

УДК 548.31

ВОДОРОДНЫЕ СВЯЗИ В КАРБОНИЛИРОВАННЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНАХ

© 2009 А.М. Банару*, Ю.Л. Словохотов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Статья поступила 21 июня 2008 г.

Для Н-связей, стабилизированных π -сопряжением, в классе карбонилированных 1,4-дигидропиридинов с помощью анализа структурных данных Кембриджского банка показано, что водородная связь является необходимым условием π -сопряжения. Установлена возможная связь π -делокализации с биоактивностью лекарств — антагонистов кальция. Обнаружено, что при наличии двух карбонильных групп водородные связи в кристалле преимущественно образует *анти-перу*-планарная по отношению к 1,4-дигидропиридиновому циклу карбонильная группа.

Ключевые слова: Кембриджский банк данных, водородная связь, π -делокализация, карбонильная группа, молекулярная цепь.

ВВЕДЕНИЕ

Многие замещенные аналоги 3,5-дикарбонилированного 1,4-дигидропиридина относятся к классу лекарств, применяемых для блокировки "медленных" кальциевых каналов и называемых поэтому блокаторами, или антагонистами, кальция. Их используют в терапии сердечных заболеваний, таких как инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца, при которых необходимо снизить нагрузку на миокард. Попутно блокаторы кальция оказываются эффективны при лечении гипертензии и некоторых других недугов.

Согласно последним результатам расчета равновесных конформаций молекул нескольких лекарств разных "поколений", помещенных в полость кальциевого канала L-типа [1], бесспорно наличие водородного связывания группы —NH молекулы антагониста кальция с амидо-группой глутамина Gln1060 в полости кальциевого канала, тогда как проблема взаимодействия боковых сложноэфирных групп с полостью канала не вполне решена. Вследствие того, что объемный ароматический заместитель R^2 (рис. 1) всегда расположен в молекуле аксиально (чаще всего $R^1 = H$) по отношению к основному циклу, положение молекулы в полости *a priori* фиксировано с точностью до нескольких десятков градусов поворота, и две боковые группы различимы. Поэтому левый и правый энантиомеры взаимодействуют с рецептором по-разному, зачастую стабилизируя разные конформации полости: в то время как один энантиомер является антагонистом кальция, второй, наоборот, может проявлять агонистические свойства, т.е. увеличивать проводимость мембраны в отношении ионов кальция. Однако большинство структурно изученных к настоящему времени 1,4-дигидропиридиновых производных получено в виде рацемических кристаллов, поэтому предсказать активность лекарства, основываясь лишь на структурных данных, в принципе невозможно. Известно, что в случае антагонистической активности боковая группа R^4 должна быть компактной. Ее протоноакцепторная группа —C(O)R, скорее всего, образует водородную связь с группой —ОН серина Ser1131, при этом карбонил повернут относительно основного цикла на ненулевой угол [1]. Заметим, что хотя лекарством-

* E-mail: banaru@mail.ru

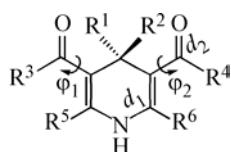


Рис. 1. Общая структурная формула 3,5-дикарбонилированных 1,4-дигидропиридинов

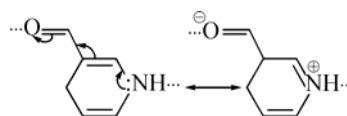


Рис. 2. Предельные резонансные формы карбонилированного 1,4-дигидропиридина

лидером для поиска новых 1,4-дигидропиридиновых антагонистов кальция до сих пор часто является нифедипин ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = 2'\text{-NO}_2\text{Ph}$, $R^3 = R^4 = \text{OMe}$, $R^5 = R^6 = \text{Me}$), реальный круг потенциальных лекарств не ограничен дикарбонилированными соединениями.

С учетом значимой роли водородного связывания в полости кальциевого канала ранее было проведено статистическое исследование массива структурных данных, имеющихся в Кембриджском банке (CSD) [2], для выявления геометрических характеристик водородных связей с участием групп —NHR и боковой карбонильной группы в кристалле [3]. Было установлено, что "разрешенные" области абсолютных значений торсионных углов ϕ_1 и ϕ_2 (см. рис. 1) лежат вблизи 0 и 180° , что указывает на π -кооперативный эффект в молекуле (рис. 2).

Межмолекулярные или внутримолекулярные водородные связи, стабилизированные π -сопряжением протонодонорных и протоноакцепторных групп (РАНВ, resonance-assisted H-bonds), изучены в β -энаминонах и β -енолонах [4, 5]. В работе [6] предложена классификация сильных водородных связей по природе дополнительной стабилизации, их усиливающей, и РАНВ занимают здесь одно из центральных мест. Распространенность сопряжения amino- и карбонильной групп в важнейших биополимерных (пептидные звенья, нуклеотиды) и других биологически активных молекулах позволяет предположить, что Н-связи, стабилизированные сопряжением, могут играть важную роль в таких системах. Изучение стабилизированных Н-связей в кристаллах органических соединений представляет большой интерес и будет продолжено нами в дальнейшем.

В настоящей работе ставилась задача конкретизировать взаимозависимость водородного связывания и π -сопряжения в карбонилированных (не обязательно ди-) 1,4-дигидропиридинах, выяснить, сказывается ли π -сопряжение на биоактивности, а также обсудить, зависит ли топология возникающих в кристалле молекулярных агломератов от ориентации Н-связанной карбонильной группы.

ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Статистическую обработку структурных данных, извлеченных из CSD, проводили с помощью программы Vista [7]; анализ главных компонент выполнен с помощью программы StatistiXL [8]. Для визуализации структур и качественного топологического анализа использовали программу Mercury [9].

В качестве параметров, описывающих π -сопряжение, выбраны длины связей d_1 и d_2 (см. рис. 1), а также расстояние $\text{N}\dots\text{O}$ между водородносвязанными молекулами (d_3). В качестве критерия наличия Н-связи использовали условие $d_3 < R_{\text{N}} + R_{\text{O}}$ (по Бонди [10]). Критерий отбора "достоверных" структурных данных (R -фактор меньше 6%) был принят на основании установленной ранее зависимости $d_{\text{C—C}}(R)$ [11]. При достаточной представительности выборки (свыше 100 структур) учитывали данные только низкотемпературных исследований.

Анализ главных компонент (PCA) [12] проводили с построением корреляционной матрицы геометрических параметров (длин связей и торсионных углов). Используя элементы матрицы нагрузок, т.е. матрицы перехода от m -мерного евклидова пространства, где m — число анализируемых параметров, к m' -мерному пространству выделенных главных компонент (PC), полный массив параметров разбивали на несколько групп взаимно коррелированных величин. Значения двух различных параметров относили к одной группе, если модули соответствующих нагрузок были близки. Практически это означало, что оба значения попадали в один из сле-

дующих интервалов: $[0; 0,2)$, $[0,2; 0,4)$, $[0,4; 0,6)$, $[0,6; 0,8)$. Понижая размерность пространства m , оставляли лишь те главные компоненты, наибольшая нагрузка у которых составляла не меньше 0,6.

Для изучения взаимозависимости π -сопряжения и Н-связывания вначале были отобраны все структуры, молекулы которых содержат фрагмент $\text{RHN}=\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{O})\text{R}$, с целью получить некоторое общее представление о распределении параметров d_1 и d_2 . Затем ограничили выборку только 1,4-дигидропиридиновыми производными (см. рис. 2). Эта выборка содержала, с одной стороны, как 3,5-дикарбонилированные, так и 3-монокарбонилированные дигидропиридины, с другой стороны, как гомо-, так и гетеромолекулярные структуры, в том числе гидраты. На последней стадии выборку сузили до бимолекулярных гидратов и рассмотрели те структуры, в которых молекула воды "встраивалась" между группами $-\text{NHR}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, с тем, чтобы выяснить, нарушается в этих условиях резонансная стабилизация или нет.

Для исследования топологии молекулярных агломератов, образованных RANB , в зависимости от ориентации группы $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, и выявления предпочтительности Н-связывания *син-* либо *анти-перу-*планарного карбониллов, были отобраны только гомомолекулярные 3,5-дикарбонилированные 1,4-дигидропиридины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На двумерной диаграмме рассеяния d_1-d_2 для фрагмента $\text{RHN}=\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{O})\text{R}$ (рис. 3) наблюдаются два сгущения в областях $d_1 \sim 1,38$, $d_2 \sim 1,22$ Å и $d_1 \sim 1,37$, $d_2 \sim 1,24$ Å. Первое сгущение отвечает предельной форме, изображаемой структурной формулой конкретного вещества, второе отвечает некоторому вкладу резонансной структуры с разделением зарядов. При этом предельный для нее структурный фрагмент с π -делокализацией, $^+\text{RHN}=\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{O})\text{R}^-$, соответствует обширной разреженной области в правой нижней части диаграммы ($d_1 < 1,34$, $d_2 > 1,26$ Å). Сужение выборки до структур, не просто содержащих фрагмент $\text{RHN}=\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{O})\text{R}$, но являющихся 1,4-дигидропиридинами (рис. 4), позволило констатировать, что в данном ряду структур π -делокализация порождает водородные связи на концах соответствующего фрагмента (объединяющие молекулы в бесконечные цепи). Заметим, что дикарбонилирован-

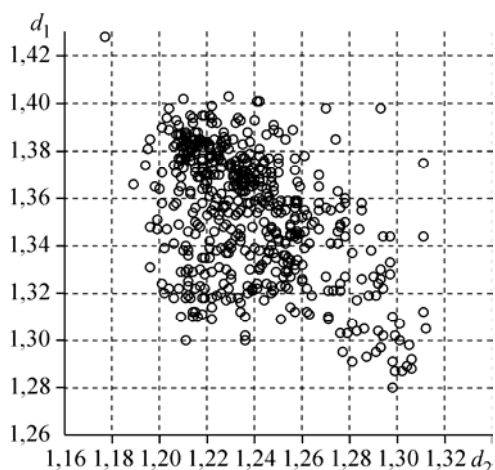


Рис. 3. Двумерная диаграмма рассеяния d_1-d_2 (Å) для молекулярного фрагмента $\text{RHN}=\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{O})\text{R}$ в структурах с $R < 6\%$ и температурой рентгенодифракционной съемки $T < 250$ К

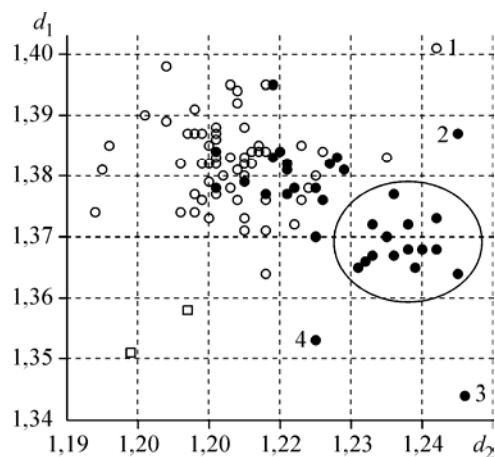


Рис. 4. Двумерная диаграмма рассеяния d_1-d_2 (Å) для фрагмента $\text{RHN}=\text{C}=\text{C}=\text{C}(\text{O})\text{R}$ в карбонилированных 1,4-дигидропиридинах ($R < 6\%$, температура рентгенодифракционной съемки $T < 250$ К). Закрашенные точки соответствуют фрагментам, объединенным связями $-\text{C}(\text{O})\text{R} \dots \text{RHN}-$ в бесконечные цепи с π -делокализацией. Линией ограничена область, соответствующая некоторому вкладу резонансной структуры с разделением зарядов (см. рис. 2)

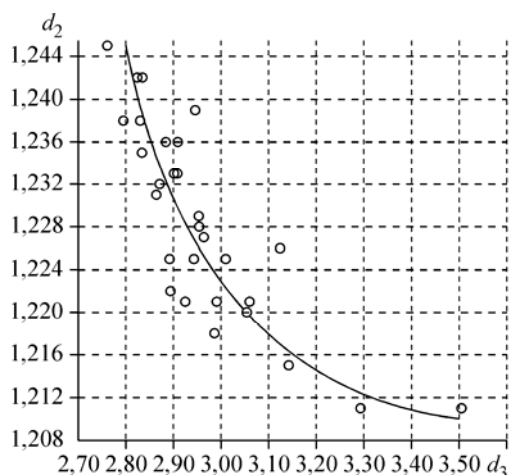


Рис. 5. Двумерная диаграмма рассеяния d_2 — d_3 (Å) для молекулярного фрагмента, изображенного на рис. 2, связанного в бесконечные цепи с π -делокализацией

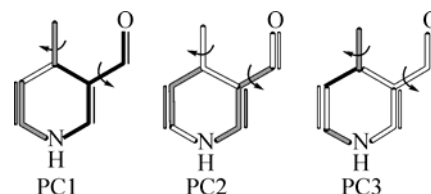


Рис. 6. Нагрузки геометрических параметров молекулы у трех главных компонент PC1, PC2 и PC3 (отвечают за 74 % выборочной дисперсии) для структур с $R < 6$ %.

Интенсивность затенения пропорциональна величине модуля нагрузки данного параметра в компоненте. Черный цвет означает корреляцию данного параметра с компонентой (модуль соответствующей нагрузки больше 0,6)

ным 1,4-дигидропиридинам на рис. 4 соответствуют две точки, из которых закрашено не более одной, а монокарбонилированным соответствует одна точка, закрашенная либо нет. Сопряжение настолько усиливает протонодонорные свойства группы —NHR и протооакцепторные свойства группы —C(O)R, что те обязательно образуют между собой в кристалле водородную связь, несмотря на возможное наличие формально более сильных доноров и акцепторов в остальной части молекулы. Разумеется, обратной зависимости ожидать не следует, поскольку сопряжение обусловлено в первую очередь электронным строением самой молекулы. Выпадающие точки, обозначенные на диаграмме цифрами 1, 2 и 3, соответствуют амидам, причем в 2 именно амидогруппа образует фрагмент —C(O)R...RHN—, а в дикарбонилированной молекуле 3 водородную связь образует другая карбонильная группа. Точка 4 отвечает молекуле с сильно электрооакцепторным заместителем (2-Cl) по ходу сопряженного фрагмента, а точки в виде квадратов отвечают структуре с рефкодом KANQEV, представляющей собой дикарбонилированный 4-пиридон, в котором молекулы формируют водородносвязанные цепочки по типу 4-пиридона. Для фрагментов, отвечающих закрашенным на рис. 4 точкам, прослеживается явная тенденция к растяжению связи —C=OR при укорочении (усилении) связи —C(O)R...RHN— (рис. 5). Результаты анализа методом главных компонент с помощью построения матрицы девяти длин связей и двух торсионных углов в молекулярном фрагменте (рис. 6) подтверждают наличие в нем единой π -сопряженной системы. Первая главная компонента определяет геометрию фрагмента RHN—C=C—C(O)R со взаимно коррелированными длинами связей, вторая главная компонента задает коррелированные торсионные углы карбонилу и объемному заместителю R^2 . Однако несмотря на то что поворот карбонильной группы стерически обусловлен поворотом ароматического заместителя, соответствующий угол остается в области значений, совместимых с π -сопряжением (вблизи 0 или 180°).

Как показывают наши последние результаты, если между звеньями молекулярной цепи встраивается молекула воды (в гидратах), сопряжение молекул в цепи сохраняется (рис. 7), приобретая в данном случае свойства гиперконъюгации (σ, π -сопряжения). Это согласуется с представлением о σ -кооперативном характере связей в структуре водных льдов Ih и Ic.

Предварительные результаты сопоставления структурных параметров с биологической активностью в данном классе соединений свидетельствуют о том, что наиболее биологически активные антагонисты кальция ($-lgIC_{50} > 8$ [13]) выраженной π -делокализации не демонстрируют (рис. 8). Очевидно, π -делокализация означала бы необходимость сформировать с рецептором связь, линейно направленную вдоль фрагмента с делокализацией, что повлекло бы про-

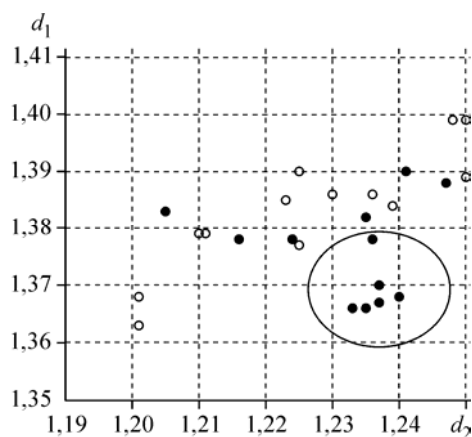


Рис. 7. Двумерная диаграмма рассеяния d_1 — d_2 (Å) в гидратах карбонилированных 1,4-дигидропиридинов.

Закрашенные точки соответствуют фрагментам, объединенным мотивом —C(O)R...H₂O...RHN— в бесконечные цепи. Линией ограничена область, соответствующая некоторому вкладу резонансной структуры с разделением зарядов (см. рис. 2)

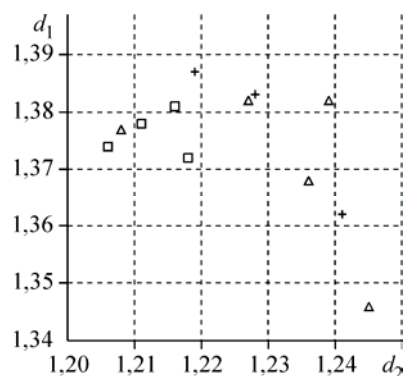


Рис. 8. Двумерная диаграмма рассеяния d_1 — d_2 (Å) для дикарбонилированных 1,4-дигидропиридинов с известной биоактивностью.

Разные фигуры соответствуют разным интервалам значений —lgIC₅₀ [13]: 4,0—6,0 (кресты), 6,0—8,0 (треугольники), 8,0—10,0 (квадраты). Величина IC₅₀ определяется как концентрация препарата, вызывающая 50%-ю блокировку кальциевых каналов *in vitro*

Симметрия молекулярных цепей, образованных за счет связей —C(O)R...RHN—, в кристаллах 3,5-дикарбонилированных 1,4-дигидропиридинов для син- и анти-пери-планарной ориентации карбонильной группы (в фигурные скобки заключены классы псевдосимметрии)

Симметрия цепи, число формульных единиц на период цепи	Син-C(O)R		Анти-C(O)R	
	Число структур	Общее число структур	Число структур	Общее число структур
$P_c1, Z = 1(1)$	0	0	19	19
$P_c2_1, Z = 2(1)$	9	10	1	1
{ $P_c2_1, Z = 2(1)$ }	1		0	
$P_cg, Z = 2(1)$	2	2	22	23
{ $P_cg, Z = 2(1)$ }	0		1	
Общее число структур		12		43

игрыш в суммарной энергии, поскольку, как уже говорилось выше, форма полости канала, скорее всего, предполагает вывод группы —C(O)R из плоскости "дна" гетероцикла.

Син- и анти-ориентированные по отношению к основному циклу группы —C(O)R формируют в рацемических гомомолекулярных кристаллах дикарбонилированных 1,4-дигидропиридинов молекулярные цепи совершенно разной топологии (см. таблицу). Вообще, цепи сформированы приблизительно в 60 % первоначально отобранных структур, а димеры в силу стерических причин не формируются никогда. Сравнительно невысокая вероятность формирования цепей обусловлена лишь тем, что в молекуле могут быть иные доноры и акцепторы водородной связи, образующие при отсутствии выраженного π-сопряжения собственный мотив Н-связей. Син-ори-

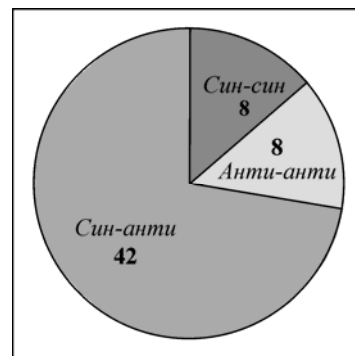


Рис. 9. Диаграмма распределения син—син, син—анти и анти—анти молекулярных форм дикарбонилированных 1,4-дигидропиридинов в выборке структур из таблицы

ентация группы —C(O)R влечет формирование цепей вдоль винтовой оси, а *анти*-ориентация приводит к объединению в цепи молекул, связанных трансляцией либо плоскостью скользящего отражения. *Анти-пери*-планарный карбонил формирует молекулярные цепи примерно в 3 раза чаще, чем *син-пери*-планарный, хотя исходя из распределения форм *син—син*, *син—анти* и *анти—анти* дикарбонилированных молекул (в той же выборке структур) следовало ожидать для них равной вероятности формирования (рис. 9). Несоответствие общего числа молекул на рис. 9 числу структур в таблице объясняется тем, что некоторые кристаллы бисистемны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cosconati S., Marinelli L., Lavecchia A., Novellino E.* // J. Med. Chem. – 2007. – **50**. – P. 1504.
2. *Allen F.H.* // Acta Crystallogr. – 2002. – **B58**. – P. 380.
3. *Банару А.М.* // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2008. – **49**, № 6. – С. 385.
4. *Bertolasi V., Gilli P., Ferretti V., Gilli G.* // Acta Crystallogr. – 1998. – **B54**. – P. 50.
5. *Gilli P., Bertolasi V., Ferretti V., Gilli G.* // J. Amer. Chem. Soc. – 2000. – **122**. – P. 10405.
6. *Gilli P., Bertolasi V., Pretto L., Gilli G.* // J. Mol. Struct. – 2006. – **790**. – P. 40.
7. *Vista.* – UK, Cambridge Crystallographic Data Centre, 1994.
8. *Roberts A., Withers P.* StatistiXL, release 1.7. – Australia, University of Western Australia, 2007.
9. *Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P. et al.* // J. Appl. Crystallogr. – 2006. – **39**. – P. 453.
10. *Bondi A.* // J. Phys. Chem. – 1964. – **68**. – P. 441.
11. *Банару А.М., Словохотов Ю.Л.* // Тез. докл. VI Нац. конф. РСНЭ. – Москва, 2007. – С. 80.
12. *Murray-Rust P., Raftery J.* // J. Mol. Graphics. – 1985. – **3**. – P. 50.
13. *Coburn R.A., Wierzbza M., Suto M.J. et al.* // J. Med. Chem. – 1988. – **31**. – P. 2103.