

# ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 547.541.52:544.169:544.362.4

ORCID 0000-0001-8053-9302

**Крылов Евгений Николаевич***доктор химических наук, профессор,  
Ивановский государственный университет,  
г. Иваново***Вирзум Людмила Викторовна***кандидат химических наук, доцент,  
Ивановская государственная сельскохозяйственная академия  
им. Д.К.Беляева,  
г. Иваново***Крюкова Ирина Дмитриевна***Студент 3 курса, бакалавриат  
Ивановский государственный университет,  
г. Иваново*

## ИНГИБИРОВАНИЕ КАРБОАНГИДРАЗЫ СА(II) АРОМАТИЧЕСКИМИ СУЛЬФОНИЛАМИДАМИ: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ДЕСКРИПТОРЫ ИНТЕНСИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

**Krylov Evgeny Nikolaevich***Doctor of Chemical Sciences, Professor,  
Ivanovo State University,  
Ivanovo***Virzum Lyudmila Viktorovna***Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor,  
Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev,  
Ivanovo***Kryukova Irina Dmitrievna***3 year student, undergraduate  
Ivanovo State University,  
Ivanovo*

## INHIBITION OF CARBONIC ANHYDRASE CA(II) BY AROMATIC SULFONYL AMIDES: A QUANTUM-CHEMICAL DESCRIPTORS OF THE INTERACTIONS INTENSITY

**Аннотация.** Определены квантово-химические параметры ароматических сульфониламидов с целью описания взаимодействия их с карбоангидразой СА(II) на уровне теории M06/6-311++G\*\*(SMD). Обнаружено, что молекулярный электростатический потенциал на атоме азота в сульфамидах и заряд Хиршфельда на этом атоме представляются адекватными и определяющими дескрипторами ингибирования карбоангидразы.

**Abstract.** The quantum parameters of aromatic sulfonylamides are determined to describe their interaction with carbonic anhydrase CA(II) at the theory level M06/6-311 ++G\*\*(SMD). The molecular electrostatic potential on the nitrogen atom in sulfamides and Hirschfeld charge on this atom have been found to appear to be adequate and determinative descriptors of carbonic anhydrase inhibition.

*Ключевые слова:* арисульфониламиды, молекулярный электростатический потенциал, заряд Хиршфельда, карбоангидраза.

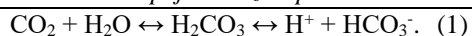
*Key words:* aryl sulfonyl amides, molecular electrostatic potential, Hirschfeld charge, carbonic anhydrase.

### Введение

Сульфониламидная группа арилсульфониламидов (XArSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) является ключевым структурным фрагментом этих соединений, обеспечивающим их физиологическое действие. Сульфониамиды имеют обширное практическое применение, поскольку они взаимодействуют с различными биологическими (фармакологическими) мишенями [1]. Они, в частности, работают как ингибиторы

различных ферментов семейства карбоангидраз, в частности α-карбоангидразы человеческого организма [2].

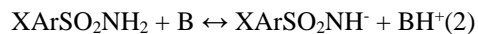
Карбоангидраза катализирует процессы интерконверсии двуокси углерода в гидрокарбонат-анион [3], иначе говоря, обратимую реакцию гидратации диоксида углерода, протекающую при координации этих реагентов с катионом цинка в активном центре фермента:



Считается, что сульфонамид в его анионной форме, возникающей при кислотной диссоциации, связывается с катионом цинка и нарушает координацию этого катиона с гидроксил-анионом (молекулой воды на первоначальной стадии), необходимым для связывания с  $\text{CO}_2$  [4] по схеме (1).

Связывание катиона цинка в активном центре карбоангидразы атомом сульфамидного азота происходит с весьма высокой константой связывания  $K$  ( $\log K = 4 \div 9$ ) [2], что указывает на высокую прочность такого комплекса. Важную роль при действии этих соединений как бактериостатиков [5] играет их кислотность, поскольку установлено, что бактериостатическая активность уменьшается при увеличении кислотности {уменьшении свободной энергии кислотной диссоциации по схеме (2) [6]}. Следовательно, знание кислотных, а значит, и основных свойств сульфонамидов способствует теоретическому предсказанию их действия, в том числе как ингибиторов [7].

Кислотность по Бренстеду определяется как способность отдавать протон основанию (В), в соответствии со схемой (2), и для  $\text{XArSO}_2\text{NH}_2$  сходна с таковой для других органических структур.



Данное представление о взаимодействии сульфонамидов и карбоангидразы является одним из пяти возможных механизмов ингибирования [8] и соответствует только сульфонамидам. Знание о соотношении ионных и нейтральных форм лекарственных препаратов представляется весьма важным, поскольку нейтральные формы, как правило, более липофильны, что определяет их проницаемость через мембраны, в то время как ионные формы более гидрофильны, что определяет их растворимость и транспорт к фармакологическим мишеням [9].

Помимо взаимодействия с катионом цинка [10], сульфонамиды взаимодействуют с аминокислотным окружением [11]. Водородными связями сульфамид координируется с различными аминокислотами из окружения катиона цинка (в частности, с тирозином), а ионным атомом азота сульфамидной группы – с катионом цинка [12, 13, 14, 15].

### Теоретическое обоснование

Одним из направлений, развиваемых в рамках концептуальной DFT, является теоретическое обоснование и проверка возможности практического применения молекулярных параметров – дескрипторов – для описания реакционной способности, механизмов реакций и структур интермедиатов и переходных состояний [16].

Молекулярные дескрипторы являются численными характеристиками структурных особенностей молекул, которые отвечают за проявление определенных химических и физико-

химических свойств [17]. Дескрипторы классифицируются на экспериментально измеряемые и рассчитываемые на основе различных теоретических представлений.

В принципе дескриптором может быть любая величина, которую можно получить, исходя из структуры химического соединения – молекулярная масса, молекулярный объём, заряды на атомах и т.д. Для предсказания физиологической активности в технологиях QSAR обычно используют дескрипторы, рассчитанные на основе стерических и топологических особенностей структуры, а также электронных эффектов заместителей и липофильности [18].

К квантово-химическим дескрипторам, в частности, относят индексы реакционной способности (далее – ИРС), основанные на теории функционала плотности (DFT) [19] – электронный химический потенциал, жесткость, электрофильность [20] и ряд других. Они используются в настоящее время в самых различных областях химии, в том числе для диагностики механизмов органических реакций и описания химической активности органических соединений. К подобным ИРС относится, в частности, атомный электростатический потенциал (АЭП)  $V_{\text{esp}}$  [20, 21, 22]), определяемый как молекулярный электростатический потенциал (МЭП) на данном атоме, а также заряд на атоме, являющемся реакционным центром.

Ряд квантово-химических ИРС был использован [23] для установления соотношения их с константами связывания (ингибирования) фермента карбоангидразы в виде математических моделей на основе технологий QSAR-QSPR. Эти модели представляют собой двух-, трех- и четырехпараметрические линейные уравнения, в которых дескрипторами служили теплота образования, молекулярная масса, электроотрицательность, квантовая жесткость, энергии фронтальных орбиталей, общая энергия в различных сочетаниях дескрипторов. Были достигнуты коэффициенты множественной корреляции от 0.816 до 0.848. Корреляции на какой-либо один параметр авторами обнаружены не были.

В качестве дескрипторов активности сульфониламидов по отношению к карбоангидразе использованы также коэффициенты распределения вода/октанол, энергии ВЗМО, торсионная энергия и радиус вращения (радиус инерции) как расстояние между осью вращения и центром масс [24]. Во всех случаях достигнуты коэффициенты множественной корреляции 0.724 – 0.608.

Считается [21], что МЭП (АЭП) является фундаментальным фактором, определяющим природу молекул и их реакционную способность. МЭП обычно ассоциирован с электроотрицательными атомами (азот, кислород, сульфонильный атом серы), причем в этом регионе молекулы наблюдаются локальные минимумы с более отрицательным значением АЭП по сравнению с окружающим МЭП. Из теории МЭП

следует, что распределение МЭП влияет на дальнотейшее взаимодействие реагентов [22], поскольку на дистанциях свыше 3 Å основной вклад во взаимодействие вносят электростатические силы [25].

Для описания реакционной способности органических соединений МЭП является более подходящим статическим дескриптором по сравнению с зарядом на атомах, поскольку МЭП представляет собой физически наблюдаемую величину [26], в отличие от зарядов, которые квантово-химически не определены [27], однако поскольку эти два параметра обычно связаны между собой простыми соотношениями, оба они могут быть пригодны в данном случае..

### Экспериментальная часть и обсуждение результатов

Расчет структур сульфоаминов осуществлен программным комплексом ADF 2014.04 [28] на уровне теории DFT M06/6-311++G\*\* с учетом неспецифической сольватации в среде H<sub>2</sub>O в рамках метода SMD [29, 30]. Этот метод, использующий представление о поляризованной непрерывной квантово-механической плотности заряда, позволяет рассчитать энергии сольватации с «химической» точностью (0.6 – 1.0 ккал/моль) [31], что важно при учете влияния среды. Расчет зарядов проведен в схеме Хиршфельда [32], которая считается одной из наиболее хорошо физически обоснованных [33].

Таблица 1

**Квантово-химические параметры сульфоаминов XPhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>**

X	Q(N)	E(HOMO)	E(LUMO)	Vesp(N)	10 <sup>7</sup> *K <sub>i</sub> , нМ	logK <sub>i</sub> [34]
4-MeNH	-0.1916	-0.22785	-0.03786	-18.373633	150	-4.8239
4-NH <sub>2</sub>	-0.1518	-0.23677	-0.03748	-18.370107	230	-4.6383
4-MeO	-0.1873	-0.26010	-0.03829	-18.360458	45	-5.3468
4-Me	-0.1866	-0.27647	-0.04326	-18.358902	38	-5.4202
3-Me	-0.1861	-0.27436	-0.04599	-18.357531	50	-5.3010
H	-0.1851	-0.28594	-0.04632	-18.354624	61	-5.2147
4-Cl	-0.1836	-0.28086	-0.05289	-18.346289	19	-5.7212
4-Br	-0.1833	-0.27720	-0.05451	-18.345895	12	-5.9208
3-Cl	-0.1826	-0.27745	-0.05312	-18.345568	23	-5.6383
4-Ac	-0.1818	-0.29121	-0.08224	-18.342467	11	-5.9586
4-CN	-0.1808	-0.29630	-0.07706	-18.333954	11	-5.9586
3-NO <sub>2</sub>	-0.1804	-0.30111	-0.11092	-18.333565	13	-5.8861
4-NO <sub>2</sub>				-18.328900	9	-6.0458
3,4-Cl <sub>2</sub>	-0.1812	-0.28103	-0.05858	-18.339444	4	-6.3979
3-NO <sub>2</sub> -4-Cl	-0.1778	-0.29483	-0.11037	-18.326677	1.7	-6.7696
3-CF <sub>3</sub> -4-Cl	-0.1767	-0.30939	-0.11446	-18.319679	1.4	-6.8539
2-Me	-0.1739	-0.27396	-0.04424	-18.353491	160	-4.7959
2-Cl	-0.1823	-0.27754	-0.04925	-18.353338	30	-5.5229
2-NO <sub>2</sub>	-0.1824	-0.30184	-0.11201	-18.353070	85	-5.0706

Вычислительный эксперимент показывает, что чем выше отрицательное значение АЭП на атоме сульфоаминового азота, тем больше константа ингибирования K<sub>i</sub>, что указывает на уменьшение связывания сульфоамида с катионом цинка, поскольку эта константа – константа диссоциации комплекса сульфоамида и карбоангидразы.

Происходит это потому, что увеличение отрицательного значения АЭП на атоме

сульфоаминового азота уменьшает кислотность сульфоамида, поскольку упрочняет связь между атомом азота и протоном. Поэтому наблюдаемая картина свидетельствует об участии в ингибировании карбоангидразы анионной формы сульфоамида, что согласуется с литературными данными [8] и анализом [35], а также зависимостью кислотности сульфоаминов от величины АЭП на сульфоаминовом атоме азота [36, 37].

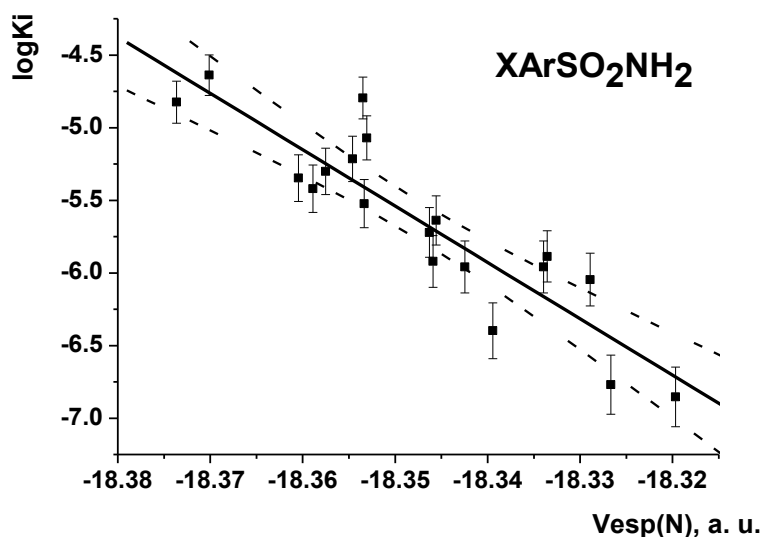


Рис. 1. Ингибирование  $\alpha$ -карбоангидразы сульфониламидами как функция электростатического потенциала на сульфониламидном атоме азота.

$\log K_i = (-717.837 \pm 82.694) - (38.817 \pm 4.507) \cdot V_{\text{esp}}(N)$ ,  $R = -0.902$ ,  $SD = 0.277$ ,  $N = 19$ ,  $P < 0.0001$ . Здесь и далее указан 5%: доверительный интервал. Коэффициент корреляции (точнее, коэффициент детерминации  $R^2$ ) проходит проверку на статистическую значимость стандартным способом [38] по критерию Фишера ( $F_{\text{экс}} = 13.84$ ,  $F_{\text{табл}} = 4.51$ )

Качество корреляции, выражаемое коэффициентом  $R$  (близость его к теоретической ожидаемой единице), указывает на то, что именно

данный дескриптор, соответствующий физическому параметру – величине электростатического потенциала – является определяющим указанное взаимодействие.

Незначительные отклонения экспериментальных точек от корреляционной прямой вызваны, вероятно, относительно небольшим вкладом каркаса сульфониламида в гидрофильные и гидрофобные взаимодействия его с аминокислотным окружением в полости фермента [12], которые имеют место.

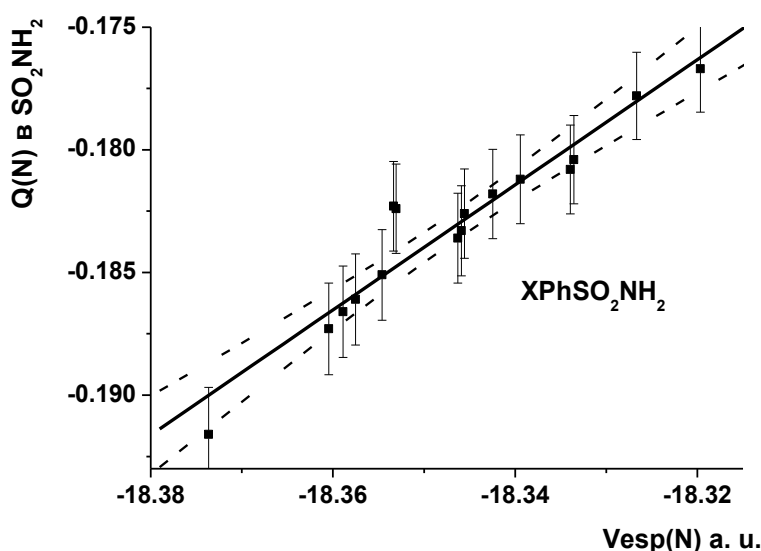


Рис. 2. Соотношение между АЭП на атоме сульфамидного азота и зарядом на этом атоме в схеме Хиршфельда.

$Q(N) = (4.497 \pm 0.379) + (0.255 \pm 0.021) \cdot V_{\text{esp}}(N)$ ,  $R = 0.957$ ,  $SD = 0.0011$ ,  $N = 16$ ,  $P < 0.0001$ .

Поскольку атомные заряды в схеме Хиршфельда на атоме сульфамидного азота линейно связаны с его АЭП (рис. 2), они также могут быть подходящими дескрипторами

исследуемого процесса, судя по качеству корреляционных соотношений между указанными параметрами.

#### Заклучение

Атомный электростатический потенциал на атоме сульфониламидного азота и заряды Хиршфельда представляются адекватными и, вероятно, определяющими дескрипторами взаимодействия сульфониламидов с карбоангидразой, приводящего к ее ингибированию.

#### Литература

[1] Al-Rashida M., Hussain S., Hamayoun M., et al. Sulfa Drugs as Inhibitors of Carbonic Anhydrase: New Targets for the Old Drugs. *BioMed Research International*. Hindawi Publ. Corp. 2014: 1–110. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/162928>

[2] Srivastava P., Srivastava Sh., Soni A. K. Quantitative structure-activity relationship study of benzene sulfonamides as inhibitor of carbonic anhydrase based on quantum chemical descriptor. *J. Comp. Meth. Mol. Des.* 2012; 2(3): 99–106.

[3] Supuran C. T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat. Rev. Drug. Discov.* Nature Pub. Gr. 2008; 7(2):168–181.

[4] Kimura E. Model Studies for Molecular Recognition of Carbonic Anhydrase and Carboxypeptidase. *Acc. Chem. Res.* 2001; 34(2):171–179.

[5] Seydel J. K. Sulfonamides, structure-activity relationship, and mode of action. Structural problems of the antibacterial action of 4-aminobenzoic acid (PABA). *Pharm. Sci.* 1968; 57(12):1455–1456.

[6] Soriano-Correa C., Esquivel R. O., Sagar R. P. Physicochemical and structural properties of bacteriostatic sulfonamides. *Int. J. Quant. Chem.* 2003; 94(3):165–172. DOI: 10.1002/qua.10597

[7] Gomes J. R. B., Gomes P. Gas-phase acidity of sulfonamides: implications for reactivity and prodrugs design. *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61. P. 2705 – 2712.

[8] Supuran C. T. How many carbonic anhydrase inhibition mechanisms exist? *J. Enzyme Inhyb. Med. Chem.* 2016;31(3):345–360.  
DOI 10.3109/14756366.2015.1122001.

[9] Babic S., Horvat A. J. M., Pavlovic D. M. Determination of pKa values of active pharmaceutical ingredients. *Trends Anal. Chem.* 2007;26(11):1043–1061.

[10] Pothen B., Singh V., Kumar S. Structural optimization of new class of selective carbonic anhydrase inhibitors: QSAR approach. *Indian J. Chem.* 2010;49B(11):224–233.

[11] Supuran C. T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat. Rev. Drug Discov.* Nature Publishing Group. 2008;7(2):168–181.

[12] Alterio V., Di Fiore A., D'Ambrosio K., et al. Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases. *Chem. Rev.* 2012;112(8):4421–4468. DOI: 10.1021/cr200176r.

[13] Alterio V., Vitale R. M., Monti S. M., et al. Carbonic anhydrase inhibitors: X-ray and molecular modeling study for the interaction of a fluorescent antitumor sulfonamide with isozyme II and IX. *J. Am. Chem. Soc.* 2006;128(25):8329–8335.

[14] Chiaramonte N., Bua S., Ferraroni M., et al. 2-Benzylpiperazine: A new scaffold for potent human carbonic anhydrase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;151:363–375.

[15] Stams T., Christianson D. W. *The Carbonic Anhydrase – New Horizons*. Basel: Birkhauser Verlag. 2000.

[16] *Theoretical aspects of chemical reactivity.* / Toro-Labbe A., Ed. Oxford: Elsevier. 2007.

[17] Todeschini R. Consonni V. *Molecular descriptors for chemoinformatics*. Vol. 41. / Mannhold R., Kubinyi H., Timmerman H., Ed. 2nd, Revised and Enlarged Edition. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2009.

[18] Kubinyi H. *QSAR: Hansch analysis and related approaches*. N.-Y.: Wiley-VCH. 1993.

[19] *Chemical reactivity theory. A density functional view.* / Chattaraj P.K., Ed. N.-Y.: CRC Press. 2009.

[20] *A matter of density. Exploring the electron density concept in the chemistry, biological and materials sciences.* Hoboken: Wiley and Sons Inc. 2013.

[21] Politzer P., Murray J. S. *Molecular electrostatic potentials. Some observations.* / In: *Concepts and methods in modern theoretical chemistry.* Ghosh S. K., Chattaraj P. K., Eds. N.-Y.: CRC Press. 2013.

[22] Politzer P., Murray J. S. The fundamental nature and role of electrostatic potential in atoms and molecules. *Theor. Chem. Acc.* 2002;108(3):134–142.

[23] Srivastava P., Srivastava Sh., Soni A. K. Quantitative structure-activity relationship study of benzene sulfonamides as inhibitor of carbonic anhydrase based on quantum chemical descriptor. *J. Comp. Meth. Mol. Des.* 2012; 2(3):99–106.

[24] Pothen B., Singh V., Kumar S. Structural optimization of new class of selective carbonic anhydrase inhibitors: QSAR approach. *Indian J. Chem.* 2010;49B:224–233.

[25] Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. *Квантовая химия органических соединений. Механизмы реакций.* М.: Химия. 1986.

[Minkin V.I., Simkin B.Ya., Minyaev R.M. *Kvantovaya khimiya organicheskikh soedinenii. Mekhanizmy reaktsii.* М.: Khimiya. 1986. (In Russ.)]

[26] Stewart R.F., // *Chem. Phys. Lett.* 1979. Vol. 65. N 2. P. 335 – 342.

[27] Wiberg K.B., Rablen P.R. Comparison of atomic charges derived via different procedures. // *J. Comput. Chem.* 1993;14(2):1504–1518.

[28] Baerends E.J., Ziegler T., Autschbach J., et al. *ADF2014. SCM. Theoretical Chemistry.* Vrije Universiteit. Amsterdam. The Netherlands. 2014. <http://www.scm.com>. Посл. обр. 25.07.2019.

[29] Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G. Performance of SM6, SM8, and SMD on the SAMPL1

Test Set for the Prediction of Small-Molecule Solvation Free Energies. *J. Phys. Chem. B* 2009; 113(14):4538–4543.

[30] Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* 2009. Vol. 113. Iss. 18. P. 6378 – 6396.

[31] Mennucci B., Cammi R. Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications. Chichester: Wiley & Sons. 2008.

[32] Hirshfeld F.L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge-Densities. *Theor. Chim. Acta.* 1977; 44(2):129–138.

[33] Liu S.-B. Conceptual density functional theory and some recent developments. *Acta Phys.-Chim. Sin.* 2009; 25(3):590–600.

[34] Kakeya N. N., Yata N., Kamada A. Biological Activities of Drugs. IX. Structure-Activity Relationship of Sulfonamide Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.* 1970;18:191–194.

[35] Крылов Е.Н., Вирзум Л.В. Анионы сульфониламидов как ингибиторы  $\alpha$ -карбоангидразы: квантово-химический анализ. // Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований. Topical areas of fundamental and applied research XXII. Morrisville: Lulu Press Inc. 2020:89–92.

[Krylov E.N., Virzum L.V. Aniony sul'fonilamidov kak inhibitory  $\alpha$ -karboangidrazy: kvantovo-khimicheskii analiz. // Aktual'nye napravleniya fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy. Topical areas of fundamental and applied research XXII. Morrisville: Lulu Press Inc. 2020:89–92.(In Russ.)]

[36] Крылов Е.Н., Вирзум Л.В. Кислотность арилсульфониламидов как функция квантово-химических параметров атома сульфамидного азота. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. N 3. С. 527 – 531.

[Krylov E.N., Virzum L.V. Kislotnost' arilsul'fonilamidov kak funktsiya kvantovo-khimicheskikh parametrov atoma sul'famidnogo azota. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya.* 2019;3:527–531.(In Russ.)]

[37] Крылов Е.Н., Вирзум Л.В., Сергеева Г.А. Газофазная кислотность арилсульфонамидов. // European multi science journal. 2018. N 21. P. 22 – 25.

[Krylov E.N., Virzum L.V., Sergeeva G.A. Gazofaznaya kislotnost' arilsulfonamidov. // European multi science journal. 2018;21:22–25. (In Russ.)].

[38] Ахназарова С.А., Кафаров В.В. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. М.: ВШ. 1985.

[Akhnazarova S.A., Kafarov V.V. Optimizatsiya eksperimenta v khimii i khimicheskoi tekhnologii. М.: VSh. 1985. (In Russ.)]