂= H, R₃= CH₂CH=CH₂ (XII); R= H, R₁= OH, R₂= COCH₃, R₃= CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XIII); R= H, R₁= OH, R₂= COCH₃, R₃= CH₂CH=CH₂ (XIV); R= H, R₁= NH₂, R₂= H, R₃= CH₂CH=CH₂ (XV); R= H, R₁= NHC₆H₄(2-CH₃), R₂= H, R₃= CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XVI); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-Br), R₂= H, R₃= CH₂CH=CH₂ (XVII); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-Br), R₂= COCH₃, R₃= CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XVIII); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-OCH₃), R₂= H, R₃= CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XIX); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-OCH₃), R₂= COCH₃, R₃= CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XX); R= H, R₁= NHC₆H₅, R₂= COCH₃, R₃= CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XXI); R= Br, R₁= NH₂, R₂= H, R₃= COCH₃ (XXII).

Для изучения связи структуры с константами липофильности мы использовали из рассчитанных электронных параметров суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\varphi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота, углерода и гидрофобного фрагмента $\Sigma(H)$. Структура гидрофобного фрагмента получена с помощью программы Ligand Scout 3,01. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдельных элементов структуры на липофильность. Квантово-химические параметры рассчитаны неэмпирическим методом Хартри – Фока в базе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул с помощью программы Gaussian 03.

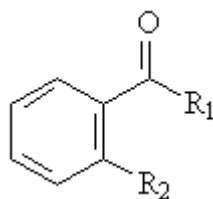
В исследуемых рядах соединений с использованием программы Microsoft Excel рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона, отражающие зависимость $\log P$ экспериментального ($\log P_{\text{эксп}}$) от квантово-химических параметров: $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma N(\varphi)$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$, $\Sigma N(|q|)$, $\Sigma H(E)$, $\Sigma H(\varphi)$ и $\Sigma H(|q|)$. Для дальнейшего изучения связи констант липофильности с квантово-химическими характеристиками были отобраны суммарные параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции. С целью установления корреляционной зависимости между константой липофильности и квантово-химическими параметрами был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в ходе которого были использовано 6 переменных: $\Sigma O(E)$, $\Sigma C(\varphi)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma N(\varphi)$, $\Sigma H(E)$ и $\Sigma H(\varphi)$, которые характеризуют электронные свойства. Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заданным уровням значимости статистических критериев. Помимо автоматической селекции, прибегали к принудительному включению параметров, обнаруживающих корреляционные связи с зависимой переменной $\log P_{\text{эксп}}$. Всего было сгенерировано свыше 40 уравнений регрессии, из которых были отобраны 3 наиболее значимых уравнения (табл. 1).

Таблица 1

Корреляционные уравнения связи квантово-химических параметров с константами липофильности ($\log P_{\text{расч}}$) N-алкиламещенных производных антралиновой кислоты

№	Уравнение регрессии	R	F	n
1	$\log P_{\text{расч}} = 1,326 - 3,814 \times \Sigma O(E) + 0,0280 \times \Sigma O(\varphi) + 0,021 \times \Sigma N(\varphi) + 0,00331 \times \Sigma H(\varphi)$	0,87	14,00	22
2	$\log P_{\text{расч}} = 1,491 - 3,57 \times \Sigma O(E) + 0,0220 \times \Sigma O(\varphi) + 0,0295 \times \Sigma N(\varphi) + 0,588 \times \Sigma H(E)$	0,85	10,92	22
3	$\log P_{\text{расч}} = 1,081 - 2,968 \times \Sigma O(E) + 0,0062 \times \Sigma C(\varphi) + 0,0141 \times \Sigma O(\varphi) + 0,0232 \times \Sigma N(\varphi)$	0,88	12,85	22

Для того, чтобы проверить прогнозирующую способность уравнений регрессии провели расчёт значений констант липофильности ($\log P_{\text{расч}}$) 13 соединений.



$R_1 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $R_2 = \text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ (I); $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$ (II); $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$ (III); $R_1 = \text{NHC}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$ (IV); $R_1 = \text{NHC}_6\text{H}_4(2\text{-CH}_3)$, $R_2 = \text{N}(\text{COCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$ (V); $R_1 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 =$

NHCOCONHCH₂CH=CH₂ (VI); R₁= NHC₆H₄(3-CH₃), R₂= NHCH₂CH=C(Cl)CH₃ (VII); R₁= NHC₆H₄(4-CH₃), R₂= NHCH₂CH=C(Cl)CH₃ (VIII); R₁= NHC₆H₄(4-Br), R₂= N(COCH₃)CH₂CH=CH₂ (IX); R₁= NHC₆H₄(4-Cl), R₂= N(COCH₃)CH₂CH=CH₂ (X); R₁= NHC₆H₄(4-Cl), R₂= NHCH₂CH=CH₂ (XI); R₁= NHC₆H₄(3-CH₃), R₂= N(COCH₃)CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XII); R₁= NHC₆H₄(4-CH₃), R₂= N(COCH₃)CH₂CH=C(Cl)CH₃ (XIII).

Полученные результаты по трём уравнениям для этих соединений приведены в таблице 2. Сопоставляя значения log P, представленные в таблице 2, можно отметить достаточно хорошую сходимость экспериментальных (log P_{эксп}) и расчётных величин (log P_{расч}).

Таблица 2

Экспериментальные и теоретически рассчитанные константы липофильности
N- алкилзамещенных производных антралиловой кислоты

Соединение	log P _{расч} , №			log P _{эксп}
	1	2	3	
I	1,75	2,09	2,08	1,48
II	2,22	1,93	1,81	1,47
III	1,76	1,99	2,05	2,37
IV	2,72	2,96	3,02	2,70
V	2,47	2,71	2,84	2,70
VI	1,52	1,84	1,87	1,14
VII	2,78	3,05	3,11	2,82
VIII	2,78	3,05	3,11	2,71
IX	2,71	2,45	2,65	2,36
X	2,34	2,52	2,64	2,84
XI	2,67	2,86	2,93	2,25
XII	2,34	2,55	2,82	2,80
XIII	2,35	2,55	2,82	2,62

Соотношение прогнозируемых значений log P, рассчитанных и экспериментально определенных, наглядно иллюстрируют графики на рисунке 1.

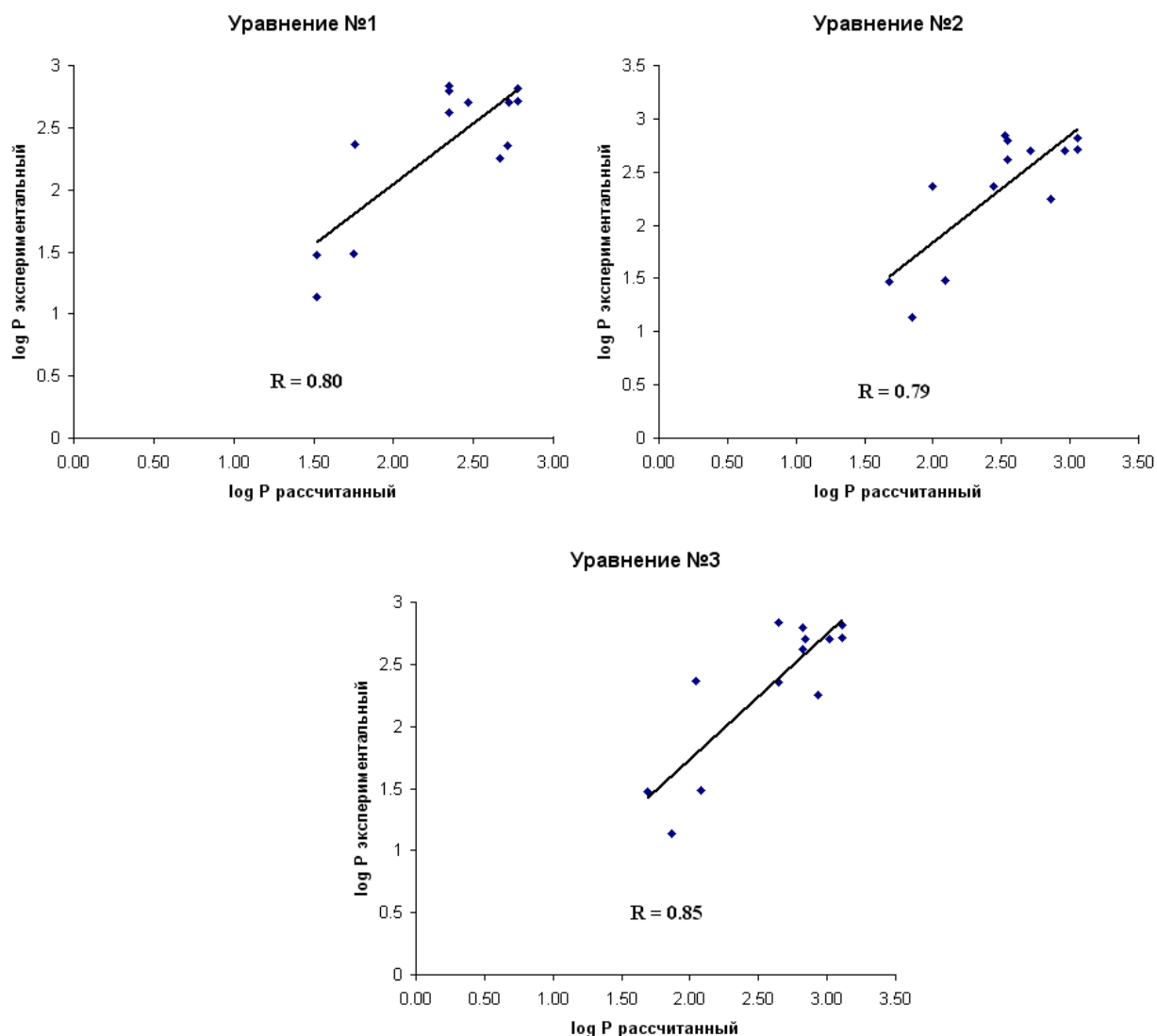


Рисунок 1.

Представленная диаграмма рассеяния для уравнения №3 удовлетворительно описывает зависимость расчётных и экспериментальных данных с коэффициентом множественной корреляции $R = 0,85$. Можно считать, что разработанное уравнение №3 вполне адекватно позволяет рассчитывать константы липофильности N- алкилзамещенных производных антралиновой кислоты.

Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования значений log P для соединений, которые планируются в дальнейшем синтезировать.

Список литературы

1. Андреева Е. П. Расчёт липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е. П. Андреева, О. А. Раевский // Хим. фарм. журнал. – 2009. – Т. 43, №5. – С. 28 – 32.
2. Андрюков К. В. Прогнозирование значений констант ионизации в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ацил-5-бром (3,5-дибром)антраниловых кислот с использованием квантово-химических параметров // Хим. фарм. журнал. – 2009. – Т. 43, №4. – С. 3 – 6.
3. Матюшин А. А. Оценка липофильности некоторых антиоксидантов нового поколения / А. А. Матюшин, Д. А. Царев, М. А. Григоренко // Фармация. – 2008. – №5. – С. 23 – 29.
4. Kubinyi H. QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches / Wiley-VCH, Weinheim. – 1993. pp. 21 – 56.
5. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses // Chemical reviews. – 1971. – Vol. 71. – P. 525 – 616.
6. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W. and Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Del. Rev. 46. – 2001. – P. 3 – 26.
7. Moridani MY., Galati G., O'Brien PJ. Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cells // Chem. Biol. Interact., 2002. – 139(3). – P. 251 – 264.

Рецензенты:

Михайловский А. Г., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой неорганической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития России, г. Пермь.

Игидов Н. М., д.фарм.н., профессор кафедры органической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития России, г. Пермь.