

О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, В. П. Соловьев

**ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫХ И АКЦЕПТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ИОНИЗИРОВАННЫХ АТОМОВ И ГРУПП В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВАХ НА ОСНОВЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

Институт физиологически активных веществ АН СССР, Московская область

Проявление физиологической активности возможно только при электронном и пространственном соответствии вещества и рецептора. В настоящее время сведения о строении многих биологических мишеней носят еще весьма ограниченный характер. В этих условиях особую ценность приобретает выявление структурной общности соединений, обуславливающих один и тот же вид биологической активности. Исследования в этом направлении способствуют обнаружению новых эффективных веществ по конкретному виду биологической активности и косвенно содействуют выявлению отдельных деталей структуры еще не изученных рецепторов.

В основе используемых как в нашей стране, так и за рубежом подходов в этом научном направлении лежит сопоставление химических формул соединений [1, 2]. Следует признать, что в структурной формуле молекулы заложено в неявном виде довольно много информации качественного характера. Количественная же сторона взаимодействия веществ в рамках проблемы связи структуры вещества с биологической активностью (ССА) практически не рассматривалась, за исключением эмпирической модели К. Хэнча, основанной на линейной зависимости свободной энергии процесса взаимодействия вещества с рецептором от природы заместителей [3]. Однако эта модель пригодна для анализа только рядов родственных соединений и вследствие многопараметрического характера подчас теряет прямой физический смысл.

В применяемом в настоящее время дискрипторном языке для анализа сходства элементов электронной структуры большого числа соединений используются различные способы расчленения структурной формулы с помощью всевозможных дескрипторов: либо это выделение дескрипторных центров в методе фрагментарного кода суперпозиции подструктур [4, 5], либо целый набор топологических дескрипторов: дескрипторы фрагментов, субструктурные дескрипторы, дескрипторы окружения, молекулярная связность и т. д. [2].

В [6] отмечено, что указанные подходы, в основном базирующиеся на стремлении записать на языке ЭВМ структурные формулы соединений, не в состоянии корректно отобразить способность биологически активных молекул к взаимодействию с рецепторами. В качестве разумной альтернативы в [6] предложено способность к взаимодействию одного и того же атома в разном окружении характеризовать так называемыми электронодонорными и акцепторными факторами, оцениваемыми с помощью энтальпии  $^1 \Delta H$  взаимодействия.

Значения  $\Delta H$  могут быть найдены либо экспериментально, либо с помощью различных эмпирических уравнений. В этом направлении широкое распространение получили, в частности, работы Драго и соавт. [7—9], в которых применен аддитивно-мультипликативный принцип расчета  $\Delta H$ . В [10] приведена новейшая модификация этого подхода:

$$-\Delta H \text{ (ккал/моль)} = I_A I_B + c_A c_B + t_A t_B, \quad (1)$$

где  $I_A$ ,  $c_A$ ,  $t_A$  — эмпирические параметры электронного акцептора;  $I_B$ ,  $c_B$ ,  $t_B$  — эмпирические параметры электронного донора.

Более простой метод расчета на основе мультипликативного подхода был предложен А. В. Иогансенем [11, 12]:

<sup>1</sup> Авторы отдают себе отчет в том, что более полную информацию о характере взаимодействия можно получить при использовании также свободной энергии и энтропии взаимодействия.

$$-\Delta H_{ij} \text{ (ккал/моль)} = \Delta H_{11} P_i E_j, \quad (2)$$

где  $P_i$  и  $E_j$  — безразмерные факторы акцептора и донора соответственно;  $\Delta H_{11} = 5,3$  ккал/моль — коэффициент, определяемый по стандартному комплексу фенол ( $P_i = 1,00$ ) — диэтиловый эфир ( $E_j = 1,00$ ) в  $\text{CCl}_4$  ( $T = 298$  К).

В [6] подход А. В. Иогансена был перенесен в проблему ССА для нахождения значений электронодонорных ( $E_j$ ) и акцепторных ( $E_i$ ) факторов реакционных центров биологически активных молекул с построением единой шкалы на основе формулы

$$E_{i(j)} = \frac{\Delta H_{ij}}{|\Delta H_{11}| E_{j(i)}} \quad (3)$$

где  $E_i = -P_i$ .

В [13] с использованием унифицированной шкалы донорных и акцепторных факторов была введена классификация наиболее распространенных дескрипторных центров с разработкой простых правил кодирования структур сложных физиологически активных молекул.

Следует подчеркнуть, что соотношение (3) успешно применялось при взаимодействии нейтральных донорных и акцепторных пар. В случае же выявления взаимоотношений биологически активных соединений с рецепторами необходимо считаться со следующими видами взаимодействия: 1) нейтрального электронодонорного фрагмента с нейтральным электроакцепторным центром; 2) ионизированной электронодонорной группировки с нейтральным электроакцепторным центром; 3) ионизированной электроакцепторной группировки с нейтральным электронодонорным центром; 4) ионизированных электронодонорного и электроакцепторного центров.

В настоящей работе обсуждается возможность использования уравнения (3) для оценки электронодонорной (акцепторной) способности не только нейтральных, но и ионизированных партнеров. В первую очередь с позиции физиологической активности интерес представляет оценка значений  $E_j$  для ионов  $\text{OH}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ . Опираясь на ограниченные данные об экспериментальных значениях  $\Delta H$  взаимодействия указанных ионов с  $\text{H}_2\text{O}$ , а для  $\text{Cl}^-$  также с  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ , *трет*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ ,  $\text{CHCl}_3$  и  $\text{SO}_2$  в газовой фазе [10], мы на основе формулы (3) и значений  $E_i$  партнеров [11] оценили электронодонорные факторы  $E_j(\text{OH}^-) = 8,5$ ,  $E_j(\text{F}^-) = 8,0$  и  $E_j(\text{Cl}^-) = 6,7$ . Можно было попытаться привлечь к этой оценке не только экспериментальные, но и рассчитанные по (1) значения  $\Delta H$ . Это могло дать возможность расширить число пар донор — акцептор с включением других заряженных и нейтральных акцепторов и использовать уже методы регрессивного анализа для оценки  $E_j$  заряженных анионов. Однако приведенные в табл. 1 статьи [10] параметры вместе со значениями стандартных ошибок отчетливо свидетельствуют о возможности привнесения существенных ошибок за счет несовершенства схемы расчета (1) для ионизированных галогенов и гидроксильной группы. Так, в случае взаимодействия  $\text{Br}^-$  и  $\text{I}^-$  с хлороформом ( $E_i = -0,35$ ), водой ( $E_i = -0,55$ ), *м*-трифторметил-фенолом ( $E_i = -1,10$ ), *м*-фтор-фенолом ( $E_i = -1,05$ ), фенолом ( $E_i = -1,00$ ) и  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  ( $E_i = -1,15$ ) взаимосвязь  $\Delta H$ , рассчитанных на основе формулы (1), и  $E_i$  выглядит следующим образом:

$$\text{Br}^-: -\Delta H \text{ (ккал/моль)} = (3,1 \pm 11,2) - (25,2 \pm 12,2) E_i; \quad R = 0,944; \quad n = 6; \quad P = 0,95;$$

$$\text{I}^-: -\Delta H \text{ (ккал/моль)} = (3,5 \pm 13,1) - (22,2 \pm 14,3) E_i; \quad R = 0,907; \quad n = 6; \quad P = 0,95,$$

где  $n$  — число точек;  $R$  — коэффициент линейной корреляции;  $P$  — уровень значимости.

Учитывая, что для стандартного нейтрального донора — диэтилового эфира ( $E_j = 1,00$ ) аналогичная зависимость имеет вид

$$-\Delta H \text{ (ккал/моль)} = (2,1 \pm 1,2) - (4,0 \pm 1,3) E_i; \quad R = 0,974; \quad n = 6; \quad P = 0,95,$$

можно ориентировочно оценить  $E_j(\text{Br}^-) = 6,3$  и  $E_j(\text{I}^-) = 5,5$ . Однако следует отдавать себе отчет в том, что эти цифры, оцененные с привлечением формулы (1), впрочем, как и  $E_j$  для  $\text{OH}^-$ ,  $\text{F}^-$  на основе экспериментальных значений  $\Delta H$  одной пары донор — акцептор, носят приближенный харак-

Уравнение линейной регрессии  $-\Delta H$  (ккал/моль) =  $A + B \cdot E_j$  при взаимодействии ионизированных акцепторов с нейтральными донорами ( $P=0,95$ )

Акцептор	A	$\pm \Delta A$	B	$\pm \Delta B$	R	n
Li <sup>+</sup>	9,9	2,0	19,7	1,8	0,993	11
Na <sup>+</sup>	3,3	2,2	16,8	2,0	0,988	11
K <sup>+</sup>	-3,1	2,5	14,1	2,1	0,989	8
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>+</sup>	-3,8	4,3	19,7	3,6	0,984	8
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	9,1	2,7	21,4	2,4	0,989	11
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	24,4	1,9	23,9	1,7	0,996	11
CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	63,4	1,7	28,8	1,5	0,998	11
H <sup>+</sup>	154,8	7,0	42,9	6,3	0,981	11

тер и требуют дальнейшего уточнения с накоплением корректных calorиметрических экспериментальных данных для газовой фазы.

Существенно лучше ситуация в случае оценки взаимодействия заряженных акцепторов с нейтральными донорами. Наличие большого массива экспериментальных данных, а также незначительные для рассмотренных соединений стандартные ошибки параметров формулы (1) дают возможность использовать метод регрессионного анализа для оценки значений  $E_i$  ряда заряженных акцепторов. При такой работе в качестве нейтральных доноров были выбраны пиридин ( $E_j=1,53$ ), триэтиламин ( $E_j=1,70$ ), ацетонитрил ( $E_j=0,75$ ), хлорацетонитрил ( $E_j=0,62$ ), диметилформамид ( $E_j=1,17$ ), этилацетат ( $E_j=0,88$ ), ацетон ( $E_j=0,93$ ), диэтиловый эфир ( $E_j=1,00$ ), тетрагидрофуран ( $E_j=1,04$ ), диметилсульфоксид ( $E_j=1,27$ ) и диоксан ( $E_j=0,94$ ). Все указанные значения  $E_j$  взяты из [11, 12]. Для стандартного нейтрального электронного акцептора (фенол,  $E_i=-1,00$ ) зависимость значений энтальпии взаимодействия с указанными донорами имела вид

$$-\Delta H \text{ (ккал/моль)} = (1,2 \pm 0,6) - (4,5 \pm 0,5) E_j; R = 0,987; n = 11; P = 0,95,$$

В случае ионизированных акцепторных групп получены уравнения, представленные в табл. 1.

При рассмотрении этого материала в случае K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> и *трет*-бутильного катиона можно пренебречь свободным членом и по коэффициентам при  $E_j$  оценить значения  $E_i(\text{Na}^+) = -3,7$ ,  $E_i(\text{K}^+) = -3,1$ ,  $E_i[(\text{CH}_3)_3\text{C}^+] = -4,4$ . Для остальных катионов нельзя не учитывать значительные по величине свободные члены. Более того, следует отметить вполне четкую тенденцию к увеличению значений свободного члена уравнений с возрастанием энтальпии взаимодействия и уменьшением размера катиона. Как и раньше, по соотношению величины коэффициентов при  $E_j$  можно оценить значение  $E_i$ :

$$E_i(\text{Li}^+) = -4,4, \quad E_i[(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+] = -4,7, \quad E_i(\text{CH}_3\text{CH}_2^+) = -5,3,$$

$$E_i(\text{CH}_3^+) = -6,4, \quad E_i(\text{H}^+) = -9,5.$$

Эти значения в случае, когда партнер по взаимодействию — электронный донор — является постоянным (известен он или нет), дают возможность сопоставить относительную электроакцепторную способность указанных катионов. Что же касается приближенного расчета  $\Delta H$  для этих катионов при взаимодействии с нейтральными донорами, то его можно проводить по модифицированной формуле

$$\Delta H_{ij} \text{ (ккал/моль)} = |\Delta H_{11}| E_i E_j + k_0,$$

где  $k_0$  — свободный член из табл. 1.

Следующим этапом работы было выявление постоянства значений  $E_i$  и  $E_j$  заряженных донорных и акцепторных групп при взаимодействии не только с нейтральными, но и с ионизированными партнерами. Для этого было проведено сопоставление экспериментальных и рассчитанных по (1) и (3) значений  $\Delta H$  взаимодействия заряженных доноров с заряженными акцепторами (табл. 2).

Энтальпия ( $-\Delta H$ , ккал/моль) взаимодействия в газовой фазе заряженных доноров с заряженными акцепторами

Донор	Акцептор								$-\Delta H$
	$Li^+$	$Na^+$	$K^+$	$(CH_3)_3C^+$	$(CH_3)_3CH^+$	$CH_3CH_2^+$	$CH_3^+$	$H^+$	
OH <sup>-</sup>	184,0	162,0	144,0	220,0	223,0	235,0	276,0	390,8	*
	190,0	165,3	146,9	212,1	215,3	236,2	275,1	390,9	**
F <sup>-</sup>	198,2	166,7	140,0	198,2	212,0	238,5	288,3	428,0	***
	181,0	152,0	137,0	...	201,0	220,0	254,0	371,3	*
Cl <sup>-</sup>	177,5	154,3	137,0	197,2	200,6	220,3	257,3	367,3	**
	186,5	156,9	131,4	186,6	199,3	224,7	271,4	402,8	***
Br <sup>-</sup>	154,0	133,0	117,0	193,0	171,0	193,0	227,0	333,3	*
	150,6	130,9	114,9	194,0	175,3	194,0	229,7	330,9	**
I <sup>-</sup>	156,4	131,4	110,2	156,4	167,0	188,2	227,4	335,2	***
	147,0	128,0	113,0	160,0	163,0	185,0	218,0	323,6	*
I <sup>-</sup>	144,5	125,5	110,1	163,4	167,7	186,0	220,9	319,7	**
	146,9	123,5	103,5	146,9	156,9	177,0	219,7	317,2	***
I <sup>-</sup>	138,0	117,0	107,0	150,0	155,0	177,0	211,0	314,3	*
	135,4	117,3	102,1	152,9	158,3	176,7	212,8	312,6	**
	128,3	107,9	90,4	128,4	137,0	154,5	186,6	276,9	***

Примечание. \* — экспериментальные значения [10, 14, 15]; \*\* — значения, рассчитанные по (1); \*\*\* — значения, рассчитанные по (3).

Рассмотрение этих данных показывает, что в случае взаимодействия катионов с анионами формула (3) дает результаты, вполне сопоставимые с экспериментальными или рассчитанными по (1); для 34 из 40 рассмотренных пар заряженных доноров и акцепторов отклонение рассчитанных по (3) значений  $\Delta H$  не превышает 10% от экспериментальных.

Это заключение дает основание по величинам  $\Delta H$  взаимодействия различных органических и неорганических катионов и анионов оценить на основе формулы (3) неизвестные величины  $E_i$  и  $E_j$  для таких важных фрагментов биологически активных веществ, как  $RCOO^-$  и  $R^1R^2R^3R^4N^+$  (табл. 3 и 4).

Таким образом, представленный в этой статье материал по оценке электронодонорных и акцепторных факторов ионизированных фрагментов вместе с предыдущими данными по неионизированным группам [6, 13] позволя-

Таблица 3

Энтальпия  $\Delta H$  диссоциации в газовой фазе кислот формулы  $RCOOH$  [16, 17] и  $E_j$  соответствующих анионов  $RCOO^-$ 

R	$\Delta H$ , ккал/моль	$E_j$	R	$\Delta H$ , ккал/моль	$E_j$
<i>m</i> -ОНС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	323,4	6,4	<i>o</i> -NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	334,6	6,6
<i>m</i> -O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	325,6	6,5	<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	335,0	6,6
<i>n</i> -NC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	326,4	6,5	<i>m</i> -ОНС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	336,0	6,7
<i>m</i> -NC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	327,1	6,5	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	336,5	6,7
<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	327,7	6,5	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	336,8	6,7
<i>o</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	327,9	6,5	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	336,8	6,7
BrCH <sub>2</sub>	331,5	6,6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	337,3	6,7
ClCH <sub>2</sub>	332,6	6,6	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	338,0	6,7
<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	332,6	6,6	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	338,0	6,7
<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	332,9	6,6	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	338,4	6,7
<i>n</i> -НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	333,2	6,6	<i>m</i> -NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	338,8	6,7
<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	333,5	6,6	<i>n</i> -NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	339,6	6,7
<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	333,5	6,6	H	342,2	6,8
<i>n</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	334,4	6,6	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	343,3	6,8
FCH <sub>2</sub>	334,6	6,6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	344,2	6,8
			CH <sub>3</sub>	345,7	6,9

Энтальпия  $\Delta H$  диссоциации в газовой фазе соединений формулы  $R^1R^2R^3R^4N+OH^-$  и  $E_i$  соответствующих катионов  $R^1R^2R^3R^4N^+$

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$\Delta H$ , ккал/моль	$E_i$
H	H	H	H	192,2	-4,3
H	H	H	CH <sub>3</sub>	183,9	-4,1
H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	181,3	-4,0
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	177,7	-3,9
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	173,9	-3,9
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	173,3	-3,8
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	167,4	-3,7
$C_6H_5\overset{+}{N}-H$				177,7	-3,9

Примечание. Оценка энтальпий диссоциации соединений в газовой фазе проведена по данным [10] с использованием термохимических циклов.

ет провести количественное сопоставление потенциальной возможности взаимодействия различных фрагментов молекул сложных биологически активных веществ с рецепторами.

По нашему мнению, дальнейшее развитие рассматриваемого подхода может быть связано с существенным расширением, накоплением и систематизацией корректных экспериментальных спектроскопических и калориметрических данных по термодинамическим характеристикам взаимодействия различных пар доноров и акцепторов в газовой фазе и инертной среде, а также с учетом изменения характера взаимодействия биологически активного вещества с рецептором при переходе от инертной среды к водной, являющейся основой физиологической среды.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голендер В. Е., Розенблит А. Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. Рига, 1978.
2. Стьюпер Э., Брюггер У., Джурс П. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. М., 1982.
3. Хэнч К. — Хим.-фарм. ж., 1980, № 10, с. 15—29.
4. Авидон В. В., Лексина Л. А. — Науч.-техн. информ. (ВИНИТИ). Сер. 2, 1974, № 3, с. 22—25.
5. Авидон В. В. — Хим.-фарм. ж., 1974, № 8, с. 22—25.
6. Раевский О. А., Новиков В. П. — Там же, 1982, № 5, с. 583—586.
7. Drago R. S., Vogel G. C., Needham T. E. — J. Am. chem. Soc., 1971, v. 93, p. 6014—6026.
8. Guidry R. M., Drago R. S. — Ibid., 1973, v. 95, p. 759—763.
9. Drago R. S., Par L. B., Chamberlain C. S. — Ibid., 1977, v. 99, p. 3203—3209.
10. Kroeger M. K., Dago R. S. — Ibid., 1981, v. 103, p. 3250—3262.
11. Йогансен А. В. — Теорет. и эксперим. химия, 1971, № 7, с. 302—311.
12. Йогансен А. В. — Там же, с. 312—317.
13. Раевский О. А., Авидон В. В., Новиков В. П. — Хим.-фарм. ж., 1982, № 8, с. 968—971.
14. McMilin D. R., Drago R. S. — Inorg. Chem., 1972, v. 11, p. 872—879.
15. Jolly W. L., Illige J. D., Mendelsohn M. H. — Ibid., p. 869—872.
16. McMahon T. B., Kebarle P. — J. Am. chem. Soc., 1971, v. 99, p. 2222—2230.
17. Кабачник М. И. — Успехи химии, 1979, т. 48, вып. 9, с. 1523—1547.