

УДК 548.31

КОНФОРМАЦИЯ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И ВОДОРОДНЫЕ СВЯЗИ В КРИСТАЛЛЕ

А.М. Банару

(кафедра физической химии; e-mail: banaru@mail.ru)

На основании структурных данных Кембриджского банка (CSD) проведен статистический анализ конформации нежестких молекул 1,4-дигидропиридиновых антагонистов кальция – производных нифедипина – в кристалле. Подтверждена нетождественность амплитуд выхода атомов азота и углерода из плоскости гетероцикла. Установлена корреляция между ориентацией карбонильных групп и способностью к образованию водородных связей в кристалле.

Препараты антагонистов кальция применяются в основном для блокировки кальциевых каналов в клетках миокарда [1]. Под 1,4-дигидропиридиновыми производными понимают все соединения, молекулы которых содержат одноименный фрагмент, но в виде лекарств в настоящее время выпускаются только производные нифедипина (рис. 1, а), для которых последний, сообразно принятому в [2] термину, является соединением-лидером.

Ранее по рентгеноструктурным данным показали [3], что 1,4-дигидропиридиновое кольцо имеет конформацию ванны, а между отклонениями атома азота и насыщенного атома углерода, выраженных средними торсионными углами поворота вокруг связей с участием данных атомов, была установлена линейная корреляция, при этом для азота отклонение оказалось меньше, чем для углерода. Позже методами молекулярной механики [4] и *ab initio* [5] для ряда 1,4-дигидропиридиновых антагонистов установили равновесную конформацию кольца, которая во всех случаях оказалась неплоской. Было сделано заключение [6], что конформационное поведение дигидропиридинового кольца определяется, по-видимому, конкуренцией 1,2-аллильного напряжения и напряжения валентных углов

у насыщенного атома углерода, а также сопряжением неподеленной электронной пары атома азота с π -системой цикла.

Считается [7–8], что боковые сложноэфирные группы образуют с рецептором водородные связи, и ориентация этих групп влияет на биоактивность. Поэтому картирование конформаций 1,4-дигидропиридиновых антагонистов может представлять большой интерес в области разработки новых лекарств.

Методика исследования

В ноябре 2006 г. был проведен поиск структур, содержащих 1,4-дигидропиридиновый фрагмент (CSD, версия 5.28). Из 684 найденных структур 681 отвечают веществам с трехкоординированным атомом азота, из них 409 структур содержат углерод в sp^3 -гибридном состоянии, а остальные структуры в своем большинстве представляют собой замещенный 4-пиридон, не относящийся к антагонистам кальция, являющийся распространенным агликоном в N-гликозидах, а также используемый в терапии как хелатирующее средство. Из всех sp^3 -углеродных структур 291 содержат две карбонильные группы в положениях 3 и 5, и лишь 54 не карбонилированы по этим положениям. Среди дикарбонилированных структур 39 в положении 4 имеют пятичленный гомо- или гетероцикл, а 217 – шестичленный, причем в 213 из них цикл ароматический, и в 202 структурах это замещенный фенил. Таким образом, производные нифедипина остаются самыми изученными 1,4-дигидропиридинами.

Реперный структурный фрагмент, использованный в дальнейшем поиске, представлен на рис. 1, б. Для характеристики конформации дигидропиридинового цикла выбраны двугранные углы (θ_N и θ_C для атомов азота и углерода), соответствующие отклонению

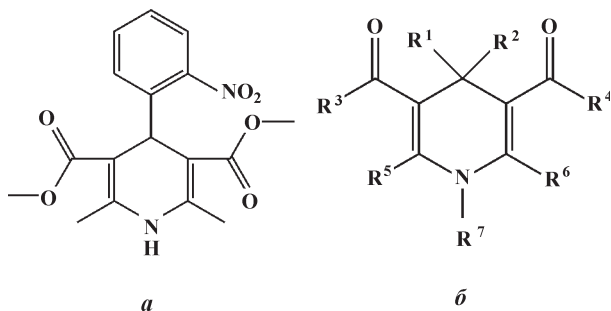


Рис. 1. Структурная формула нифедипина (а) и реперный фрагмент, использованный для поиска в CSD (R^1, R^2, \dots, R^7 – любые) (б)

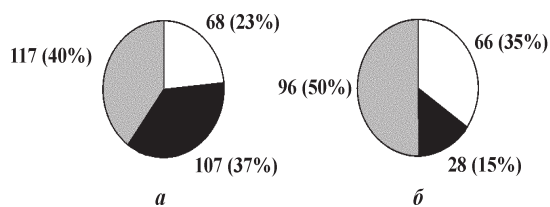


Рис. 2. Круговая диаграмма распределения форм *син* и *анти* среди всех структур с реперным фрагментом (*а*) и среди структур с нециклическим карбонильным атомом углерода (*б*). Сектора, отвечающие форме *анти-анти*, закрашены темным; *син-анти* – светлым; *син-син* – не закрашены

«торцов» (плоскостей, проходящих через три атома) от средней плоскости «дна» (четыре атома), что для ванны кажется наиболее наглядным. Ориентация карбонильных групп задавалась торсионными углами φ_1 и φ_2 в случае статистически неразличимых групп и χ и φ в случае, когда только первый карбонил участвовал в водородной связи. Расстояния N...O и H...O в межмолекулярных контактах N–H...O обозначались D и d соответственно. Полученные значения численных параметров обрабатывались в программном пакете “Vista” [10].

Обсуждение результатов

В отсутствие стерических влияний соотношение форм ориентации карбонила *син-син*, *анти-анти* и *син-анти* должно составлять примерно 1:1:2. Как видно из рис. 2, *а*, для первоначального реперного фрагмента это соотношение сильно нарушено в пользу формы *анти-анти*, что объясняется множественностью структур, в которых карбонильный углерод входит в цикл, поэтому для исключения таких структур в дальнейших поисках введен запрет на цикличность. На рис. 2, *б* показано, что форма *син-син* преобладает над формой *анти-анти*, что, видимо, обусловлено влиянием объемного ароматического заместителя.

Примерно в 45% структур, как с нормализованной длиной связи N–H, так и без таковой, обнаруживаются короткие (по Бонди [11]) расстояния H...O (рис. 3, *а*, *б*), однако общеизвестно, что доля структур антагонистов с водородной связью в реальности больше, и поиск по коротким расстояниям N...O подтвердил это убеждение. В данном случае (рис. 3, *в*) граница принятых нами коротких расстояний не вполне соответствует сумме ван-дер-ваальсовых радиусов, тем не менее известны структуры, в которых расстояние N...O для топологически очевидной водородной связи превышает эту сумму [12].

На рис. 4, *б* показано распределение торсионных углов для принятых выше (рис. 3, *в*) коротких расстояний. Априорная вероятность обнаружить карбонил в *син*-положении исходя из общей выборки (рис. 4, *а*) составляет около 0,61; тогда как вероятность, полученная из частной выборки для H-связанного карбонила (рис. 4, *б*) – около 0,33. Это говорит о коррелируемости наличия водородной связи и ориентации карбонила: водородная связь предпочитает ориента-

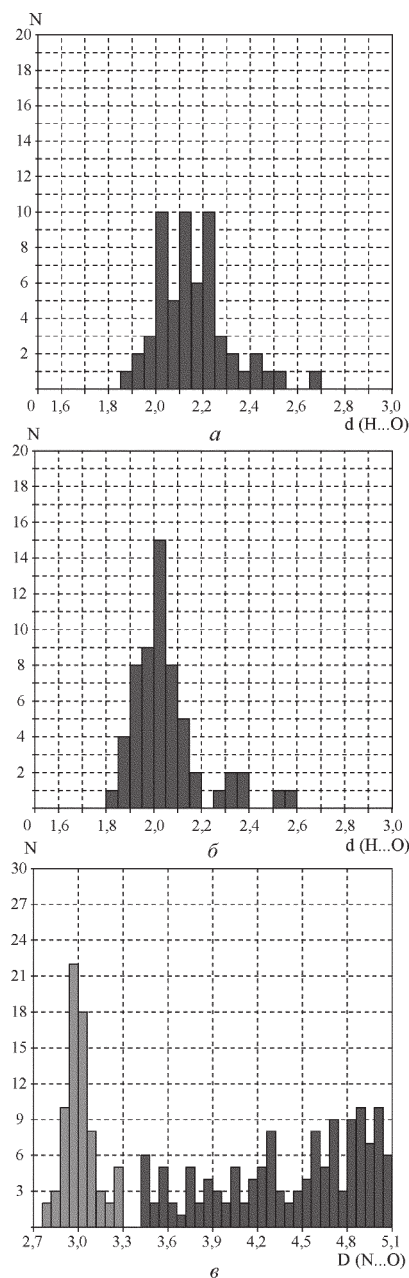


Рис. 3. Гистограмма $d(H...O) < R_H + R_O$ среди структур с нефиксируемым расстоянием N–H (*а*) и среди структур с фиксированным расстоянием N–H (1,009 Å) (*б*). Гистограмма $D(N...O) < R_N + R_O + 2,0 \text{ \AA}$ для структур с $R^7 = H$ (*в*). Область гистограммы, отвечающая принятой границе длин H-связи, закрашена светлым

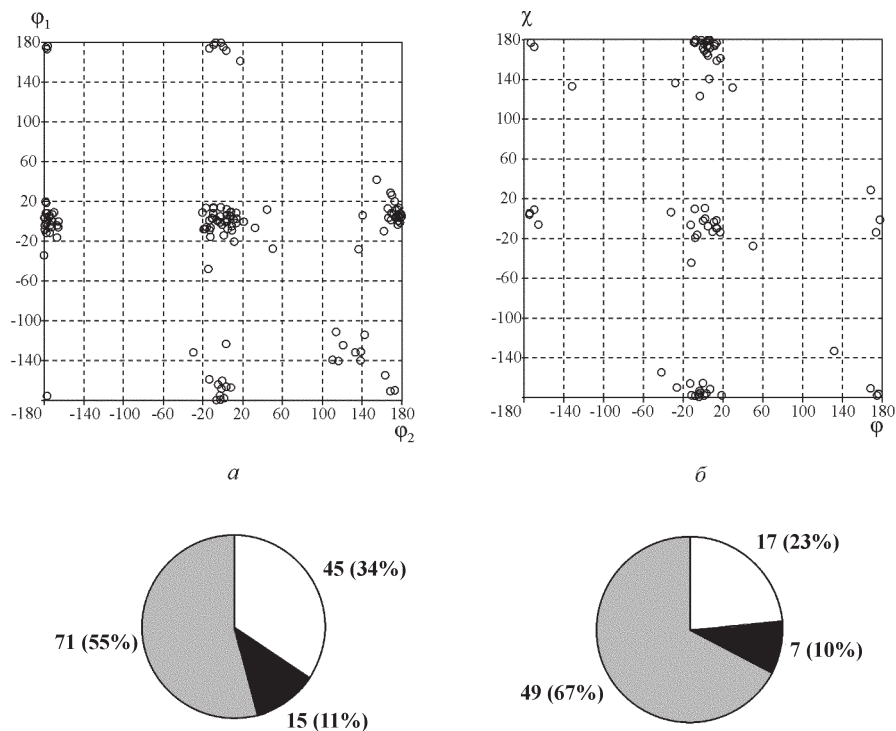


Рис. 4. Двумерная диаграмма распределения торсионных углов и круговая диаграмма распределения форм *син* и *анти* в общей выборке структур с $R^7 = H$ (без ошибок, неупорядоченностей, $R < 0,1$) (а) и в выборке с Н-связью (б); χ – торсионный угол для Н-связанной группы. Цвета секторов круговых диаграмм соответствуют принятым на рис. 2

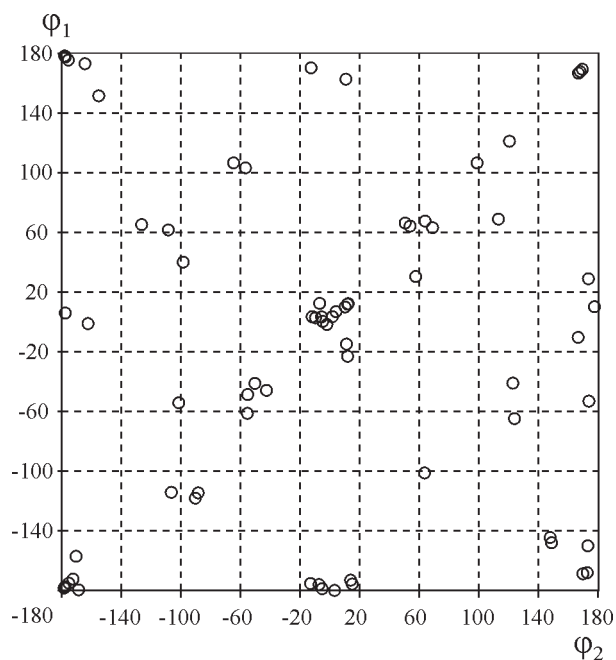


Рис. 5. Двумерная диаграмма распределения торсионных углов для 3,5-дикарбонилированных пиридинов с нециклическим карбонильным атомом углерода

цию *анти*. Соответствие долей форм *анти-анти* в общей и частной выборке (11 и 10% соответственно) свидетельствует о некоррелируемости наличия водородной связи и стерического влияния объемного ароматического заместителя, иными словами, этот заместитель никак не препятствует образованию водородной связи.

Зависимость $\theta_N - \theta_C$ для всех 409 структур с дигидропиридиновым фрагментом (коэффициент линейной регрессии $R = 0,9$; тангенс угла наклона 0,52) подтверждает замеченную ранее [3] корреляцию, а так-

же то, что амплитуды выхода атомов С и N из плоскости цикла не равны. Последнее объясняется сопряжением неподеленной электронной пары атома N с π -системой двойных связей цикла.

Сравнение диаграмм торсионных углов для дикарбонилированных дигидропиридина и пиридина (рис. 5) указывает на возможное сопряжение двойных связей C=O и C=C в карбонилированном дигидропиридине, при этом на рис. 4, *a* видны области точек с φ_1 вблизи -120° , соответствующие амидам, в которых сопряжение нарушено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Граник В.Г. Основы медицинской химии. М., 2001.
2. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // Вест. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2000. **41**. С. 103.
3. Fosshem R., Svarteng K., Mostad A. et al. // J. Med. Chem. 1982. **25**. P. 126.
4. Shishkin O.V. // J. Mol. Struct. 1996. **385**. P. 209.
5. Shishkin O.V. // J. Mol. Struct. 1997. **412**. P. 115.
6. Shishkin O.V. // J. Mol. Struct. 1998. **447**. P. 217.
7. Fosshem R. // J. Med. Chem. 1986. **29**. P. 305.
8. Ramusino M.C., Vari M.R. // J. Mol. Struct. (Theochem). 2003. **623**. P. 87.
9. Allen F.H. // Acta Cryst. 2002. **B58**. P. 380.
10. CCDC (1994). Vista – A Program for the Analysis and Display of Data Retrieved from the CSD. 1. Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, England.
11. Bondi A. // J. Phys. Chem. 1964. **68**. P. 441.
12. Банару А.М., Зоркий П.М., Ободовская А.Е. // Кристаллография. 2007. **52**. С. 661.

Поступила в редакцию 24.01.08

CONFORMATION OF 1,4-DIHYDROPYRIDINE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND H-BONDS IN THE CRYSTAL

A.M. Banaru

(Division of Physical Chemistry)

On the basis of data accumulated in Cambridge Structural Database a statistical analysis of conformations for flexible 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers, the derivatives of nifedipine, was performed. Confirmed was the inequality of N and C deviations from the mean plane of heterocycle. The correlation between carbonyls orientation and the ability to form H-bonds in a crystal was established.