

УДК 543.544

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АДАМАНТАНА¹

© 2002 Е.Е. Финкельштейн, С.В. Курбатова, Е.А. Колосова²

Исследована взаимосвязь между структурой и биологической активностью структурных аналогов адамантана. С использованием программ PASS, Nupatchem рассчитаны значения вероятности проявления биологической активности этими соединениями, а также их структурные, физико-химические и топологические характеристики.

Огромные средства тратятся в последнее время на поиски более эффективных лекарственных препаратов, поэтому весьма актуальной проблемой, интерес к которой с каждым годом все возрастает, является возможность предсказания биологической активности веществ на основании их молекулярной структуры. Решение этой проблемы осложняется как минимум тремя факторами: огромным количеством известных к настоящему времени органических соединений, разнообразием проявления форм живых организмов (бактерии, человек и др.), представляющих собой различные биологические системы, и, наконец, различными подходами к решению этой проблемы — с позиции биохимии, медицинской химии, физической органической химии, фармакологии с их собственными методами и путями решения [1–2].

Наличие биологической активности у органических соединений может стать основой для практического использования биологически активных веществ (БАВ) в качестве лекарств, ветеринарных препаратов, пищевых добавок, средств защиты растений, парфюмерных и косметических средств. С другой стороны, в некоторых случаях биологическая активность соединений является причиной нежелательных токсических эффектов, препятствующих применению многих препаратов, потенциально опасных и обладающих канцерогенностью, мутагенностью и т.п. Широко используемые в настоящее время подходы количественных соотношений "структура – свойство" (Quantitative Structure – Property Relationship – QSPR) и "... структура – активность" (Quantitative Structure – Activity Relationship – QSAR) позволяют предсказывать один или несколько видов активности, как правило, в пределах определенного класса химических соединений [3]. При этом хорошо известно, что избирательность биологического действия всегда относительна, а большинство известных биологически активных соединений обладает несколькими или даже многими видами биологической активности. Возможность предварительной оценки общего биологического потенциала молекулы позволила бы отобрать на ранних стадиях

¹Представлена доктором химических наук профессором Л.А. Онучак.

²Финкельштейн Елена Евгеньевна, Курбатова Светлана Викторовна (curbatsv@ssu.samara.ru), Колосова Елена Александровна, кафедра общей химии и хроматографии Самарского государственного университета, 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

исследования вещества, обладающие требуемыми свойствами и не имеющие нежелательных видов биологической активности.

Эта идея лежит в основе функционирования разработанной компьютерной программы прогноза спектра биологической активности химических соединений PASS — Prediction of Activity Spectra for Substances, позволяющей предсказывать свыше 700 фармакологических эффектов и биохимических механизмов действия по структурной формуле соединения на основе анализа обучающей выборки известных БАВ, принадлежащих к разным химическим классам [4].

Принято считать, что молекулы биологически активного вещества претерпевают в организме ряд физико-химических и химических превращений: растворение, сорбцию, распределение, связывание, химическую реакцию, выделение и т.д. Очевидно, что любой из этих этапов или их сочетание в каждом конкретном случае может определять направленность фармакологического действия вещества или являться лимитирующей стадией суммарного эффекта, определяемого как биологическая активность [5].

Для оценки биологической активности химического соединения по его физическим, химическим и физико-химическим показателям широко применяются методы, основанные на поиске статистических зависимостей между этими характеристиками и биологической активностью. С целью учета влияния на биологическую активность отдельных структурных фрагментов молекулы предлагается использовать индукционные и стерические константы Гаммета и Тафта; молекулярную рефракцию; параметр, учитывающий гидрофобный (липофильный) характер молекул и отдельных заместителей (π), сорбционные характеристики молекул, определяемые методами жидкостной или газовой хроматографии [4].

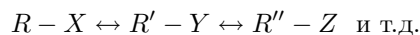
В литературе предложены модели действия биологически активного вещества на основании хроматографических характеристик, позволяющие с достаточной точностью и надежностью рассчитывать параметры токсичности [6–7]. С точки зрения практического применения показана возможность использования отношения логарифмических индексов удерживания на полярной и неполярной неподвижных фазах ($I_{\text{п}}/I_{\text{нп}}$) для оценки вклада, который вносят различные функциональные группы или структурные элементы в изменение токсичности веществ. Известно, что токсичность неэлектролитов (так же, как и хроматографические свойства) связана со степенью усложнения и специфичности межмолекулярных взаимодействий, определяющих их подвижность в биологическом объекте. Показано, что значительными возможностями для описания структуры органических молекул обладает величина, равная отношению хроматографических индексов удерживания одного и того же вещества на жидкокristаллической и неполярной фазах ($I_{\text{жк}}/I_{\text{нп}}$).

В качестве модели для изучения взаимосвязи между структурой и биологической активностью (БА) веществ нами выбраны структурные аналоги адамантана, являющиеся вполне перспективными объектами исследования как с теоретической точки зрения, так и с точки зрения их практического использования. Исследование физико-химических свойств адамантана и его производных открывает большие возможности для широкого использования их в медицине и технике. На сегодняшний день получено большое количество соединений, содержащих адамантический фрагмент, обладающих биологической активностью и уникальными физико-химическими свойствами.

Метод структурной аналогии широко применяется при исследовании спектральных и масс-спектральных характеристик соединений, прогнозировании температур кипения, величин хроматографического удерживания и т.д. [8–9]. В качестве струк-

турных аналогов могут рассматриваться вещества с близким по структуре углеродным скелетом и различными функциональными группами, многорядные гомологи, ароматические и гетероциклические соединения, то есть достаточно широкие таксономические группы. Основные принципы использования физико-химических методов для выяснения структуры гомологов или структурных аналогов одинаковы и сводятся к доказательству присутствия (или отсутствия) отдельных фрагментов, то есть групповой идентификации на различных уровнях детализации структурных особенностей. Такой подход к применению физико-химических методов в значительной степени связан с концепцией аддитивности физико-химических свойств органических веществ.

Понятие "структурная аналогия" в настоящее время не имеет точного определения. В соответствии с ним возможны вариации фрагментов молекул, не противоречащие взаимно однозначному сопоставлению структур молекул органических соединений разных таксономических групп (классов веществ или их совокупностей):



Варьирование двух и более структурных фрагментов молекул органических соединений ведет к формированию двух- и многомерных таксономических групп. По мнению авторов [8], ряд структурных фрагментов в составе органических молекул может быть однозначно или с весьма высокой вероятностью опознан в составе даже неизвестных веществ. К их числу относятся такие группы, как $C_6H_5CH_2-$, C_6H_5CO- , $(CH_3)_2NCH_2-$, $(C_6H_5)_2NCH_2$, и некоторые другие. Теоретическое "замещение" подобных фрагментов в составе молекул неизвестных соединений на более простые группы приводит к изменению молекулярных масс, величин хроматографического удерживания, других физико-химических характеристик и, по-видимому, биологической активности.

Как известно, адамантан является трициклическим мостиковым углеводородом состава $C_{10}H_{16}$, состоящим из трех циклогексановых колец в конформации кресла, он наиболее устойчив из трициклических углеводородов, что объясняется тетраэдрической направленностью связей всех атомов углерода и их фиксированным положением.

На рис. 1 представлена молекула тетродотоксина, фармакологическое действие которого заключается в способности даже в очень малых концентрациях (10^{-10} М – 10^{-6} М) блокировать натриевую проводимость в возбудимых мембранах. Это вещество представляет собой сложное полициклическое соединение с диоксаадамантановым скелетом, содержащим сопряженный циклический гуанидиновый фрагмент, и также может быть рассмотрено в качестве структурного аналога адамантана.

Высокая биологическая активность данного соединения послужила основой для исследования в нашей работе структурных аналогов адамантана с другими гетероатомами в молекуле. В качестве таких аналогов были выбраны несколько групп соединений, представленных на рис. 2. Одна из групп сформирована по принципу усложнения молекул аналогов при переходе от пяти- к шестичленным циклам, от циклоалканов к ароматическим соединениям — содержащим и не содержащим гетероатом, и затем к каркасным соединениям. Вторая группа формировалась посредством введения гетероатома в адамантановое ядро.

Как известно, физико-химические свойства органических соединений в первую очередь определяются структурой молекулы. При этом большое влияние на распределение электронной плотности в молекуле оказывают заместители. Это влияние обычно не является однородным, оно передается по нескольким механизмам в зависимости от свойств самого заместителя, а также от типа реакционного центра,

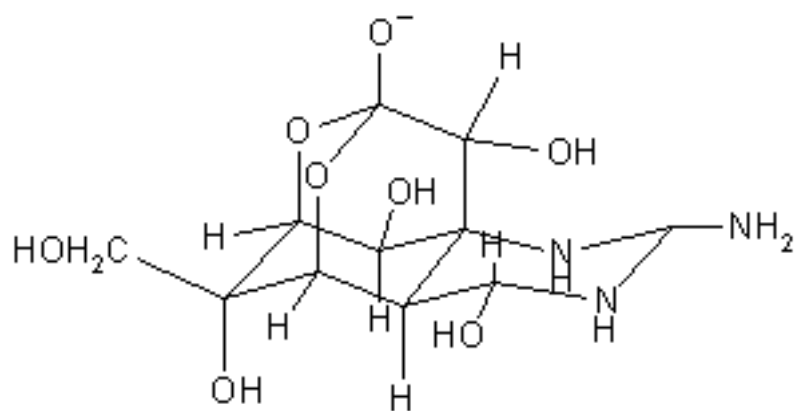


Рис. 1. Структура молекулы тетродотоксина

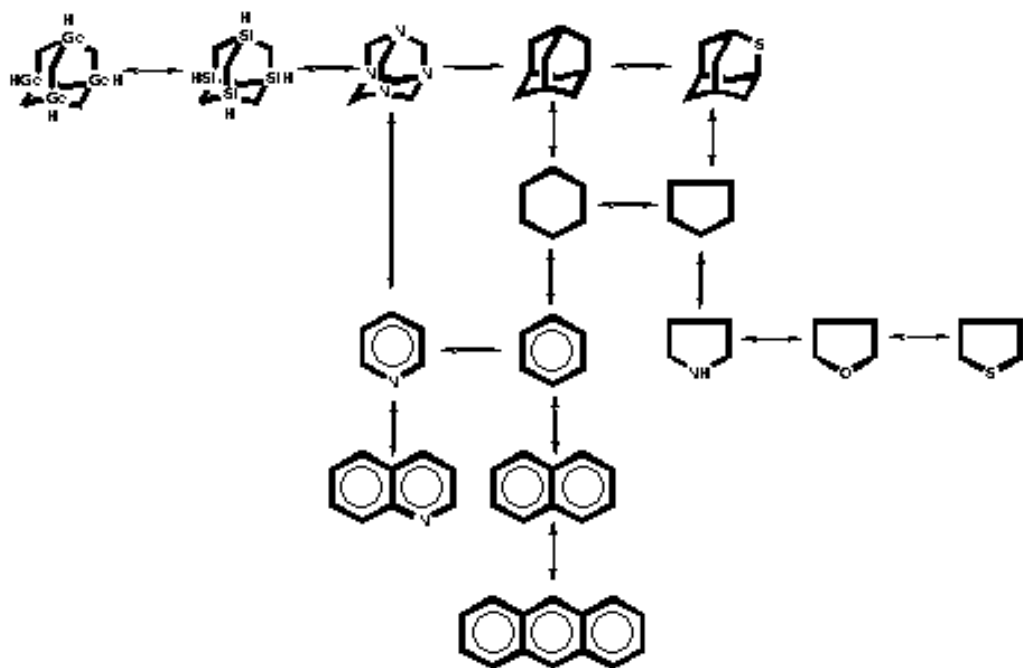


Рис. 2. Структурные аналоги адамантана

молекулярного остова и даже внешних факторов (температуры, давления). Один заместитель может оказывать влияние, соответствующее сумме нескольких эффектов. Поэтому нами исследованы структурные параметры и их изменение при переходе от одного аналога к другому и при введении электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в молекулы исследованных веществ.

Для оценки влияния структуры молекул аналогов адамантана на проявляемую БА были определены некоторые структурные и электронные параметры, а также физико-химические характеристики органических соединений с потенциальной биологической активностью (значения энергии молекулы (E , ккал/моль), молярного объема (V , Å³), коэффициента распределения в системе н-октанол – вода ($\log P$), молярной рефракции (M_R , см³/моль), поляризуемости (α , Å³), молярной массы (M , г/моль), площади поверхности (S , Å²) и дипольного момента (μ , D)), расчет которых проводили методами молекулярной механики с помощью программ HyperChemPro 6.0 (оптимизацию геометрии молекулы осуществляли полуэмпирическим методом AM1) и ChemPlus QSAR Properties. Вероятность проявления БА структурными аналогами адамантана рассчитывали с помощью программы PASS. Результаты расчетов представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Некоторые характеристики структурных аналогов адамантана

Название	Энергия гидратации, ккал/моль	Показатель преломления, n_D^{20}	Площадь поверхности молекулы, Å ²	Объем молекулы, Å ³
Адамантан	1,974	1,5680	168,75	146,13
Уротропин	0,471		153,65	130,96
Циклогексан	2,491	1,4262	129,57	101,41
Бензол	2,108	1,5011	108,29	86,13
Пиридин	3,920	1,5096	104,00	81,56
Нафталин	2,307	1,5823	154,23	131,59
Хинолин	3,560	1,6268	150,44	127,09
Антрацен	2,683		200,27	117,06
Циклопентан	–	1,4065	–	334,54
Фуран	5,859	1,4214	89,13	67,13
Тиофен	2,988	1,5287	97,64	76,08
Пиррол	6,403	1,5141	90,78	69,23

Как следует из табл. 1, для молекул веществ с незначительными внутримолекулярными электронными взаимодействиями характерны большие значения всех структурных и электронных параметров, чем для структурных аналогов. Так, при переходе от адамантана к 1, 3, 5, 7 тетраазаадамантану (уротропину), от циклогексана к бензолу, от бензола к пиридину, от нафталина к хинолину происходит уменьшение значений объемов и площади поверхности молекул, уменьшение поляризуемости и значений коэффициента распределения в системе "н-октанол – вода". Можно предположить, что наличие внутримолекулярных электронных взаимодействий является основным фактором, приводящим к уменьшению как объема, так и площади поверхности молекул. Таким образом, очевидно, что для широких таксономических групп, какими являются структурные аналоги, наблюдается закономерное изменение в структуре и электронной плотности молекул. Переход от моно- к бициклическим соединениям, увеличение размеров цикла, сопровождающиеся естественным

Таблица 2

Некоторые физико-химические параметры структурных аналогов адамантана

Название	$\log P$	Поляризуемость молекулы, $\text{\AA}^3$	P_a	I_{ApL}	I_{Cw20M}
Адамантан	2,692	16,80	0,886	1144	1400
Уротропин	1,766	14,87	0,916	–	–
Гермаадамантан	–1,120	23,18	0,721	–	–
Силаадамантан	–1,120	18,71	0,987	–	–
Тиаадамантан	1,800	17,97	0,803	–	–
Циклогексан	2,378	11,01	0,846	696	600
Бензол	2,047	10,43	0,687	686	979
Пиридин	0,735	9,73	0,805	749	1242
Нафталин	3,049	17,70	0,865	1137	1257
Хинолин	2,136	17,00	0,852	1312	1442
Антрацен	4,051	24,97	0,866	1791	1824
Циклопентан	1,981		0,846	587	539
Фуран	0,703	7,59	0,860	641	
Тиофен	1,046	9,96	0,910	694	1054
Пиррол	0,525	8,31	0,879	698	1516

Примечание. P_a — вероятность проявления биологической активности.

возрастанием молекулярной массы, также приводят к увеличению соответствующих параметров.

Одним из методов, позволяющих моделировать биохроматографические процессы, происходящие при введении лекарственных препаратов в живой организм, является хроматография. Многими авторами сорбция рассматривается как один из возможных механизмов биологического действия, поэтому исследование взаимосвязи физико-химических и хроматографических характеристик с вероятностью проявления биологической активности представляется весьма перспективным. Наиболее подходящим вариантом для изучения биохроматографических процессов, безусловно, является жидкостная хроматография, однако исследование величин удерживания и в газо-жидкостном варианте может оказаться полезным при моделировании механизма биологического действия лекарственных препаратов и биологически активных веществ. В табл. 2 представлены значения величин удерживания полярной и неполярной неподвижными фазами для некоторых структурных аналогов. Поскольку тип межмолекулярного взаимодействия в системе "сорбат – сорбент" определяется как природой неподвижной жидкости, так и сорбата, для структурных аналогов наблюдаются закономерные изменения характеристик удерживания при переходе от цикланов к ароматическим соединениям, от карбоциклов к гетероциклам и от моно- к дициклическим аналогам. Кроме того, изменение природы функциональной группы, находящейся в цикле, адамантановом каркасе или бензольном кольце, не оказывает значительного влияния на индексы удерживания, если только эта группа не является основным центром, ответственным за взаимодействие с неподвижной фазой. Положение функциональной группы или заместителя в соответствующих

циклах влияет лишь на удерживание полициклических или полифункциональных молекул. Величина характеристики удерживания изменяется также, если в цикле изменяется положение функциональной группы или заместителя, выступающих в качестве центров взаимодействия с неподвижной фазой. Изменение величин удерживания при этом является результатом перераспределения электронной плотности в молекулах соответствующих соединений, приводящим к изменению характера и силы межмолекулярных взаимодействий. Такие изменения, на наш взгляд, должны приводить и к соответствующим изменениям биологического действия вещества, если за его основу берется сорбционный механизм.

В табл. 2 представлены значения вероятности проявления биологической активности структурными аналогами адамантана, рассчитанные с использованием программы PASS.

Как следует из табл. 2, среди структурных аналогов адамантана минимальные значения вероятности проявления БА имеют бензол и гермаадамантан, максимальные — силаадамантан, уротропин, адамантан и тиофен. Следует отметить, что при этом уротропин и силаадамантан характеризуются минимальными значениями коэффициента распределения в системе "н-октанол – вода", которые, как известно, определяют гидрофобность соединений.

Добавление бензольного кольца при переходе от пиридина к хинолину, нафталина к антрацену приводит к увеличению значения вероятности проявления биологической активности. Среди пятичленных гетероциклов наиболее вероятно проявление биологической активности у тиофена, наименее вероятно — у цикlopентана. При этом тиофен имеет максимальные значения поляризуемости и дипольного момента, а цикlopентан — максимальные значения коэффициента распределения в системе "н-октанол – вода". Появление гетероатома при переходе от бензола к пиридину приводит к увеличению вероятности проявления биологической активности от 0.687 до 0.805. В то же время среди азотсодержащих гетероциклов (пиррола, хинолина и пиридина) максимальная вероятность проявления биологической активности установлена у пиррола ($P_{a \max} = 0.879$), а минимальная у пиридина ($P_{a \max} = 0.805$).

В целом же рост вероятности проявления биологической активности для структурных аналогов адамантана наблюдается в ряду: бензол ($P_{a \max} = 0.687$), гермаадамантан ($P_{a \max} = 0.721$), тиаадамантан ($P_{a \max} = 0.803$), пиридин ($P_{a \max} = 0.805$), циклогексан ($P_{a \max} = 0.846$), цикlopентан ($P_{a \max} = 0.846$), хинолин ($P_{a \max} = 0.852$), фуран ($P_{a \max} = 0.860$), нафталин ($P_{a \max} = 0.865$), антрацен ($P_{a \max} = 0.866$), пиррол ($P_{a \max} = 0.879$), адамантан ($P_{a \max} = 0.886$), тиофен ($P_{a \max} = 0.910$), уротропин ($P_{a \max} = 0.916$), силаадамантан ($P_{a \max} = 0.987$).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ФЦП "Интеграция", код темы ИО588.

Литература

- [1] Раевский А.О., Салегин А.М.. Моделирование связи "структура–активность". III. Системный физико-химический подход к конструированию биологически активных веществ// Хим.-фарм. журн. 1990. № 1. С. 43–46.
- [2] Ханч К. Об использовании количественного соотношения "структура–активность" (КССА) при конструировании лекарств// Хим.-фарм. журн. 1980. № 10. С. 15–29.
- [3] Поройков В.В., Раевский А.О. О создании российской секции международного общества по анализу количественных соотношений "структура–активность" и

- моделированию (QSAR and modelling society) // Хим.-фарм. журн. 1996. № 10. С. 56.
- [4] Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // Химия в России. 1999. № 2. С. 8.
- [5] Hansch C., Leo A., Hoekman D. Exploring QSAR — hydrophobic, electronic and steric constants. Washington D.C.: Am. Chem. Soc. 1995. 250 p.
- [6] Н.С. Антонов. Количественные соотношения "структура-активность" на основе уравнений изотерм сорбции // Хим.-фарм. журнал. 1981. Т. 15. № 10. С. 46–55.
- [7] Есин М.С., Вигдергауз М.С. О корреляции между показателями токсичности и хроматографическими характеристиками веществ // Гигиена и санитария. 1986. № 5. С. 61–62.
- [8] Зенкевич И.Г. Информационное обеспечение газохроматографической идентификации органических соединений в экоаналитических исследованиях // Журн. аналит. химии. 1996. Т. 51. № 11. С. 1140–1148.
- [9] Зенкевич И.Г., Васильев А.В. Сравнительная оценка информативности дополнительных данных при газохроматографической идентификации. Новые возможности использования коэффициентов распределения в системе "гексан-ацетонитрил" // Журн. аналит. химии. 1993. Т. 48. № 3. С. 473–486.

INVESTIGATION OF ADAMANTANE STRUCTURAL ANALOGUES BIOLOGICAL ACTIVITY³

© 2002 Е.Е. Finkelstein, S.V. Kurbatova, E.A. Kolosova⁴

Relationships between structure and biological activity of adamantane structural analogues is investigated. Value of biological activity probability, structural, physico-chemical and topological characteristics are calculated by means of PASS and HyperChem programme.

Поступила в редакцию 31/X/2002.

³Communicated by Dr. Sci. (Chemistry) Prof. L.A. Onuchak.

⁴Finkelstein Elena Evgen'evna, Kurbatova Svetlana Victorovna (curbatsv@ssu.samara.ru), Kolosova Elena Alexandrovna, Dept. of General Chemistry and Chromatography, Samara State University, Samara, 443011, Russia.