

УДК 539.196:541.14

*О.К. БАЗЫЛЬ, В.Я. АРТЮХОВ, Г.В. МАЙЕР***ПРОТОНОАКЦЕПТОРНЫЕ СВОЙСТВА 8-АЗАСТЕРОИДОВ¹**

С использованием волновых функций, рассчитанных методом ЧПДП, оценены протонноакцепторные свойства иммуноактивных молекул 8-азастероидов в основном и флуоресцентном состояниях. Исследовано влияние замещения на протонноакцепторные свойства. Сделана попытка установить корреляцию между направленностью иммунного действия и протонноакцепторными свойствами 8-азастероидов в основном состоянии.

Введение

Искусственно синтезированные соединения 8-азастероидов обнаружили способность влиять на иммунитет человека и животных [1–3]. Проведенные исследования биологической активности показали, что модификация молекулярной структуры 8-азастероидов позволяет управлять как уровнем, так и направленностью иммунного действия. Предполагается, что взаимодействие 8-азастероидов с компонентами мембран иммунокомпетентных клеток обуславливает «запуск» физико-химических и энзиматических процессов, связанных с эффекторным ответом клеток [2]. В настоящее время на молекулярном уровне нет однозначного понимания механизма взаимодействия биологически активных веществ и иммунокомпетентных клеток, поэтому исследования способности молекул стероидов к межмолекулярным взаимодействиям особенно актуальны.

Задачей настоящей работы было квантово-химическое исследование протонноакцепторных свойств молекул 8-азастероидов для установления корреляции между этими свойствами и направленностью биологического воздействия на живой организм.

1. Методы исследования

В качестве метода расчета протонноакцепторных свойств выбран метод молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) [4]. Вычисление величин МЭСП проведено на основе волновых функций молекул, рассчитанных полуэмпирическим методом частичного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ЧПДП) с параметризацией [5]. Суть метода состоит в следующем. Любую молекулу можно представить как систему ядер и электронного распределения в ограниченной области пространства вокруг ядер. Такой системе положительных и отрицательных зарядов в окружающем молекулу пространстве будет соответствовать электростатическое поле с вполне определенным потенциалом в каждой точке. Исходя из этого, МЭСП был определен как энергия электростатического взаимодействия ядер и электронного распределения молекулы с положительным точечным единичным (пробным) зарядом, помещенным в заданную точку пространства. Физическим аналогом пробного заряда может быть протон. Поэтому данный метод особенно эффективен при анализе реакции протонирования, образования водородной связи, полярных взаимодействий.

Величина МЭСП, являясь интегральной характеристикой молекулы, не должна связываться с каким-либо определенным атомом или группой. Однако, имея в виду пространственную локализацию точки максимального взаимодействия пространственно распределенного заряда молекулы с протоном (минимума МЭСП), обычно говорят о МЭСП данного атома или функциональной группы. Метод МЭСП совершенно естественно может быть распространен на возбужденные состояния молекулы. Его наглядность существенно возрастает при представлении результатов расчета в виде карт изолиний МЭСП. Исходя из определения данного метода, можно утверждать, что величины МЭСП характеризуют способность молекулы присоединять протон. Однако данный метод не претендует на количественные оценки протонноакцепторной способности при сопоставлении результатов эксперимента и расчета. Имеет смысл сопоставление направления изменения сродства к

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ 04-03-81017-Бел 2004_a).

протону в ряду родственных соединений. При этом следует помнить, что величины МЭСП изолированной молекулы следует сравнивать с основностью данного вещества в газовой фазе, поскольку в растворителе, особенно при возникновении специфических межмолекулярных взаимодействий, возможно изменение соотношения основностей на обратное [7].

2. Обсуждение результатов

Структурные формулы исследованных 8-азастероидов представлены на рис. 1. Для решения поставленной задачи мы вычислили величины МЭСП для ряда молекул 8-азастероидов, биологическая активность которых была определена ранее [1–3]. Расчеты показали, что в основном со-

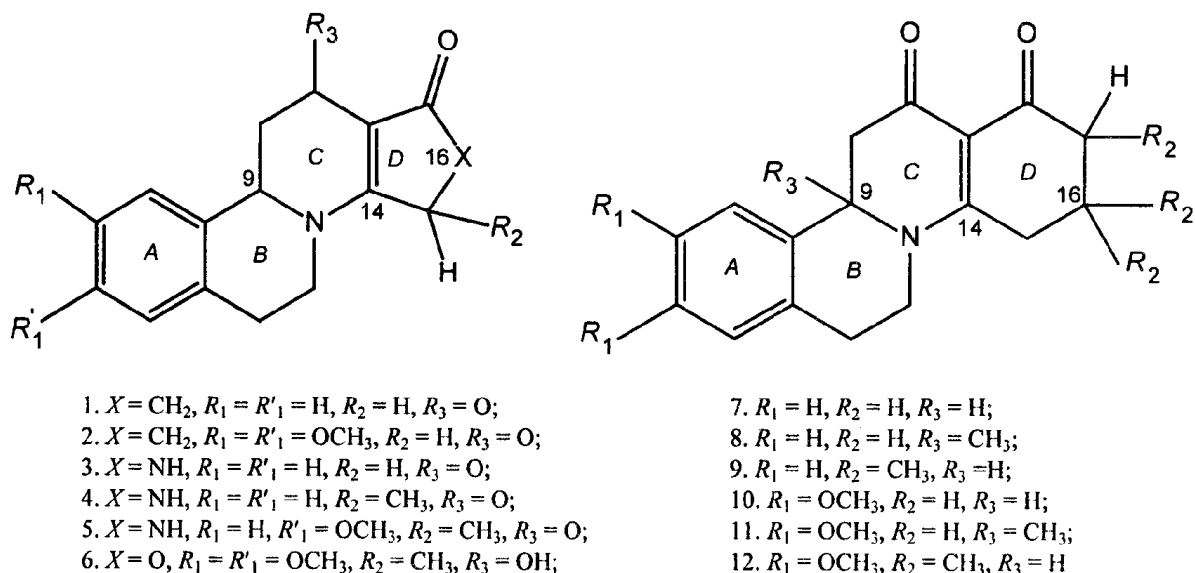


Рис. 1. Структурные формулы исследованных молекул 8-азастероидов

стоянии протонакцепторные свойства молекул 8-азастероидов определяются атомами кислорода карбонильных групп циклов *C* и *D* (табл. 1, рис. 1). В молекулах с пятичленным циклом больший вклад в протонакцепторную способность стероида вносит кислород цикла *D*, в молекулах с шестичленным циклом, напротив, – кислород цикла *C*. Несмотря на заметный отрицательный заряд на азоте в основном состоянии ($q_N = 0,2-0,3 e$), с ним не связан минимум МЭСП. Причиной этого является экранирование отрицательного заряда атома азота положительными зарядами близлежащих атомов углерода.

Таблица 1

Величины минимумов МЭСП молекул 8-азагон-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-диона (1), 8-азагон-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-диона (7), их 2,3-диметоксизамещенных (2,10) в основном (S_0) и флуоресцентном (S_1) состояниях, кДж/моль

| Атом | Соединение | | | | | | | |
|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | | 2 | | 7 | | 10 | |
| | S_0 | S_1 | S_0 | S_1 | S_0 | S_1 | S_0 | S_1 |
| O_C | 621 | 465 | 624 | 589 | 656 | 328 | 661 | 316 |
| O_D | 650 | 596 | 655 | 642 | 572 | 312 | 577 | 305 |
| O_A | - | - | 244 | 179 | - | - | 225 | 224 |
| O_A | - | - | 240 | 152 | - | - | 290 | 295 |
| N | - | 87 | - | 13 | - | 80 | - | 42 |

Электронное возбуждение изолированных молекул во флуоресцентное состояние S_1 приводит к переносу электронной плотности с циклов *C* и *D* на ароматическое кольцо *A*, атом азота и углерод C_{14} . Результатом этого перераспределения электронной плотности в состоянии S_1 является

уменьшение величин МЭСП карбонильных кислородов и возникновение нового минимума МЭСП вблизи атомов N и C₁₄ (рис. 1). Однако и в возбужденном состоянии протоноакцепторную способность 8-азастероидов определяют главным образом свойства карбонильных кислородов (табл. 1).

Введение в цикл A двух метокси-групп мало изменяет протоноакцепторные свойства стероидов, определяемые карбонильными кислородами. При этом возникает два новых протоноакцепторных центра, связанных с кислородами метокси-групп. Однако и в основном, и в возбужденном состояниях протоноакцепторные свойства этих центров ниже карбонильных. Замещение цикла A также не приводит к изменению соотношения величин минимумов МЭСП карбонильных кислородов в молекулах с пяти- и шестичленными циклами.

То обстоятельство, что сам процесс взаимодействия биологически активной молекулы с молекулами мембран клеток рецептора происходит в темновом режиме, позволяет ограничиться рассмотрением протоноакцепторных свойств исследованных молекул в основном состоянии. Анализ данных табл. 2 дает следующее. Сопоставление величин МЭСП карбонильных кислородов в молекуле 8-азагон-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-диона с направленностью биологического действия показало, что при близких величинах МЭСП центров O_C и O_D стероид проявляет себя как депрессор

Таблица 2
Значения потенциалов минимумов МЭСП (кДж/моль) некоторых молекул 8-азастероидов в основном состоянии

| Соединение | Свойство | O _C | O _D | O ₁₆ | O _{оснз} | O _{оснз} |
|------------|-------------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| 1 | Депрессор [1] | 621 | 650 | - | - | - |
| 2 | Депрессор [1] | 624 | 655 | - | 240 | 244 |
| 3 | Стимулятор [1] | 620 | 739 | - | - | - |
| 4 | Стимулятор [1] | 606 | 711 | - | - | - |
| 5 | Стимулятор [1] | 626 | 744 | - | - | - |
| 6 | Стимулятор [1] | 461 | 676 | 252 | 256 | 254 |
| 7 | Стимулятор [1] | 656 | 572 | - | - | - |
| 8 | Депрессор [2] | 638 | 658 | - | - | - |
| 9 | Стимулятор [3] | 646 | 597 | - | - | - |
| 10 | Стимулятор [2] | 661 | 577 | - | 225 | 290 |
| 11 | Стимулятор [2] | 656 | 577 | - | 286 | 271 |
| 12 | Стимулятор [2] | 651 | 599 | - | 250 | 258 |

иммунного ответа (соединения 1 и 2, табл. 2). Замена группы CH₂ в положении 16 пятичленного цикла (рис.1) на кислород или группу NH (молекулы 3–6) меняет свойства атомов O_C и O_D. В структурах 3–6 наибольший вклад в протоноакцепторные свойства 8-азастероида вносит кислород цикла D, и, одновременно, эти структуры приобретают свойства стимулятора иммунного ответа. Введение метокси-групп в положения 2 и 3 ароматического кольца A повышает величины МЭСП каждого из карбонильных атомов, не меняя соотношения между ними в замещенных молекулах.

Увеличение цикла D на одно CH₂-звено (переход от пяти- к шестичленным циклам D) меняет вклад атомов O_C и O_D в протоноакцепторную способность стероида, т.е. в молекуле 8-азагон-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-диона наиболее сильное межмолекулярное взаимодействие следует ожидать по атому O_C, а не по O_D, как это было в стероидах с пятичленным циклом D. Для заме-

ценных молекул 8-азагон-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-диона, оказывающих стимулирующее действие (структуры 9–12), характерны большие значения величин МЭСП кислорода цикла *C*. Эффект замещения метокси-группами ароматического цикла *A* в структурах 10–12 аналогичен тому, какой мы наблюдали для замещенных 8-азагон-1,3,5(10), 13-тетраен-12,17-диона (молекул с пятичленным циклом). В молекуле 8 замещение метильной группой в положении 9 приводит к выравниванию величин МЭСП атомов O_C и O_D , которое превращает молекулу из стимулятора в депрессор иммунного ответа.

Таким образом, квантово-химические расчеты протоноакцепторных свойств молекул 8-азастероидов показали:

1. Протоноакцепторные свойства молекул 8-азастероидов определяют атомы кислорода карбонильных групп циклов *C* и *D*.
2. В молекулах с пятичленным циклом *D* в основном состоянии величина МЭСП для атома O_D выше, чем для атома O_C . В молекулах с шестичленным циклом это соотношение меняется на противоположное.
3. Направленность биологического действия (угнетение или стимуляция иммунитета) коррелирует с протоноакцепторными свойствами молекул 8-азастероидов следующим образом: для стимуляторов с пятичленным циклом *D* характерно высокое значение МЭСП атома O_D , для стимуляторов с шестичленным циклом – атома O_C .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахрем А.А., Кузьмицкий Б.Б., Лахвич Ф.А. и др. Химия и биология иммунорегуляторов. - Рига: Знание, 1985. - С. 265.
2. Кузьмицкий Б.Б., Дадьков И.Г., Журавков Ю.Л. и др. // Весці АН БССР. Сер. хім. Навук - 1989. - С. 64.
3. Конопля Н.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. и др. // Весці АН Беларусі. Сер. хім. Навук. - 1994. - С. 91.
4. Scroco E., Tomasi J. // Advan. Quant. Chem. - 1978. - V. 11. - No. 2. - P. 115.
5. Артюхов В.Я. // Журн. структ. химии. - 1978. - Т. 19. - № 3. - С. 418.
6. Артюхов В.Я., Галеева А.И. // Изв. вузов. Физика. - 1986. - № 11. - С. 96.
7. Кабачник М.И. // Успехи химии. - 1976. - Т. 48. - № 9. - С. 1523.

Томский госуниверситет
Сибирский физико-технический институт
им. В.Д. Кузнецова при Томском госуниверситете
E-mail: artvic@phys.tsu.ru

Поступила в редакцию 03.12.04