



Квантово-химическое изучение диссоциации солей трииндолилметилия

Е.Е.Быков, Н.Д.Чувылкин, С.Н.Лавренов,
М.Н.Преображенская



Учреждение Российской академии медицинских наук

НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе РАМН <http://www.gause-inst.ru>

e-mail: evgen-bykow@yandex.ru, mnp@space.ru

Соли три(индол-3-ил)метилия обладают высокой цитотоксической активностью и являются новым классом противоопухолевых соединений [1]. Доказано [1], что больший терапевтический эффект рассматриваемые соединения проявляли при парентеральном введении и необходимым условием для такового являлась растворимость в воде. С целью обоснования подбора противоиона для оптимизации растворимости таких солей в воде нами исследованы квантово-химическим методом энергии гетеролитической диссоциации ряда соединений трииндолилметилия, имеющих в своём составе различные противоионы (Схема 1).

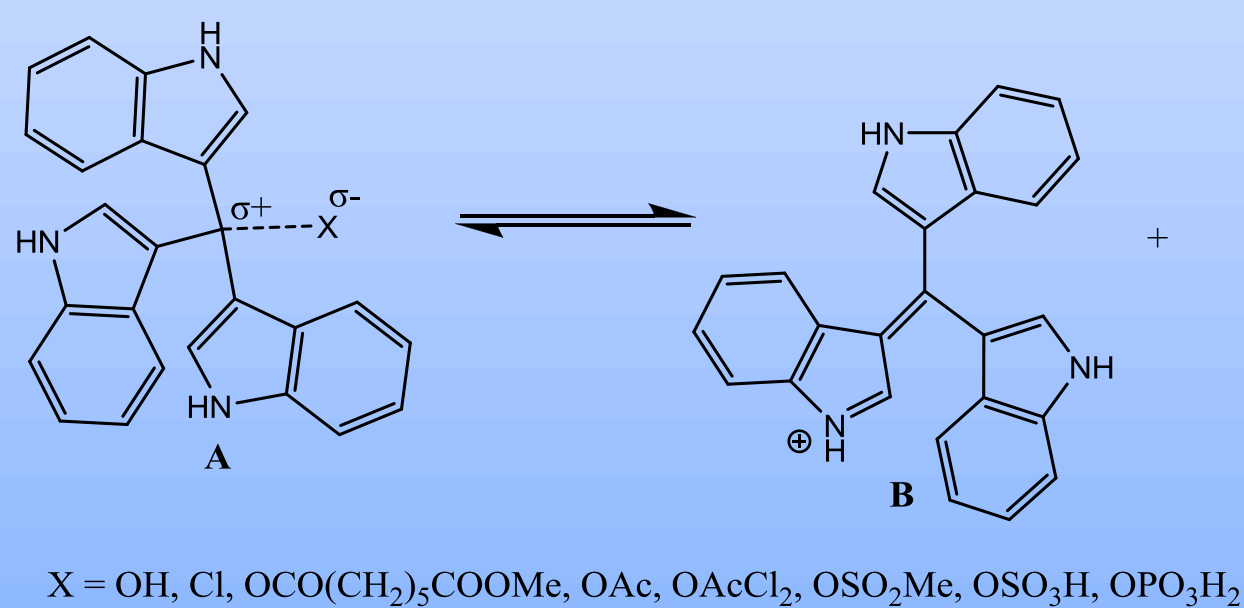


Схема 1. Гетеролитическая диссоциация солей три(индол-3-ил)метилия

В ходе эксперимента был исследован коэффициент распределения ацетата три(индол-3-ил)метилия, монофосфата три(индол-3-ил)метилия, хлорида три(индол-3-ил)метилия, метилсульфоната три(индол-3-ил)метилия, сульфата три(индол-3-ил)метилия в системе октанол-вода. В результате способность переходить в водную фазу проявил только метилсульфонат три(индол-3-ил)метилия. Исходя из рабочей гипотезы о том, что способность растворяться в воде (переход в водную фазу) определяется большей ионностью С-О-связи в метилсульфонате три(индол-3-ил)метилия нами были проведены квантово-химические расчёты энергии гетеролитической диссоциации вышеназванных солей (Схема 1) методом функционала плотности B3LYP в базисе 6-31+G(d). Так как известно, что ионность соединения определяется способностью к разделению зарядов на атомах соответствующей связи, то есть - значением дипольного момента, нами был исследован характер возможной зависимости рассчитанных значений энергии диссоциации (как в газовой фазе, так и в среде растворителя, с применением метода SM 5.4 [2]) от рассчитанных квантово-химически значений дипольного момента (Табл.1)

Соединение	*[TRIM] ⁺ OAc ⁻	[TRIM] ⁺ OPO ₃ H ₂ ⁻	[TRIM] ⁺ Cl ⁻	[TRIM] ⁺ OSO ₂ Me ⁻	(TRIM) ₂ SO ₄
Дипольный момент μ, (D)	4.72	10.61	6.15	7.79	2.1
E _{diss} , ккал/моль, (в газовой фазе)	86.97	69.19	77.21	61.42	240.29
E _{diss} , ккал/моль, (в среде H ₂ O), метод SM 5.4	-10.38	-	-10.45	-30.10	-

*TRIM- три(индол-3-ил)метиллий

Таблица 1. Рассчитанные методом B3LYP/6-31+G(d) дипольные моменты μ (D) и энергии диссоциации E_{diss} (ккал/моль) солей три(индол-3-ил)метилия

Из Табл. 1 мы видим, что наименьшее рассчитанное значение энергии диссоциации (E_{diss}) как в газовой фазе, так и в моделируемой континуально среде растворителя имеет TRIM-OSO₂Me, тогда как структурно близкий (TRIM)₂SO₄ обладает в этом ряду нелогично высоким значением.

Поэтому, для более точного выяснения характера зависимости энергии гетеролитической диссоциации от рассчитанных значений дипольного момента солей, нами был расширен ряд анионов (Схема 1) и также исследованы солейобразные соединения, содержащие в качестве катионного компонента TRIM-катион, в котором положение 5 индольных ядер замещено акцепторными (-NO₂) и донорными (-MeO) заместителями (см. работу [3]) и для сравнения – несколько аналогичных производных трифенилметилия.

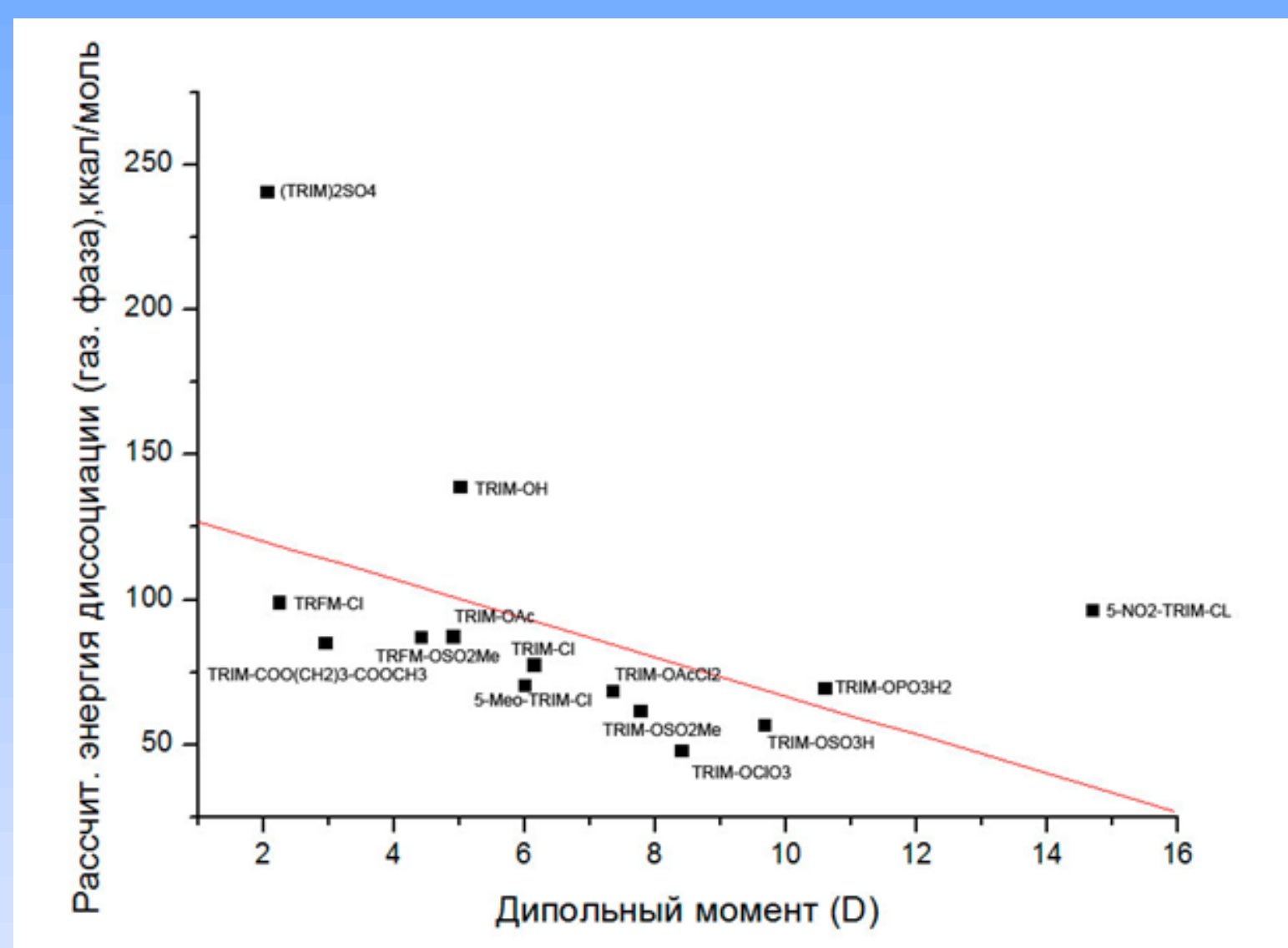


Рисунок 1. График зависимости рассчитанных значений энергии диссоциации от рассчитанных значений дипольного момента; TRIM- три(индол-3-ил)метиллий; TRFM-трифенилметиллий

Из Рис. 1 мы видим, что найденные значения энергии диссоциации практически линейно зависят от вычисленных значений дипольного момента солейобразных соединений А (Схема 1). В общем, с ростом дипольного момента μ энергия диссоциации соединений А понижается.

В частности:

- энергия диссоциации производных трифенилметилия выше, чем у соответствующих производных трииндолилметана;
- энергия диссоциации хлоридов, в положении 5 индольного ядра которых стоит акцепторный (-NO₂) заместитель выше, чем у хлоридов с донорным (-MeO) заместителем в том же положении;
- энергия диссоциации кислого сульфата TRIM-OSO₃H обладает заметно более низкой энергией диссоциации по сравнению с сульфатом дизамещённым (TRIM)₂SO₄;
- линейная аппроксимация этой зависимости методом МНК с помощью программного пакета Origin 7.0 [4] даёт нам эмпирическую формулу вида: E_{diss}=133.6 – 6.7μ (где μ-рассчитанное значение дипольного момента).

На вышеприведённом графике зависимости (Рис.1) энергии диссоциации от дипольного момента заметно, что лучшие энергетические характеристики соответствуют солям сильных кислородсодержащих кислот. Наличие этого факта побудило нас исследовать более подробно также и характер зависимости энергии диссоциации от экспериментальных значений pKa кислот, сопряжённых анионам С (Схема 1).

При рассмотрении предполагаемой зависимости рассчитанного значения энергии диссоциации от показателя кислотности pKa кислот, сопряжённых противоионам в наших солейобразных соединениях, присутствующих в ходе эксперимента (Табл.2) мы отмечаем также, что энергия диссоциации TRIM-OSO₂Me имеет наименьшее в этом ряду значение, но «выпадает» по значению pKa TRIM-Cl и, опять же, (TRIM)₂SO₄ причину чего и предстоит выяснить.

Соединение	*TRIM-OAc	TRIM-OPO ₃ H ₂	TRIM-Cl	TRIM-OSO ₂ Me	(TRIM) ₂ SO ₄
Показатель кислотности pKa	4.75	2.1	-7	0	1.9
E _{diss} , ккал/моль, (в газовой фазе)	86.97	69.19	77.21	61.42	240.29
E _{diss} , ккал/моль, (в среде H ₂ O), метод SM 5.4	-10.38	-	-10.45	-30.10	-

*TRIM- три(индол-3-ил)метиллий

Таблица 2. Рассчитанные методом B3LYP/6-31+G(d) энергии диссоциации E_{diss} (ккал/моль) и экспериментальные (литературные) значения pKa солей три(индол-3-ил)метилия

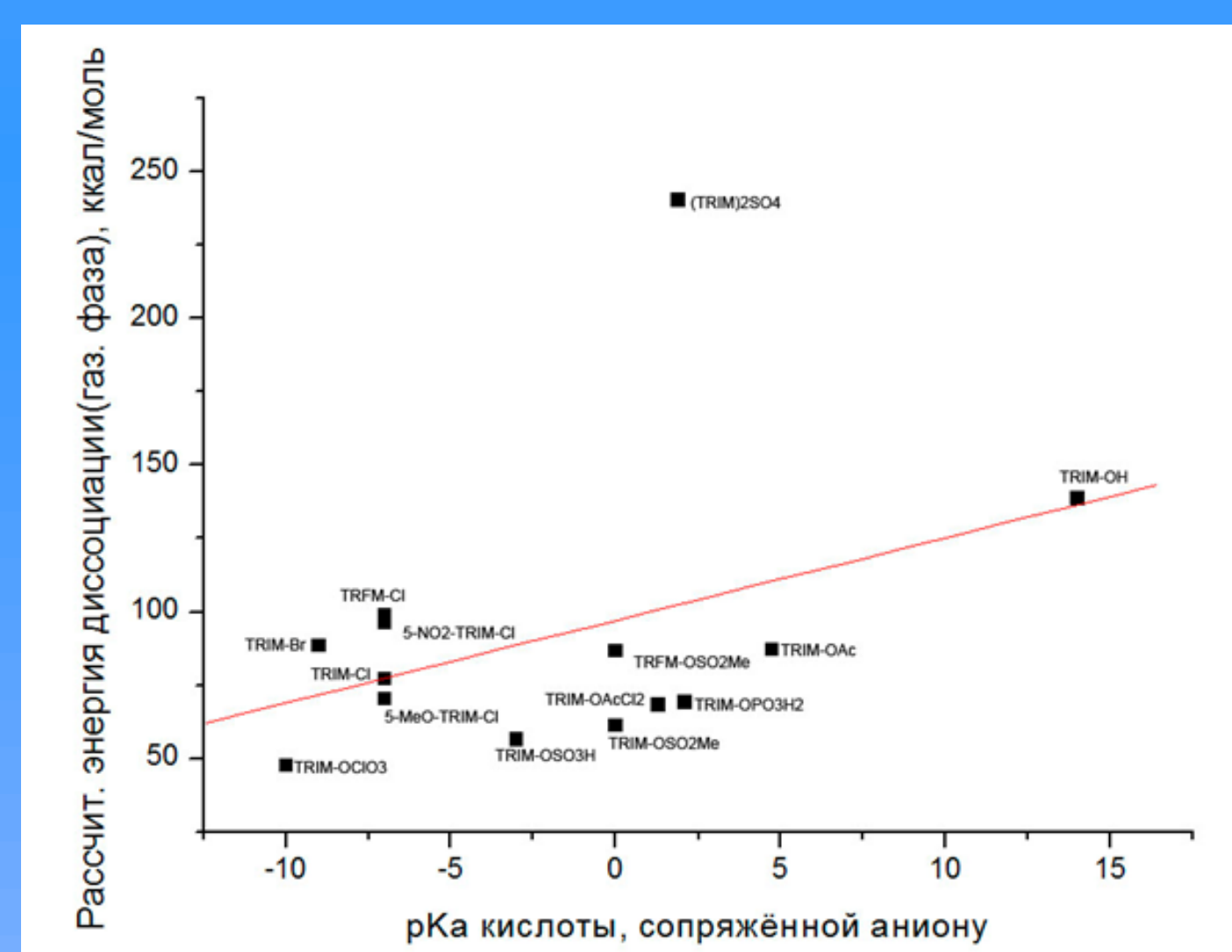


Рисунок 2. График зависимости рассчитанных значений энергии диссоциации от экспериментальных (литературных) pKa кислот, сопряжённых анионам; TRIM- три(индол-3-ил)метиллий; TRFM-трифенилметиллий

В расширенном ряду рассматриваемых соединений (Рис.2) мы видим, что найденные значения энергии диссоциации также практически линейно зависят от литературных значений показателя кислотности pKa кислот, сопряжённых анионам С.

В частности:

- фактически с ростом силы кислот (понижением величин pKa) наблюдается понижение энергии диссоциации в исследуемом ряду;
- особое положение в этом ряду занимают галогенпроизводные (хлориды и бромиды), которые, несмотря на силу кислот (Табл.2) (HCl и HBr) и введенные в индольное ядро заместители различного характера стоят по шкале энергий в более высоких положениях, чем соли кислородсодержащих кислот – это, по-видимому, свидетельствует о более ковалентном характере связи центрального С-атома трииндолильного (трифенилметильного) фрагмента с галогеном, чем с кислородом
- очень высокие значения энергии диссоциации дизамещённого сульфата три(индол-3-ил)метилия (Рис.1 и 2) по-видимому обусловленные низким дипольным моментом (TRIM)₂SO₄ и более низким значением pKa H₂SO₄ на второй ступени вполне могут являться причиной нерастворимости его в воде в ходе эксперимента – напротив, кислый сульфат TRIM-OSO₃H обладает низкой, согласно расчёту энергией диссоциации;
- линейная аппроксимация этой зависимости методом МНК с помощью программного пакета Origin 7.0 [4] даёт нам эмпирическую формулу вида: E_{diss}=97.1 + 2.8pKa

Вывод: оптимальной моделью для создания препаратов – производных три(индол-3-ил)метилия является [TRIM]⁺OSO₂Me⁻ Также, по-видимому, неплохими «кандидатами» являются [TRIM]⁺OSO₃H⁻ и [TRIM]⁺OAcCl₂⁻, значения энергий диссоциации которых лежат на обоих графиках (Рис. 1 и 2) «в окрестности» точки, соответствующей [TRIM]⁺OSO₂Me⁻

Работа поддержана РФФИ 10-03-00210-а; грантом Президента РФ НШ-5290-2010.4.; ГК №16.512.11.2198

Литература:

1. S. N. Lavrenov, Y. N. Luzikov, E. E. Bykov, M. I. Reznikova, E. V. Stepanova, V. A. Glazunova, Y. L. Volodina, V. V. Tatarsky, Jr., A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 6905.
2. Marenich A. V., Olson R. M., Kelly C. P., Cramer C. J., Truhlar D. G. *J. Chem. Theory Comput.* 2007, **3**, 2011.
3. Е. Е. Быков, Н. Д. Чувылкин, С. Н. Лавренов, М. Н. Преображенская, ХГС, 2010, 10, 1526-1532
4. <http://www.originlab.com>