

УДК 615.011.4: 547.583.5

**ЗАВИСИМОСТЬ КОНСТАНТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ
ОКТАНОЛ-ВОДА ОТ СТРУКТУРНЫХ ПАРАМЕТРОВ
N-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ, РАССЧИТАННЫХ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ**

Андрюков К.В., Коркодинова Л.М., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И., Визгунова О.Л.
ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России», Пермь, e-mail: k_andrukov@mail.ru

Данная статья посвящена исследованию количественной зависимости структурных параметров N-алкилзамещенных производных антралиловой кислоты от константы распределения в системе октанол-вода ($\log P$). Выполнен квантово-химический расчёт структур исследуемых соединений полуэмпирическими методами PM3 и AM1 с использованием программы Gaussian 03. Определены значимые параметры: суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\phi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота и углерода. Составлено четыре 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, получены корреляционные уравнения, которые адекватно описывают распределение веществ в двухфазной системе октанол-вода и позволяют прогнозировать $\log P$ вновь синтезированных соединений.

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

**THE DEPENDENCE A CONSTANT OF DISTRIBUTION IN SYSTEM
OCTANOL-WATER FROM STRUCTURAL PARAMETERS
OF N-ALKYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF ANTHRANILIC
ACID CALCULATED BY SEMI – EMPIRICAL METHODS**

Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Y.L., Vakhurin M.I., Vizgunova O.L.
Perm state pharmaceutical academy, Perm, e-mail: k_andrukov@mail.ru

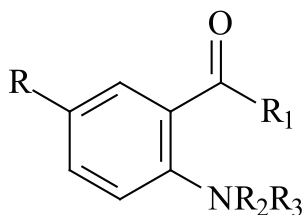
This article is devoted research of quantitative dependence of structural parameters N-alkylsubstituted derivatives of anthranilic acid from a constant of distribution in system octanol-water ($\log P$). Quantum-chemical calculations of investigated compounds by semi-empirical methods PM3 and AM1 with use of program Gaussian 03 are executed. Quantum-chemical parameters are received: summarized values of intensity of electric field $\Sigma(E)$, potential $\Sigma(\phi)$ and absolute size of a charge $\Sigma(|q|)$ on atoms of oxygen, nitrogen and carbon. Four 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 correlation equations which adequately describe distribution of substances in diphasic system octanol – water are received and allow to predict $\log P$ again synthesized substances.

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

В настоящее время являются перспективными исследования влияния константы распределения в системе 1-октанол-вода ($\log P$) на способность лекарственного вещества преодолевать клеточные мембраны и фармакологическую активность [4, 5]. Величина $\log P$ оказывает существенное воздействие на биологическую активность, токсичность, абсорбцию и распределение в различных системах организма [6, 7]. Однако экспериментальное определение липофильности часто затруднено отсут-

ствием достаточного количества реагента и его недостаточной чистотой, трудоемкостью и длительностью стандартной «Shake flask» процедуры, и поэтому проблеме, связанной с расчётом констант липофильности, посвящены работы многих авторов [1, 2, 3].

Мы предложили гипотезу зависимости констант липофильности от квантово-химических параметров структурных фрагментов N-алкилзамещенных производных антралиловой кислоты (22 соединения).



$R = H, R_1 = NHCH_2CH = CH_2, R_2 = H, R_3 = COCH_2CH_2CH_3$ (I); $R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = COCH_2Cl$ (II); $R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = COCH_2CH_2$ (III);
 $R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = COCH_2Cl$ (IV); $R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = COCH_2CH_2CH_2Cl$ (V); $R = Br, R_1 = NHCH_2CH = CH_2, R_2 = H, R_3 = COCH_2Cl$ (VI); $R = Br, R_1 = NHCH_2CH = CH_2, R_2 = H, R_3 = COCH_2CH_2Cl$ (VII);
 $R = H, R_1 = NHCH_2CH = CH_2, R_2 = H, R_3 = COCONHCH_2CH = CH_2$ (VIII);
 $R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = COCONHCH_2CH = CH_2$ (IX); $R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = COCH_3$ (X); $R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = COCOOC_2H_5$ (XI);
 $R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = CH_2CH = CH_2$ (XII); $R = H, R_1 = OH, R_2 = COCH_3, R_3 = CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XIII); $R = H, R_1 = OH, R_2 = COCH_3, R_3 = CH_2CH = CH_2$ (XIV); $R = H, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = CH_2CH = CH_2$ (XV);
 $R = H, R_1 = NHC_6H_4(2-CH_3), R_2 = H, R_3 = CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XVI); $R = H, R_1 = NHC_6H_4(4-Br), R_2 = H, R_3 = CH_2CH = CH_2$ (XVII); $R = H, R_1 = NHC_6H_4(4-Br), R_2 = COCH_3, R_3 = CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XVIII); $R = H, R_1 = NHC_6H_4(4-OCH_3), R_2 = H, R_3 = CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XIX); $R = H, R_1 = NHC_6H_4(4-OCH_3), R_2 = COCH_3, R_3 = CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XX); $R = H, R_1 = NHC_6H_5, R_2 = COCH_3, R_3 = CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XXI); $R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = COCH_3$ (XXII).

Для изучения взаимосвязи структура-свойство из полученных квантово-химических дескрипторов мы выбрали суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\varphi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота и углерода. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдель-

ных элементов структуры на липофильность. Квантово-химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами PM3 и AM1 с полной оптимизацией геометрии молекул с помощью программы Gaussian 03.

Экспериментально найденные величины констант липофильности соединений I–XXII приведены в табл. 1. Значения $\log P_{\text{эксп}}$ лежат в интервале от 0,51 до 3,33.

Таблица 1

Экспериментально определенные константы липофильности и квантово-химические параметры N-алкилзамещенных производных антралиловой кислоты, рассчитанные методами PM3 и AM1

Соединение	$\log P_{\text{эксп}}$	Метод PM3				Метод AM1			
		$\Sigma O(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\varphi)$	$\Sigma O(\varphi)$	$\Sigma O(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\varphi)$	$\Sigma O(\varphi)$
I	1,82	1,82	0,90	176,22	29,95	1,79	0,58	169,48	29,33
II	0,78	2,17	0,32	96,77	25,24	2,39	0,46	96,93	24,98
III	1,73	1,63	0,82	113,29	26,86	1,75	0,79	112,38	26,62
IV	2,05	1,57	0,90	98,18	25,86	1,70	0,86	97,18	25,53
V	2,08	1,75	1,07	129,78	27,02	1,95	1,21	130,32	27,06
VI	2,37	1,74	0,81	141,45	28,20	1,87	0,77	139,36	27,87
VII	2,73	1,70	0,53	154,18	28,60	1,91	0,47	153,62	28,14
VIII	1,74	2,57	1,10	187,59	44,60	2,68	1,24	186,63	45,22
IX	0,99	3,00	0,42	136,74	41,05	3,18	0,62	137,04	41,64
X	0,56	2,25	0,37	98,38	37,83	2,39	0,42	97,52	37,25
XI	1,17	3,27	0,25	122,87	67,09	3,57	0,25	121,38	66,08
XII	1,87	1,45	0,44	112,63	26,17	1,48	0,48	111,43	25,86
XIII	0,51	2,52	0,31	159,61	42,00	2,65	0,30	157,86	42,04
XIV	1,13	2,49	0,31	144,39	41,22	2,65	0,28	142,77	41,25
XV	1,73	0,88	0,57	115,25	13,09	0,95	0,57	114,05	12,92
XVI	3,20	0,89	0,52	236,87	15,98	1,01	0,38	235,61	15,57
XVII	3,33	0,92	0,77	204,62	15,26	0,92	0,79	201,09	15,44
XVIII	2,35	1,83	0,50	257,87	32,63	2,01	0,44	255,58	32,18
XIX	3,16	1,53	0,89	238,35	30,98	1,68	0,91	237,01	30,67
XX	2,27	2,61	0,68	280,30	48,29	2,80	0,70	278,27	47,56
XXI	2,30	1,95	0,68	261,22	32,08	2,07	0,69	260,16	31,95
XXII	1,74	1,58	0,88	98,92	25,97	1,70	0,85	97,87	25,66

В исследуемых рядах соединений с использованием программы Microsoft Excel рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона, отражающие зависимость $\log P$ экспериментального ($\log P_{\text{эсп}}$) от квантово-химических параметров: $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma N(\varphi)$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$ и $\Sigma N(|q|)$. Для дальнейшего изучения связи констант липофильности с квантово-химическими характеристиками были отобраны суммарные параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции (см. табл. 1): $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$ и $\Sigma O(\varphi)$.

С целью установления корреляционной зависимости между константой липофильности и квантово-химическими параметра-

ми был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в ходе которого были использованы 4 переменных, характеризующих электронные свойства (E и φ). Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заранее заданным уровням значимости статистических критериев. Помимо автоматической селекции, прибегали к принудительному включению параметров, обнаруживающих корреляционные связи с зависимой переменной $\log P$. Всего было сгенерировано свыше 20 уравнений регрессии, из которых были отобраны по 2 уравнения для методов РМЗ и АМ1 с одинаковыми квантово-химическими параметрами (табл. 2).

Таблица 2

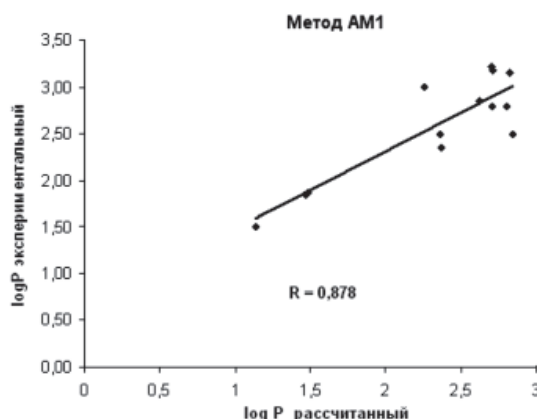
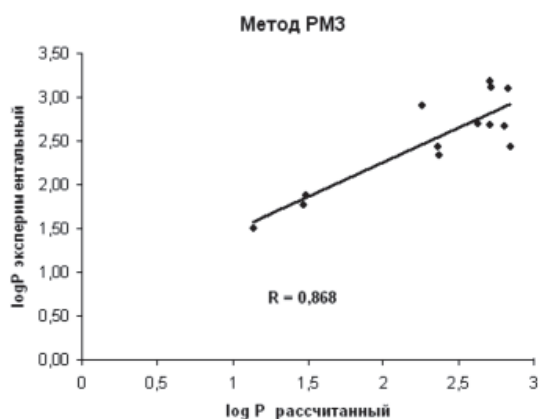
Уравнения регрессии для константы липофильности ($\log P$) N -алкилзамещенных производных антралиловой кислоты

№ п/п	Уравнение регрессии	R	F	N
<i>Метод РМЗ:</i>				
1	$\log P = 1,592 - 0,683 \times \Sigma O(E) + 0,701 \times \Sigma N(E) + 0,0071 \times \Sigma C(\varphi)$	0,879	20,43	22
2	$\log P = 1,798 - 1,268 \times \Sigma O(E) + 0,67 \times \Sigma N(E) + 0,0063 \times \Sigma C(\varphi) + 0,033 \times \Sigma O(\varphi)$	0,896	17,31	22
<i>Метод АМ1:</i>				
3	$\log P = 1,667 - 0,664 \times \Sigma O(E) + 0,598 \times \Sigma N(E) + 0,0074 \times \Sigma C(\varphi)$	0,865	17,99	22
4	$\log P = 1,823 - 1,144 \times \Sigma O(E) + 0,62 \times \Sigma N(E) + 0,0067 \times \Sigma C(\varphi) + 0,029 \times \Sigma O(\varphi)$	0,878	14,35	22

Разработанные уравнения регрессии были применены для расчёта значений констант липофильности в отношении 13 соединений (XXIII–XXXV). Расчёты выполняли с использованием двух уравнений, а затем вычисляли среднее прогнозируемое значение. Полученные результаты с использованием расчётных методов РМЗ и АМ1

приведены в табл. 3. Сопоставляя значения $\log P$, представленные в табл. 3, можно отметить достаточно хорошую сходимость экспериментальных и расчётных величин.

Соотношение прогнозируемых значений $\log P$, рассчитанных и экспериментально определенных, наглядно иллюстрируют графики (рисунок).



Представленная диаграмма рассеяния демонстрирует высокую сходимость расчётных и экспериментальных данных для метода АМ1 с коэффициентом множественной корреляции $R = 0,878$. Можно считать, что разработанные уравнения вполне удовлетворительно позволяют прогнозировать кон-

станты липофильности N -алкилзамещенных производных антралиловой кислоты.

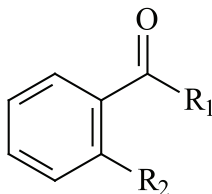
Проведенные исследования показали, что константа липофильности может быть с достаточной долей вероятности спрогнозирована на основе квантово-химических дескрипторов, таких как $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$,

$\Sigma C(\varphi)$ и $\Sigma O(\varphi)$. Таким образом, получены корреляционные уравнения, которые адекватно описывают распределение веществ

в двухфазной системе октанол-вода и позволяют прогнозировать $\log P$ вновь синтезированных соединений.

Таблица 3

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



Соединение	R_1	R_2	$\log P_{\text{расч}}$		$\log P_{\text{эксп}}$
			PM3	AM1	
XXIII	$\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$	NHCOCH_2Cl	1,88	1,87	1,48
XXIV	ОН	$\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	1,78	1,85	1,47
XXV	NH_2	$\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	2,34	2,35	2,37
XXVI	NHC_6H_5	$\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	3,18	3,22	2,70
XXVII	$\text{NHC}_6\text{H}_4(2\text{-CH}_3)$	$\text{N}(\text{COCH}_3)\text{CH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	2,68	2,79	2,70
XXVIII	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{NHCOCONHCH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$	1,50	1,51	1,14
XXIX	$\text{NHC}_6\text{H}_4(3\text{-CH}_3)$	$\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	3,10	3,16	2,82
XXX	$\text{NHC}_6\text{H}_4(4\text{-CH}_3)$	$\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	3,11	3,17	2,71
XXXI	$\text{NHC}_6\text{H}_4(4\text{-Br})$	$\text{N}(\text{COCH}_3)\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$	2,44	2,49	2,36
XXXII	$\text{NHC}_6\text{H}_4(4\text{-Cl})$	$\text{N}(\text{COCH}_3)\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$	2,44	2,49	2,84
XXXIII	$\text{NHC}_6\text{H}_4(4\text{-Cl})$	$\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$	2,90	2,99	2,25
XXXIV	$\text{NHC}_6\text{H}_4(3\text{-CH}_3)$	$\text{N}(\text{COCH}_3)\text{CH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	2,67	2,79	2,80
XXXV	$\text{NHC}_6\text{H}_4(4\text{-CH}_3)$	$\text{N}(\text{COCH}_3)\text{CH}_2\text{CH} = \text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3$	2,69	2,85	2,62

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. Оценка полуэмпирических методов расчёта структуры N-арилзамещенных производных антралиновой кислоты для прогнозирования коэффициента распределения октанол-вода / К.В. Андрюков, Л.М. Коркодинова, Ю.Л. Данилов, М.И. Вахрин // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №3. – URL: <http://www.science-education.ru/103-6092> (дата обращения: 26.04.2012).
3. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» констант липофильности N-алкилзамещенных производных антралиновой кислоты с квантово-химическими параметрами, рассчитанными неэмпирическим методом Хартри-Фока / К.В. Андрюков, Л.М. Коркодинова, Ю.Л. Данилов, М.И. Вахрин // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. – URL: <http://www.science-education.ru/102-6083> (дата обращения: 26.04.2012).
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. 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.
7. Valko K., Du C.M., Bevan C.D., Reynolds D. P., Abraham M.H. Rapid – gradient HPLC method for measuring drug interactions with immobilized artificial membrane: Comparison with other lipophilicity measures // J.Pharm.Sci. – 2000. – Vol.89. – P. 1085–1096.

References

1. Andreeva E.P., Raevskij O.A. Raschet lipofilnosti organicheskikh soedinenij na osnove strukturnogo skhodstva i molekulyarnykh fiziko-khimicheskikh deskriptorov. Khim.Farm. zhurnal, 2009, vol.43, no. 5, pp. 28–32.

2. Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Yu.L., Vakhnin M.I. Otsenka poluempiricheskikh metodov rascheta struktury n-arilzameschennykh proizvodnykh antranilovoj kisloty dlya prognozirovaniya koeffitsienta raspredeleniya oktanol-voda. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. no. 3; url: <http://www.science-education.ru/103-6092> (data obrascheniya: 26.04.2012).
3. Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Yu.L., Vakhnin M.I. Izuchenie vzaimosvyazi «struktura-svoystvo» konstant lipofilnosti n-alkilzameschennykh proizvodnykh antranilovoj kisloty s kvantovo-khimicheskimi parametrami, rasschitannymi neempiricheskimi metodom Khartri-Foka. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. No. 2; url: <http://www.science-education.ru/102-6083> (data obrascheniya: 26.04.2012).
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. pp. 525–616.
6. 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), pp. 251–264.
7. Valko K., Du C.M., Bevan C.D., Reynolds D. P., Abraham M.H. Rapid – gradient HPLC method for measuring drug interactions with immobilized artificial membrane: Comparison with other lipophilicity measures – J.Pharm.Sci., 2000, vol. 89, pp. 1085–1096.

Рецензенты:

Марданова Л.Г., д.ф.н., профессор кафедры зоологии позвоночных и экологии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь;

Шуров С.Н., д.х.н, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь.

Работа получена редакцией 25.06.2012.