

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ДЕСКРИПТОРЫ ИНГИБИРОВАНИЯ КАРБОАНГИДРАЗЫ СА(I) АРОМАТИЧЕСКИМИ СУЛЬФОНИЛАМИДАМИ

Крылов Евгений Николаевич

доктор химических наук, профессор,
Ивановский государственный университет,
г. Иваново

Вирзум Людмила Викторовна

кандидат химических наук, доцент,
Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К.Беляева,
г. Иваново

Крюкова Ирина Дмитриевна

Студент 3 курса, бакалавриат
Ивановский государственный университет,
г. Иваново

A QUANTUM-CHEMICAL DESCRIPTORS OF CARBONIC ANHYDRASE CA(I) INHIBITION BY AROMATIC SULFONYL AMIDES

Krylov Evgeny Nikolaevich

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Ivanovo State University,
Ivanovo

Virzum Lyudmila Viktorovna

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor,
Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev,
Ivanovo

Kryukova Irina Dmitrievna

3 year student, undergraduate
Ivanovo State University,
Ivanovo

Аннотация

Определены квантовые параметры ароматических сульфониламидов для описания взаимодействия их с карбоангидразой САI на уровне теории M06/6-311++G**(SMD). Обнаружено, что молекулярный электростатический потенциал на атоме азота в сульфидах и заряд Хиршфельда на этом атоме представляются адекватными и определяющими дескрипторами ингибирования карбоангидразы.

Abstract

The quantum parameters of aromatic sulfonylamides are determined to describe their interaction with carbonic anhydrase at the theory level M06/6-311 ++G**(SMD). The molecular electrostatic potential on the nitrogen atom in sulfamides and Hirschfeld charge on this atom have been found to appear to be adequate and determinative descriptors of carbonic anhydrase inhibition.

Ключевые слова: арилсульфониламиды, молекулярный электростатический потенциал, заряд Хиршфельда, карбоангидраза

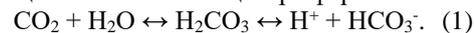
Key words: aryl sulfonyl amides, molecular electrostatic potential, Hirschfeld charge, carbonic anhydrase.

Введение

Сульфонамидная группа арилсульфонамидов (XArSO₂NH₂) является ключевым структурным фрагментом этих соединений, обеспечивающим их физиологическое действие. Для сульфонамидов известно обширное практическое применение, поскольку они оказались пригодны для самых разнообразных биологических (фармакологических) мишеней [10], в том числе как ингибиторы различных ферментов семейства карбоангидраз, в частности α-карбоангидразы, характерной для человеческого организма [29].

Фермент карбоангидраза катализирует процессы интерконверсии двуокси углерода в

гидрокарбонат-анион [32], иначе говоря, обратимую реакцию гидратации диоксида углерода (1), протекающую при координации этих реагентов с катионом цинка в активном центре фермента:



Считается, что ингибитор (сульфонамид) в анионной форме, возникающей при его кислотной диссоциации, связывается с катионом цинка и нарушает его координацию с гидроксил-анионом (молекулой воды на первоначальной стадии), необходимым для связывания с CO₂ [18] по схеме (1).

При этом сульфидами связывают катион цинка в активном центре карбоангидразы атомом

сульфамидного азота с весьма высокой константой связывания K ($\log K = 4 \div 9$) [29]. Важную роль при действии этих соединений как бактериостатиков [27] играет их кислотность, поскольку установлено, что бактериостатическая активность уменьшается при увеличении кислотности {уменьшении свободной энергии кислотной диссоциации по схеме (2) [28]}. Поэтому знание кислотных, а следовательно, и основных свойств сульфамидов способствует теоретическому предсказанию их действия, в том числе как ингибиторов.

Кислотность по Бренстеду определяется как способность отдавать протон основанию (В), в соответствии со схемой (2), и для $XArSO_2NH_2$ сходна с таковой для других органических структур.



Данное представление (см. выше) является одним из пяти возможных механизмов ингибирования [33] и соответствует только сульфонидам. Знание о соотношении ионных и нейтральных форм лекарственных препаратов представляется весьма важным, поскольку нейтральные формы, как правило, более липофильны, что определяет их проникаемость через мембраны, в то время как ионные формы более гидрофильны, что определяет их растворимость и транспорт к фармакологическим мишеням [11].

Помимо взаимодействия с катионом цинка [24], сульфонидами взаимодействуют с аминокислотным окружением [32]. Водородными связями сульфамид координируется с различными аминокислотами из окружения катиона цинка (в частности, с тирозином), а ионным атомом азота сульфамидной группы – с катионом цинка [8, 9, 14, 30].

Теоретическое обоснование

Одним из направлений, развиваемых в рамках концептуальной DFT, является теоретическое обоснование и проверка возможности практического применения молекулярных параметров – дескрипторов – для описания реакционной способности, механизмов реакций и структур интермедиатов и переходных состояний [34].

Молекулярные дескрипторы являются численными характеристиками структурных особенностей молекул, отвечающие за проявление определенных химических и физико-химических свойств [35]. Дескрипторы классифицируются на экспериментально измеряемые и рассчитываемые на основе различных теоретических представлений.

В принципе дескриптором может быть любая величина, которую можно получить, исходя из структуры химического соединения – молекулярная масса, молекулярный объем, заряды на атомах и т.д. Для предсказания физиологической активности в технологиях QSAR обычно используют дескрипторы, рассчитанные на основе стерических и топологических особенностей

структуры, а также электронных эффектов заместителей и липофильности [19].

К квантово-химическим дескрипторам, в частности, относят индексы реакционной способности (далее – ИРС), основанные на теории функционала плотности (DFT) [15] – электронный химический потенциал, жесткость, электрофильность [7] и ряд других. Они используются в настоящее время в самых различных областях химии, в том числе для диагностики механизмов органических реакций и описания химической активности органических соединений. К подобным ИРС относится, в частности, атомный электростатический потенциал Vesp (АЭП) [7, 25, 26]), определяемый как молекулярный электростатический потенциал (МЭП) на данном атоме.

Ряд квантово-химических ИРС был использован [29] для установления соотношения их с константами связывания (ингибирования) фермента карбоангидразы в виде математических моделей на основе технологий QSAR-QSPR. Эти модели представляют собой двух-, трех- и четырехпараметрические линейные уравнения, в которых дескрипторами служили теплота образования, молекулярная масса, электроотрицательность, квантовая жесткость, энергии фронтальных орбиталей, общая энергия в различных сочетаниях дескрипторов. Были достигнуты коэффициенты множественной корреляции от 0.816 до 0.848. Корреляции на какой-либо один параметр авторами обнаружены не были.

В качестве дескрипторов активности сульфонидами по отношению к карбоангидразе использованы также коэффициенты распределения вода/октанол, энергии ВЗМО, торсионная энергия и радиус вращения (радиус инерции) как расстояние между осью вращения и центром масс [24]. Во всех случаях достигнуты коэффициенты множественной корреляции 0.724 – 0.608.

Считается [25], что МЭП (АЭП) является фундаментальным фактором, определяющим природу молекул и их реакционную способность. МЭП обычно ассоциирован с электроотрицательными атомами (азот, кислород, сульфонильный атом серы), причем в этом регионе молекулы наблюдают локальные минимумы с более отрицательным значением АЭП по сравнению с окружающим МЭП. Из теории МЭП следует, что распределение МЭП влияет на дальнедействующее взаимодействие реагентов [26], поскольку на дистанциях свыше 3 Å основной вклад во взаимодействие вносят электростатические силы [6].

Для описания реакционной способности органических соединений МЭП является более подходящим статическим дескриптором по сравнению с зарядом на атомах, поскольку МЭП представляет собой физически наблюдаемую величину [31], в отличие от зарядов, которые квантово-химически не определены [36].

Экспериментальная часть и обсуждение результатов

Расчет структур сульфониламидов осуществлен программным комплексом ADF 2014.04 [12] на уровне теории DFT M06/6-311++G** с учетом неспецифической сольватации в среде H₂O в рамках метода SMD [21, 22]. Этот метод позволяет рассчитать энергии сольватации с

«химической» точностью (0.6 – 1.0 ккал/моль) [13, 23], что важно при учете влияния среды. Расчет зарядов проведен в схеме Хиршфельда [16], которая считается одной из наиболее хорошо физически обоснованных [20].

Таблица 1

Квантово-химические параметры сульфониламидов XPhSO₂NH₂

X	Q(N)	E(HOMO)	E(LUMO)	V _{esp} (N)	10 ⁷ *K _i , нМ	logK _i [17]
4-MeNH	-0.1916	-0.22785	-0.03786	-18.373633	150	-4.8239
4-NH ₂	-0.1518	-0.23677	-0.03748	-18.370107	230	-4.6383
4-MeO	-0.1873	-0.26010	-0.03829	-18.360458	45	-5.3468
4-Me	-0.1866	-0.27647	-0.04326	-18.358902	38	-5.4202
3-Me	-0.1861	-0.27436	-0.04599	-18.357531	50	-5.3010
H	-0.1851	-0.28594	-0.04632	-18.354624	61	-5.2147
4-Cl	-0.1836	-0.28086	-0.05289	-18.346289	19	-5.7212
4-Br	-0.1833	-0.27720	-0.05451	-18.345895	12	-5.9208
3-Cl	-0.1826	-0.27745	-0.05312	-18.345568	23	-5.6383
4-Ac	-0.1818	-0.29121	-0.08224	-18.342467	11	-5.9586
4-CN	-0.1808	-0.29630	-0.07706	-18.333954	11	-5.9586
3-NO ₂	-0.1804	-0.30111	-0.11092	-18.333565	13	-5.8861
4-NO ₂				-18.328900	9	-6.0458
3,4-Cl ₂	-0.1812	-0.28103	-0.05858	-18.339444	4	-6.3979
3-NO ₂ -4-Cl	-0.1778	-0.29483	-0.11037	-18.326677	1.7	-6.7696
3-CF ₃ -4-Cl	-0.1767	-0.30939	-0.11446	-18.319679	1.4	-6.8539
2-Me	-0.1739	-0.27396	-0.04424	-18.353491	160	-4.7959
2-Cl	-0.1823	-0.27754	-0.04925	-18.353338	30	-5.5229
2-NO ₂	-0.1824	-0.30184	-0.11201	-18.353070	85	-5.0706

Примечание: K_i – константа ингибирования.

Вычислительный эксперимент показывает, что чем выше отрицательное значение АЭП на атоме сульфамидного азота, тем больше константа ингибирования K_i, что указывает на уменьшение связывания сульфониламида с катионом цинка. Происходит это потому, что увеличение отрицательного значения АЭП на атоме сульфамидного азота уменьшает кислотность

сульфамида, поскольку упрочняет связь между атомом азота и протоном. Поэтому наблюдаемая картина свидетельствует об участии в ингибировании карбоангидразы анионной формы сульфониламида, что согласуется с литературными данными [33] и анализом [2], а также зависимостью кислотности сульфониламидов от величины АЭП на сульфамидном атоме азота [3, 4].

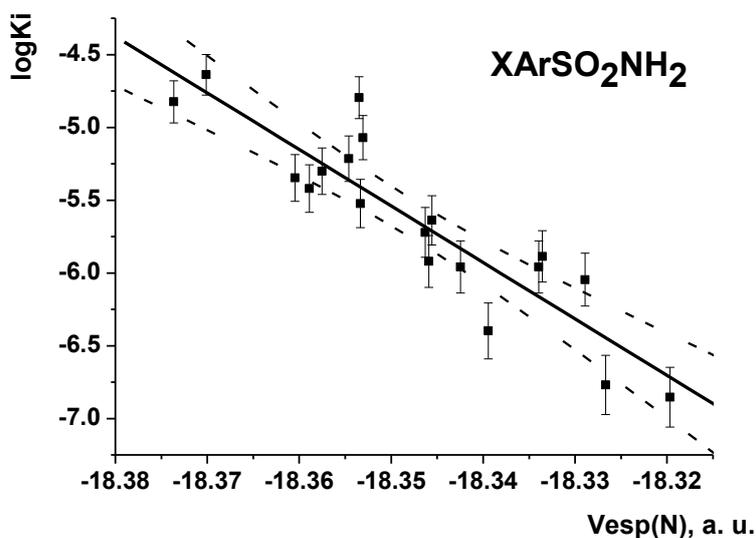


Рис. 1. Ингибирование α-карбоангидразы сульфониламидами как функция электростатического потенциала на сульфониламидном атоме азота.

$\log K_i = (-717.837 \pm 82.694) - (38.817 \pm 4.507) \cdot V_{\text{esp}}(N)$, $R = -0.902$, $SD = 0.277$, $N = 19$, $P < 0.0001$. Коэффициент корреляции (точнее, коэффициент детерминации R^2) проходит проверку на статистическую значимость стандартным способом [1] по критерию Фишера ($F_{\text{эсп}} = 13.84$, $F_{\text{табл}} = 4.51$)

Качество корреляции, выражаемое коэффициентом R (близость его к теоретической ожидаемой единице), указывает на то, что именно данный дескриптор, соответствующий физическому параметру – величине электростатического потенциала – является определяющим указанное взаимодействие.

Незначительные отклонения экспериментальных точек от корреляционной прямой вызваны, вероятно, относительно небольшим вкладом каркаса сульфонамида в гидрофильные и гидрофобные взаимодействия его с аминокислотным окружением в полости фермента [8]. Поскольку атомные заряды линейно связаны с АЭП [5], они также могут быть подходящими дескрипторами исследуемого процесса.

Заключение

Атомный электростатический потенциал на атоме сульфонамидного азота и заряд Хиршфельда представляются адекватными и, вероятно, определяющими дескрипторами взаимодействия сульфонамидов с карбоангидразой CAI, приводящего к ее ингибированию.

Литература

1. Ахназарова С.А., Кафаров В.В. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. М.: ВШ. 1985. 327 с.
2. Крылов Е.Н., Вирзум Л.В. // Topical areas of fundamental and applied research XXII. Morrisville: Lulu Press Inc. 2020. P. 89 – 92.
3. Крылов Е.Н., Вирзум Л.В. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. N 3. С. 527 – 531.
4. Крылов Е.Н., Вирзум Л.В., Сергеева Г.А // European multi science journal. 2018. N 21. P. 22 – 25.
5. Крылов Е. Н., Сергеева Г. А. // Вестник Ивановского государственного университета. Серия «Естественные, общественные науки». 2019. Вып. 1/2. С. 22 – 32.
6. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Квантовая химия органических соединений. Механизмы реакций. М.: Химия, 1986. 248 с.
7. A matter of density. Exploring the electron density concept in the chemistry, biological and materials sciences / Sukumar N., Ed. Hoboken: J.Wiley and Sons Inc. 2013. 318 p.
8. Alterio V., Di Fiore A., D'Ambrosio K., et al. // Chem. Rev. 2012. Vol. 112. Iss. 8. P. 4421–4468. DOI: 10.1021/cr200176r.
9. Alterio V., Vitale R. M., Monti S. M., et al. // J. Am. Chem. Soc. 2006. Vol. 128. N 25. P. 8329 – 8335.
10. Al-Rashida M., Hussain S., Hamayoun M., Altaf A., Iqbal J. // BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation. Vol. 2014. P. 1 – 110. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/162928>
11. Babic S., Horvat A. J. M., Pavlovic D. M., Kastelan-Macan M. // Trends Anal. Chem. 2007. Vol. 26. N 11. P. 1043 – 1061.
12. Baerends E.J., Ziegler T., Autschbach J., et al.. ADF2014. SCM. Theoretical Chemistry. Vrije Universiteit. Amsterdam. The Netherlands. 2014. <http://www.scm.com>. Посл. обр. 25.06.2020.
13. Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications. / Mennucci B., Cammi R. Eds. Chichester: John Wiley & Sons. 2008. P. 65. 637 p.
14. Chiaramonte N., Bua S., Ferraroni M., Nocentini A., Bonardi A., Bartolucci G., Durante M., Lucarini L., Chiapponi D., Dei S. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 151. P. 363 – 375.
15. Chemical reactivity theory. A density functional view. / Chattaraj P.K., Ed. N.-Y.: CRC Press. 2009. 577 p.
16. Hirshfeld F.L. // Theor. Chim. Acta. 1977. Vol. 44. Iss. 2. P. 129 – 138.
17. Kakeya N. N. Yata N., Kamada A., Aoki M. // Chem. Pharm. Bull. 1970. Vol. 18. P. 191 – 194.
18. Kimura E. // Acc. Chem. Res. 2001. Vol. 34. N 2. P. 171 - 179.
19. Kubinyi H. QSAR: Hansch analysis and related approaches. N.-Y.: Wiley-VCH. 1993. 240 p.
20. Liu S.-B. // Acta Phys.-Chim. Sin. 2009. Vol. 25. N 3. P. 590 – 600.
21. Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G. // J. Phys. Chem. B 2009. Vol. 113. No 14. P. 4538 – 4543
22. Marenich A. V., Cramer C. J. Truhlar D. G. // J. Phys. Chem. B 2009. Vol. 113. Iss. 18. P. 6378 – 6396.
23. Mennucci B., Cammi R., Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications, John Wiley & Sons, Chichester, 2008. P. 65.
24. Pothan B., Singh V., Kumar S., Tiwari M. // Indian J. Chem. 2010. Vol. 49B. P. 224 - 233.
25. Politzer P., Murray J. S. Molecular electrostatic potentials. Some observations. / In: Concepts and methods in modern theoretical chemistry. / Ghosh S. K., Chattaraj P. K., Eds. N.-Y.: CRC Press. 2013. P. 181 – 199. (450 p.).
26. Politzer P., Murray J. S. // Theor. Chem. Acc. 2002. Vol. 108. N 3. P. 134 – 142.
27. Seydel J. K. // Pharm. Sci. 1968. Vol. 57. P. 1455.
28. Soriano-Correa C., Esquivel R. O., Sagar R. P. // Int. J. Quant. Chem. 2003. Vol. 94. Iss. 3. P. 165 – 172. DOI: 10.1002/qua.10597
29. Srivastava P., Srivastava Sh., Soni A. K., Singh R. K. // J. Comp. Meth. Mol. Des. 2012. Vol. 2. N 3. P. 99 – 106.
30. Stams T., Christianson D. W. The Carbonic Anhydrase – New Horizons. Basel: Birkhauser Verlag. 2000. P. 159 – 174.
31. Stewart R.F., // Chem. Phys. Lett. 1979. Vol. 65. N 2. P. 335 – 342.

32. Supuran C. T. // Nat. Rev. Drug. Discov. Nature Publishing Group. 2008. Vol. 7. N 2. P. 168–181.

33. Supuran C. T. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2016. Vol. 31. N 3. P. 345 – 360. DOI 10.3109/14756366.2015.1122001.

34. Theoretical aspects of chemical reactivity. / Toro-Labbe A., Ed. Oxford: Elsevier. 2007. 322 p.

35. Todeschini R. Consonni V. Molecular descriptors for chemoinformatics. Vol. 41. / Mannhold R., Kubinyi H., Timmerman H., Ed. 2nd, Revised and Enlarged Edition. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2009. 1257 p.

36. Wiberg K.B., Rablen P.R. // J. Comput. Chem. 1993. Vol. 14. N 2. P. 1504 – 1518.

УДК 546.654:547.581

«СИНТЕЗ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ(II) С ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗОКСАЗИНОВ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ»

Шамсутдинова Медина Хумаидовна
доцент кафедры химии,
Абдулмажидова Таус Ахмедовна
студентка 4-го курса БХФ специальность «химия»
Мачиева Жарадат Алиевна
студентка 5-го курса БХФ специальность «химия»
Чеченский государственный университет
г.Грозный

"SYNTHESIS OF COORDINATION COMPOUNDS OF COPPER (II) WITH DERIVATIVES OF BENZOXASINES BY ELECTROCHEMICAL METHOD"

Shamsutdinova M.Kh.
Associate Professor, Department of Chemistry,
Abdulmazhidova T.A.
4th year student of BHF, specialty "chemistry"
Machieva J.A.
5th year student of BHF, specialty "chemistry"
Chechen State University
DOI: [10.31618/nas.2413-5291.2020.2.56.246](https://doi.org/10.31618/nas.2413-5291.2020.2.56.246)

Аннотация

В данной работе электрохимическим методом синтезированы комплексные соединения Cu(II) с производными дигидро-4Н-3,1-бензоксазинами и изучены их состав, строение и физико-химические свойства. Полученные соединения, как показывают данные элементного анализа, соответствуют составу MLOH. Изучены ИК спектры соединений MLOH. Во всех координационных соединениях молекулы лигандов находятся в раскрытой азометиновой форме. Как показывают данные ИК спектроскопии, в координации с металлами принимают участие два атома кислорода фенильного радикала и атом азота азометинового фрагмента. При переходе от УФ-спектров лигандов к УФ-спектрам комплексных соединений состава MLOH наблюдаются резкие изменения в электронной структуре лигандов в области от 200 до 430 нм. По данным ЭПР спектроскопии полученные комплексные соединения состава MLOH не имеют сигналов в ЭПР спектре. То есть комплексы - диамагнитны при комнатной температуре. На основании изучения ИК-, УФ- и ЭПР-спектров предложены структуры комплексных соединений меди с бензоксазинами.

Abstract

In this work, the complex compounds of Cu (II) with dihydro-4H-3,1-benzoxazines derivatives are synthesized by the electrochemical method and their composition, structure, and physicochemical properties are studied. The resulting compounds, as shown by elemental analysis, correspond to the composition of MLOH. The IR spectra of MLOH compounds were studied. In all coordination compounds, the ligand molecules are in the open azomethine form. As shown by IR spectroscopy, two oxygen atoms of the phenyl radical and a nitrogen atom of the azomethine fragment participate in coordination with metals. Upon transition from the UV spectra of ligands to the UV spectra of complex compounds of the MLOH composition, sharp changes are observed in the electronic structure of ligands in the range from 200 to 430 nm. According to EPR spectroscopy, the obtained complex compounds of the MLOH composition do not have signals in the EPR spectrum. That is, the complexes are diamagnetic at room temperature. Based on the study of IR, UV, and EPR spectra, the structures of coordination compounds of copper with benzoxazines are proposed

Ключевые слова: дигидро-4Н-3,1 бензоксазины, координационные соединения, ИК-, УФ- и ЭПР-спектры.

Key words: dihydro-4H-3,1 benzoxazines, coordination compounds, IR, UV and EPR spectra.