



УДК 547.672 : 541.57

КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ
АГЛИКОНОВ ПРОТИВОРАКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ
АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА

Бушелев С. И., Сибельдина Л. А.

Институт химической физики Академии наук СССР, Москва

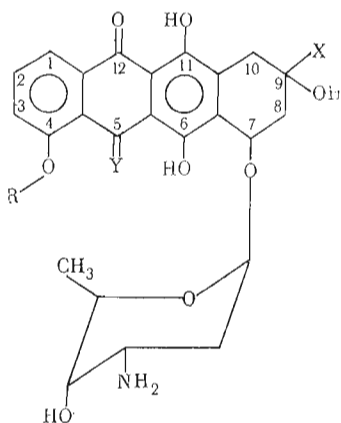
В рамках полужемпирического метода ППДП/2 рассчитаны параметры электронной структуры шести агликонов антрациклиновых антибиотиков: дауномицина, адриамицина, карминомицина, 13-дигидрокарминомицина, 5-иминодауномицина и 5-иминокарминомицина. Изучено образование внутримолекулярных водородных связей в дауномицине, карминомицине и их иминах. На основе квантовохимического критерия плотности заряда сделаны выводы о реакционной способности гидроксильных групп антибиотиков, участвующих в комплексообразовании с ДНК. Для наиболее полярных протонов фенольных групп карминомицина, 5-иминодауномицина, 5-иминокарминомицина на основе рассчитанных величин заряда протонов проведена линейная оценка химических сдвигов сигналов ЯМР.

Антрациклиновые антибиотики (антрациклины) — дауномицин, адриамицин, карминомицин — обладают широким спектром противоопухолевой активности и широко применяются в клинической практике [1]. По современным представлениям, молекулярный механизм противоопухолевого действия антрациклинов основан на образовании стабильного комплекса с ДНК и ингибировании ее матричной активности. Наряду с противоопухолевой активностью эти антибиотики обладают кардиотоксичностью, что сильно ограничивает лечебные дозы препаратов. В настоящее время выделено или синтезировано около 100 производных этих трех антрациклинов, однако большинство препаратов характеризуются низким значением отношения лекарственная активность/кардиотоксичность и поэтому неприменимы в практике химиотерапии опухолей [2]. Направленный синтез новых противоопухолевых препаратов с высокой активностью и низкой токсичностью требует знания деталей электронной структуры антрациклинов и закономерностей связи структура—активность—токсичность.

Молекула антрациклинового антибиотика состоит из двух частей: хромофорного ядра (антрациклона) и амниосахара даунозоамина, практически не влияющего на структуру хромофора. Антрациклон и амниосахар связаны легко гидролизующейся гликозидной связью. Согласно модели [3], хромофор антибиотика при взаимодействии с ДНК интеркалирует между двумя последовательными парами оснований двойной спирали, осуществляя сильное гидрофобное взаимодействие ароматической части хромофора и оснований ДНК. Дополнительное взаимодействие, по-видимому, может осуществляться в результате образования ВС между первой фосфатной группой сахарофосфатной цепи ДНК и гидроксильной группой при атоме С9 антибиотика. При интеркаляции происходит частичное раскручивание двойной спирали, однако в результате комплексообразования она дополнительно стабилизируется, о чем свидетельствует повышение температуры плавления ДНК. В силу указанных особенностей строения и комплексообразования антрациклинов мы ограничились изучением только хромофорной части молекулы.

При исследовании биологической активности малых молекул (лекарств и других физиологически активных веществ) все большее значение приобретают методы квантовой химии, позволяющие непосредственно полу-

Сокращения: ВС — водородные связи, ЭС — электронная структура.



(I)	R=CH ₂ ,	Y=O	X=COCH ₃	дауномицин
(II)	R=CH ₃ ,	Y=O,	X=COCH ₂ OH	адриамицин
(III)	R=H,	Y=O,	X=COCH ₃	карминомицин
(IV)	R=H,	Y=O,	X=CHONCH ₃	13-дигидрокарминомицин
(V)	R=CH ₃ ,	Y=NH,	X=COCH ₃	5-иминодауномицин
(VI)	R=H,	Y=NH,	X=COCH ₃	5-иминокарминомицин

чать параметры электронной структуры: орбитальные энергии, полные энергии, дипольные моменты, заряды на атомах и заселенности орбиталей [4, 5]. Для расчета ЭС агликонов антрациклиновых антибиотиков (I)–(VI) мы использовали полуэмпирический метод ШПДП/2 (CNDO/2), основанный на валентном приближении нулевого дифференциального перекрывания. Необходимые геометрические параметры молекул антрациклонов мы выбирали на основе данных рентгеноструктурного анализа N-бромацетилдауномицина [6]. Согласно этому исследованию, хромофор имеет практически плоскую структуру, включающую в себя три ароматических и одно насыщенное конденсированных кольца. Атом С9 значительно выступает из плоскости молекулы (на 0,7 Å), обеспечивая конформацию «полукресла» насыщенного кольца. В бензольных фрагментах расстояния $r_{C-C}=1,4$ Å, $r_{C-H}=1,08$ Å, $r_{C-O}=1,36$ Å, $r_{O-H}=0,96$ Å, а углы $\angle C-C-C=120^\circ$, $\angle C-C-H=107^\circ$. В центральном фрагменте ароматической части хромофора: $r_{C-CO-C}=1,44$ Å, а $\angle C-(CO)-C=116^\circ$. При построении геометрии этой части молекулы учитывались результаты частичной оптимизации геометрии, проведенной методом ШПДП для тетраоксантахинона [7]. Для насыщенного кольца мы приняли (с учетом переносимости длин связей и углов): $r_{C-AR}=1,51$ Å, $r_{C-C}=1,53$ Å, $\angle Ar-Ar-C=120^\circ$, $\angle C-C-C=112^\circ$. Валентные углы связей C-H и заместителей насыщенного кольца выбирались близкими к тетраэдрическим.

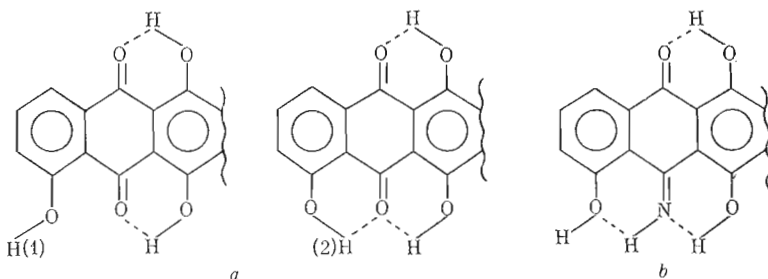
На основе этой молекулярной геометрии мы рассчитали методом ШПДП/2 [8] ЭС шести антрациклонов: (I)–(VI), т.е. агликонов трех основных антрациклинов и трех их производных, отражающих основные направления в химической модификации этих антибиотиков. Большинство производных антрациклинов, полученных в настоящее время, имеют структуру хромофора, отличающуюся от антрациклонов (I)–(III) заместителями в положении С13 или С14 [9]. Интересный результат получен для 5-иминодауномицина, обладающего высокой активностью при сравнительно низкой токсичности [2]. В дальнейшем на основе расчета будет показано, что замена карбонильного кислорода при С5 в дауномициноне на иминогруппу влияет на систему ВС в молекуле антибиотика и приводит к перераспределению электронной плотности. ВС могут существенно влиять на структуру антрациклона в целом, а следовательно, на лекарственную активность антибиотика. Особенности ВС в антрациклоне антибиотика (V) были сопоставлены с данными по химическим сдвигам сигналов ЯМР протонов гидроксильных и иминных групп [2] в этом антибиотике.

Рассчитанные значения зарядов протонов С9—ОН-групп (в ат. ед.) агликонов антрациклиновых антибиотиков и экспериментальные значения увеличения температуры плавления ДНК при образовании комплекса с антибиотиками

Антрациклон	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Заряд протона $T^*_{пл}, ^\circ\text{C}$	0,1267 11,2	0,1192 13,4	0,1273 15,4	0,1257 13,0	0,1260 6,25	0,1261 —

* Для антрациклинов (I), (II), (V) по данным работы [2], для (III), (IV) — по данным [10].

При оценке реакционной способности различных групп в антрациклонах, в частности при изучении способности протонов гидроксильных групп образовывать внутренние и внешние ВС, в качестве критерия мы использовали величину заряда на атомах, участвующих в образовании этих ВС. Так, на основе расчета мы установили, что заряд протона С9—ОН-группы мало зависит от характера заместителя при С4, С13, С14 и С5, т. е. от заместителя в тех положениях, по которым обычно проводится химическая модификация (табл. 1). Этот результат представляет интерес, так как группа С9 участвует в связывании антибиотика с ДНК путем образования ВС с фосфатной группой двойной спирали [3]. Большее по порядку величины изменение заряда, а следовательно, и способность образовывать ВС, происходит при разрыве водородной связи между протоном С4—ОН-группы и карбонильным кислородом С5 в соединении (III) (схема *a*). Заряды протонов в двух различных конформациях, изображенных на схеме *a*, составляют 0,1455 и 0,2054 соответственно. В первой конформации протон, находясь в плоскости молекулы, повернут в сторону карбонильной группы С5=О и образует с ней ВС; во второй он повернут вокруг связи С—О на 180° (относительно первой конформации). В таком положении он, по нашим представлениям, может образовывать ВС с фосфатной группой второй цепи ДНК. Подтверждением этому служит более сильное (по сравнению с другими антрациклинами) повышение температуры плавления ДНК при комплексообразовании с антибиотиком (III) (табл. 1). Образование ВС между С4—ОН и С5=О в соединении (III) приводит к дополнительной стабилизации молекулы свободного антибиотика. Рассчитанное понижение полной энергии при образовании ВС составляет здесь 6,3 ккал/моль.



В табл. 2 приведены заряды протонов С6—ОН- и С11—ОН-групп, образующих ВС соответственно с С5=О и С12=О в соединении (I) и с С5=NH и С12=О в соединении (V), а в табл. 3 — химические сдвиги сигналов ЯМР для фенольных и иминных протонов. Для антрациклона (I) рассчитанные заряды меняются симбатно химическим сдвигам протонов фенольных гидроксидов. В случае антибиотика (V), хотя заряд протона С11—ОН-группы практически не меняется по сравнению с зарядом соответствующей группы в хромофоре (I), их химические сдвиги существенно различаются (табл. 3). Однако сигнал протона С11—ОН был зарегистрирован в спектре ЯМР антибиотика (V) при добавлении небольшого количества трифторацетата, вызывающего сдвиг сигнала в слабое поле [2]. Поэтому величина химического сдвига протона С11—ОН [2] оказалась больше ожидаемой.

Заряды протонов (ат. ед.) фенольных и иминных групп антрациклонов

Антрациклон	C4—ОН	C6—ОН	C11—ОН	C5—NH
(I)		0,2048	0,1964	
(III)	0,2054	0,2041	0,1970	
(V)		0,2013	0,1967	0,1024
(VI)	0,1440	0,2013	0,1967	0,1032

Таблица 3

Химические сдвиги (м. д.) протонов фенольных и иминных групп в антрациклинах, полученные экспериментально в работе [2] и вычисленные по линейной оценке на основании рассчитанных зарядов на атомах
Звездочкой отмечены экспериментальные значения

Антрациклин	C4—ОН	C6—ОН	CN—ОН	C5—NH
(I)		14,05 *	13,26 *	
(III)	14,1	14,0	13,3	
(V)		13,47 *	15,80 *	9,54 *
(VI)		13,7	13,3	

По линейной оценке, проведенной нами на основе рассчитанных величин зарядов протонов [11], истинная величина химического сдвига протона C11—ОН в соединении (V) приблизительно равна 13,3. Аналогичная оценка проведена нами для фенольных протонов антрациклонов (III) и (VI), имеющих близкие по величине заряды (табл. 3).

Расчет ЭС молекулы (VI) показал, что положительный заряд протона C5—NH в ней приблизительно равен заряду протона иминогруппы в антрациклоне (V) (0,1032 в (VI) и 0,1024 в (V)), а отрицательный заряд кислорода C4—O больше: $-0,2439$ в (VI) и $-0,2133$ в (V), что может привести к образованию в антибиотике (VI) водородной связи между C4—O и C5—NH несколько более прочной, чем в соединении (V). Антрациклон (VI) подобно карминомицину (III) содержит гидроксильную группу при C4, но в отличие от него атом водорода C5—NH способен образовывать внутримолекулярную ВС с кислородом C4—O и препятствовать взаимодействию протона C4—ОН с азотом C5—NH. При такой конформации (схема в) антибиотик (VI), по нашим представлениям, способен образовывать ВС со второй цепью двойной спирали ДНК.

Авторы выражают благодарность А. А. Самойленко за полезное обсуждение результатов работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова Н. П. Клиническая химиотерапия опухолей. М.: Медицина, 1976, с. 87—95.
2. Tong G. L., David H. W., Acton E. M. J. Med. Chem., 1979, v. 22, № 1, p. 36—39.
3. Pigram W. L., Fuller W., Hamilton L. D. Nature New Biol., 1972, v. 235, № 1, p. 17—19.
4. Эмануэль Н. М. Тез. докл. Всес. совещ. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей». Черногоровка, 1980, т. 1, с. 14—15.
5. Pople J. A., Beveridge D. L. Approximate Molecular Orbital Theory. N. Y.: McGraw-Hill, 1970, p. 85—127.
6. Angiuli R., Foresti E., Riva di Sanseverino L., Isaaks N. W., Kennard O., Motherwell W. D. S., Wampler D. L., Arcamone F. Nature New Biol., 1971, v. 234, № 1, p. 78—79.
7. Гасилович Е. А., Аношин А. Н., Рябой В. М. Ж. физ. химии, 1980, т. 54, № 10, с. 2446—2450.
8. Schembelov G. A., Ustynyuk Yu. A. J. Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, № 13, p. 4189—4192.
9. Поваров Л. С., Олсуфьева Е. Н., Исаева Н. Н. Тез. докл. Всес. совещ. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей». Черногоровка, 1980, т. 1, с. 188.

10. Дудник Ю. В., Резникова М. И. Тез. докл. Всес. совещ. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей». Черноголовка, 1980, т. 1, с. 193.
11. Беверидж Д. В кн.: Полуэмпирические методы расчета электронной структуры. М.: Мир, 1980, т. 2, с. 208-271.

Поступила в редакцию
4.XII.1981

QUANTUM-MECHANICAL CALCULATION OF ELECTRONIC STRUCTURE FOR AGLYCONS OF ANTITUMOR ANTIBIOTICS OF THE ANTHRACYCLINE SERIES

BUSHELEV S. N., SIBELDINA L. A.

Institute of Chemical Physics, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

A semi-empirical calculation of electronic structure has been made for six aglycons of antitumor anthracycline antibiotics: daunomycin, adriamycin, carminomycin, 13-dihydrocarminomycin, 5-iminodaunomycin and 5-iminocarminomycin. Hydrogen bonding was studied for daunomycin, carminomycin and their imines. Basing on the quantum-mechanical criterium of charge density, a conclusion was reached as to the reactivity of the antibiotic hydroxyls which are involved in the DNA complexation. The ^1H NMR chemical shifts of the most polar phenol groups in carminomycin, 5-iminodaunomycin and 5-iminocarminomycin were assessed in view of the calculated proton charges.