

КОНФОРМАЦИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
 АКТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛ

III*. бис-АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СО СТРУКТУРОЙ «С-16»

Р. Л. АВОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 26 IV 1972

Схема никотиновых холинорецепторов высших позвоночных дает возможность предопределить характер физиологической активности бис-аммониевых соединений. При помощи активности и вычисленной длины межазотной цепи в ряду полнметониевых соединений выводятся новые межанионные расстояния холинорецепторов (ХР).

Рис. 1, табл. 3, библиограф. ссылок 16.

Новая схема никотиновых ХР скелетных мышц высших позвоночных (рис.) не только объясняет активность соединений в зависимости от строения их молекул [1], но также может указать на ее характер. В данном сообщении делается попытка рассмотреть физиологическую активность главным образом бис-аммониевых соединений со структурой «С-16» (четвертичные азоты разделены цепью из 16 атомов).

Активность бис-аммониевых соединений определяется в основном двумя параметрами: 1) длиной межазотной цепи или, точнее, внутримолекулярным расстоянием $\overset{+}{N} \dots \overset{+}{N}$; 2) объемом и характером заместителей при четвертичных азотах. Если длина молекулы с $\overset{+}{N}$ -триметильными головками соразмерна с расстояниями $E'K$ или AL' (рис.), то образование комплексов с ХР в результате ион (молекула)-дипольного (эстерофильная группа ХР) отталкивания приведет к сдвигам анионных групп (вместе с катионными головками молекул) по направлениям m , p и m' , p' , соответственно. Такие молекулы проявляют деполаризующую активность. При постепенном удлинении молекул со структурой «С-10» и «С-16» или же «утяжелении» головок объемистыми группами активность через смешанный характер переходит к недеполаризующему типу [14], ибо они экранируют мембранные поры. Соединения со структурой «С-6» с ХР контактируют по AA' и поэтому всегда проявляют активность типа d-тубокураринхлорида. Молекулы, контактирующие по $A'C'$, будут иметь либо смешанный, либо недеполаризующий характер.

* Сообщение II см. [13].

метония 13,8 Å меньше экспериментального значения на 0,2 Å [5]. С увеличением длины межзотной цепи блокирующая активность стремительно растет и доходит до максимума у членов с $n = 9, 10$. Учитывая реальное расстояние $\overset{+}{N} \cdots \overset{+}{N} = 14,0$ Å в молекуле декаметония, можно предполагать, что первый максимум активности соответствует длине межзотной цепи в $\sim 13,4 \pm 0,2$ Å.

После первого пика с увеличением расстояния $\overset{+}{N} \cdots \overset{+}{N}$ активность плавно падает, затем возрастает до второго максимума при $n = 18$ ($\overset{+}{N} \cdots \overset{+}{N} = 23,8$ Å), после чего опять плавно убывает. Второй затяжной максимум хорошо объясняется по схеме. Молекула гексадекаметония, вероятно, контактирует с рецепторами по AL' ($A'B$), что приводит к сдвигу анионных центров по n' и m' , расширению пор до состояния проходимости ионов Na^+ , K^+ через мембрану. Следовательно, она будет обладать деполяризующей блокирующей активностью. Октадекаметоний будет взаимодействовать до $A'C'$ (AF) и приведет к сдвигам анионных групп ХР по m'' и n'' ; поэтому активность соединения будет претерпевать изменение в сторону недеполяризации [2]. Максимум активности „С-16“, видно, на самом деле является суммой двух максимумов „С-16“ и „С-18“, первый из которых соответствует контакту AL' ($A'B$), а второй — контакту $A'C'$ (AF). Суммарный максимум активности „С-16, С-18“ в зависимости от строения молекул переместится вправо или влево.

Только при максимумах активности молекулам не приходится особенно деформироваться по длине, а вне максимумов эта деформация (вытягивание, сжатие и искривление, которые непременно приводят к росту потенциальной энергии молекул) необходима, и чем она больше, тем менее устойчиво взаимодействие молекула—ХР и ниже блокирующая активность молекул. Конечно, 13,4 и 23,8 Å не относятся к межанионным расстояниям ХР. Последние определяются расстояниями

$CH_3(\overset{+}{N}) \cdots (\overset{+}{N})CH_3$ максимально активных молекул, ибо непосредственно контактируют с анионными группами ХР метильные группы. Они „удлиняют“ молекулу на $\sim 2,4$ Å [8]. Поэтому у полиметилена-бис-триэтиламмониевых соединений наиболее активным является член с $n =$

$= 15$ [2]. Замена метильных групп этильными при атомах N приводит к удлинению расстояния $CH_3(\overset{+}{N}) \cdots (\overset{+}{N})CH_3$ на $\sim 2,5$ Å, что равно расстоянию в молекуле полиметониевого соединения с $n = 17$. По тем же соображениям первый максимум активности в ряду

$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_n\overset{+}{N}(C_2H_5)_3$, надо полагать, появится у членов с $n = 7$ или 8; ввиду отсутствия экспериментальных данных он пока не обнаружен.

Итак, межанионные расстояния ХР характеризуются величинами $\sim 15,8$ и $\sim 26,2$ Å. Примечательно, что они близки расстояниям ($\sim 16,5$

и $\sim 27,0 \text{ \AA}$, выведенным с помощью размеров молекулы ацетилхолина $\sim 10,0 \text{ \AA}$ [6] и гидратированного иона $\text{Na}^+ \sim 11,0 \text{ \AA}$) в схеме ХР [1].

Дихолиновые эфиры дикарбоновых кислот, $(\text{CH}_2)_n\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_3 \cdot 2\text{X}^-$. После того как было установлено, что ацетилхолиновое *гош*-строение [6, 7] кристаллического сукцинилхолина [8] сохраняется в растворе [9], возникла необходимость пересмотреть связь строения дихолиновых соединений с их физиологической активностью. Как известно, главным критерием блокирующей активности *бис*-аммониевых соединений считается внутримолекулярное расстояние $\text{N}^+ \cdots \text{N}^+$ [3, 10], а оно у дихолиновых соединений на $\sim 1,7-2,3 \text{ \AA}$ уменьшается из-за *гош*-конформации фрагментов N^+CCO . От нехолиновых аммониевых эфиров дикислот, помимо геометрии молекул, их отличает также иное распределение зарядов по катионным головкам и сложноэфирным группировкам.

Таблица 2

п	$\text{N}^+ \cdots \text{N}^+$	Блокирующая активность		$\text{N}^+ \cdots \text{N}^+, \text{ \AA}$
		атропинизированная кошка; блок икроножной мышцы, ED_{50} , $\mu\text{M}/\text{кг}$ в вену	крыса; фенико-диафрагмальный препарат, EC_{50} , М	
1	9	0,16	$4 \cdot 10^{-6}$	10,2
2	10	0,08	$2 \cdot 10^{-6}$	12,0
3	11	—	—	12,7
4	12	0,3	$2,5 \cdot 10^{-6}$	14,4
5	13	0,5	$5 \cdot 10^{-6}$	15,2
6	14	1,0	$1 \cdot 10^{-6}$	16,9
7	15	—	—	17,7
8	16	1,2	$2 \cdot 10^{-5}$	19,4
9	17	—	—	20,3
10	18	—	—	21,9
11	19	—	—	22,8
12	20	—	—	24,4
13	21	—	—	25,3

Блокирующая активность дихолиновых эфиров дикарбоновых кислот [11] вместе с расстояниями $\text{N}^+ \cdots \text{N}^+$, вычисленными с учетом реальных структур [6—9, 12, 13] и стандартных геометрических параметров молекул [4], приведены в табл. 2. Межэфирная цепь принималась полностью вытянутой. Расчет дает несколько завышенное значение $\text{N}^+ \cdots \text{N}^+$ в сукцинилхолине $12,0 \text{ \AA}$ по сравнению с экспериментом —

11,82 Å [8]*. Таким образом, разница в длине межзотного расстояния декаметония и сукцинилхолина составляет $\sim 2,2$ Å.

Наличие „ацетилхолиновых“ фрагментов у дихолиновых эфиров дикарбоновых кислот несколько „усложняет“ картину. Одним своим концом они контактируют с ХР по $L'-ba$ (рис.), что предопределяет судьбу остальных частей молекул. Если соединения с $n = 1-4$ взаимодействуют по $L'-baC$, проявляя деполяризующую курареподобную активность, то далее ($n = 5$ и больше) вторая катионная головка удаляется от второго анионного центра СХР и соединения приобретают холиномиметическую активность [14]. Вторым максимум активности здесь будет наблюдаться у членов ряда с $n = 20, 21$, когда длина $CH_3(N^+) \cdots (N^+)CH_3$ (табл. 2) будет приблизительно соразмерной расстоянию $A'K$ (рис.).

На активность дихолиновых эфиров дикарбоновых кислот помимо расстояния $N^+ \cdots N^+$ накладывается и эффект гидролизуемости в организме ложной холинэстеразой, что особенно сильно выражено у высших представителей [3]. Видимо поэтому первый максимум активности находится между членами с $n = 2$ и 3, вместо 3 и 4, если судить по оптимуму $\sim 13,4$ Å расстояния $N^+ \cdots N^+$ у полиметониевых соединений.

Таблица 3

n	$N^+ \cdots N^+$	Относительная блокирующая активность	$N^+ \cdots N^+$, Å
0	10	0,1	11,9
1	11	5,1	12,5
2	12	2,9	14,2
3	13	4,1	15,0
4	14	11	16,6
5	15	24	17,6
6	16	100	19,2
7	17	117	20,1
8	18	—	21,7
9	19	—	22,7
10	20	38	24,2

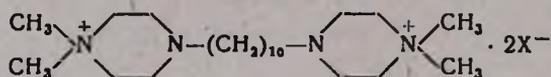
Бискарбаминоилхолины, $(CH_3)_2N^+CH_2CH_2OCONH(CH_2)_nNHCOO-CH_2CH_2N^+(CH_3)_2 \cdot 2X^-$. В табл. 3 приведены относительные блокирующие активности (кролик; дозы, вызывающие склонение головы при внутривенном введении) в ряду бискарбаминоилхолинов [3, 15] и вычисленные расстояния $N^+ \cdots N^+$. Активность соединения с $n = 6$ (имбретил)

* По координатам атомов вычислено нами.

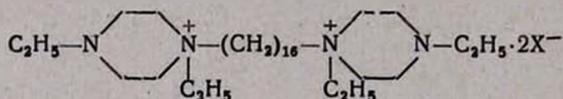
условно принята за 100. Низкая активность члена с $n = 0$ объясняется образованием межмолекулярных комплексов за счет диацилированной гидразиновой структуры [10]. Если исключить первый член, то весь ряд по характеру изменения активности опять не будет похожим на дихолиновые эфиры дикарбоновых кислот, что можно объяснить присутствием положительно заряженных третичных азотов в непосредственной близости от карбонильных кислородов. Они будут препятствовать взаимодействию холиновых группировок с ХР по $L'-ba$ (рис.), что приведет к падению активности молекул, контактирующих по $L'-baC$. Того же нельзя сказать об имбретиле ($n = 6$), образующем комплексы с ХР, вероятно, по AL' , поэтому он обладает высокой блокирующей активностью деполяризующего характера [14]. При

замене N^+ -триметильных групп у имбретила N^+ -триэтильными вещество действует по типу d -тубокураринхлорида, поскольку молекула своими головками начинает частично экранировать поры, к тому же она может контактировать и по $A'C'$. Предполагаем, что, начиная с члена с $n = 9$, будут развиваться свойства недеполяризующего блока.

Декаметилен-бис-пиперазиниевое производное [16] аналогично гексадекаметилю проявляет деполяризующую активность, тогда

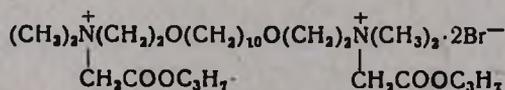


как и соединение



действует по типу d -тубокураринхлорида [16], поскольку контакты и по AL' и по $A'C'$ приведут к экранированию пор.

При помощи схемы ХР можно объяснить также конкурентный характер недеполяризующих веществ. Соединения, которые после образования комплексов с ХР делают мембрану непроницаемой, должны быть конкурентными антагонистами, ибо под влиянием ацетилхолина и других агонистов ионы Na^+ проникают в цитоплазму, что приводит к выходу ионов K^+ и разложению комплексов молекула — ХР. Чем плотнее закрывают молекулы постсинаптические поры, тем сильнее проявляется их конкурентность. Если при выходе ионов из клетки комплексы антагонист — ХР не распадаются, то антагонист будет неконкурентным. Типичным примером может служить препарат престонал [14], у которого расстояние $\text{N}^+ \cdots \text{N}^+ = \sim 19,6 \text{ \AA}$ и поэтому



он контактирует с ХР по AL' .

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы: 1) деполяризующий или недеполяризующий характер блокирующей активности бис-аммониевых соединений хорошо объясняется модельной схемой ХР; 2) объясняется конкурентный антагонизм недеполяризующих миорелаксантов; 3) исходя из строения молекул и схемы ХР объясняется „необычное“ поведение бискарбаминоилхолинов и дихолиновых эфиров дикарбоновых кислот; 4) из полиметониевого ряда выводятся межанионные расстояния Х1? ($\sim 15,8$ и $\sim 26,2 \text{ \AA}$), близкие к ранее приведенным параметрам ($\sim 16,5$ и $\sim 27,0 \text{ \AA}$); 5) максимум активности у соединений со структурой „С-16“ трактуется как сумма максимумов „С-16“ и „С-18“.

ՄՈՂԵԿՈՒԼՆԵՐԻ ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻԱՆ ԵՎ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

III. «С-16» ԱՄՈՆԻՅԱՆ ԲԻՍ-ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Հ. Լ. ԱՎՈՅԱՆ

Բարձրագույն ողնաշարավորների նիկոտինային խոլինոնոցեպտորների մոդելային սխեմայի և բիս-ամոնիումային միացությունների կառուցի օգնությամբ բացատրվում է վերջիններիս կուռառեցնող ակտիվության բնույթը և մեծությունը, շղեպորարացնող միոնեյաքսատների կոնկուրենտային անտագոնիզմը և այլն: Պոլիմեթոնիումային միացությունների ակտիվության և ներմոլեկուլար $\overset{+}{\text{N}} \cdots \overset{+}{\text{N}}$ հեռավորության օգնությամբ դուրս են բերվում խոլինոնոցեպտորների միջանիոնային հեռավորությունները ($\sim 15,8$ և $\sim 26,2 \text{ \AA}$), որոնք մոտ են մեր կողմից բուրորովին այլ ուղիով ստացված պարամետրերին ($\sim 16,5$ և $\sim 27,0 \text{ \AA}$): Ենթադրվում է, որ բիս-ամոնիումային միացությունների «С-16» անվանվող ակտիվության մաքսիմումը իրենից ներկայացնում է «С-16» և «С-18» երկու մաքսիմումների գումար:

CONFORMATION AND PHYSIOLOGICAL ACTIVITY OF MOLECULES

III. Bis-AMMONIUM COMPOUNDS WITH THE „С-16“ STRUCTURE

H. L. AVOYAN

On the basis of the proposed scheme of the nicotine cholinoreceptors of the striated muscles of the higher vertebrates and the structure of bis-ammonium compounds, the value and the depolarizing or non-depolarizing character of their courarizing activity, as well as the competing antagonism of non-depolarizing myorelaxants and so on are interpreted. The inter-ion distance of the cholinoreceptors is deduced from the polymethonium series, which is found to be close to the parameters determined before. Actually the activity maximum of the named „С-16“ is the sum of those of „С-16“ and „С-18“.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. Л. Авоян, А. А. Аветисян, Э. Р. Аракелова, Биол. ж. Армении, 25, 4, 11 (1972).
2. R. V. Barlow, A. Zoller, Brit. J. Pharmacol., 23, 131 (1964).
3. М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, Ацетилхолин, Изд. «Наука», Л., 1970.
4. L. Pauling, Nature of Chemical Bond, 3-rd edition, 1960.
5. K. Lonsdale, H. J. Milledge, L. M. Pant, Acta Cryst., 19, 827 (1965).
6. F. G. Sanera, P. Pauling, H. Sörum, Nature, 210, 907 (1966).
7. F. G. Sanera, E. F. Mooney, Nature, 207, 78 (1965).
8. B. Jensen, Acta Chem. Scand., 25, 3388 (1971).
9. Р. Л. Авоян, Р. С. Авоян, Арм. хим. ж., в печати (1972).
10. N. V. Khromov-Borisov, M. J. Michelson, Pharmacol. Rev., 18, 3, 1051 (1966).
11. А. Ф. Данилов, Автореф. докт. дисс. ИЭФБ им. И. М. Сеченова, Л., 1968.
12. B. Jensen, Acta Chem. Scand., 24, 2517 (1970).
13. А. Л. Мнджоян, Р. Л. Авоян, А. А. Аветисян, Э. Г. Арутюнян, Арм. хим. ж., 25, 710 (1972).
14. Д. А. Харкевич. Фармакология курареподобных средств, Изд. «Медицина», М., 1969.
15. R. V. Barlow, Biochem. Soc. Sympos., 19, 46 (1960).
16. J. R. Boissier, R. Ratouls, C. A. Dumont, J. Pagny, C. R. Acad. Sci., 251, 25, 3114 (1960).