

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ХИМИИ
ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ

УДК 535.34

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ И ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ
НА ПРОТОНОАКЦЕПТОРНЫЕ СВОЙСТВА ИММУНОАКТИВНЫХ
МОЛЕКУЛ 8-АЗАСТЕРОИДОВ

© 2008 г. О. К. Базыль, В. Я. Артюхов, Г. В. Майер

Сибирский физико-технический институт им. В.Д. Кузнецова

Томского государственного университета

634050, Томск, пл. Новособорная, 1

E-mail: okbazyl@rambler.ru

Поступила в редакцию 09.07.2007 г.

Полуэмпирическими методами квантовой химии исследовано влияние структуры и замещения на протонноакцепторные свойства иммуноактивных молекул 8-азастероидов. Показано, что протонноакцепторные свойства исследованных молекул определяются кислородами карбонильных групп. Замещение ароматического цикла стероида метоксигруппами в основном состоянии слабо влияет на протонноакцепторные свойства молекул, а в возбужденных состояниях направление изменений зависит от орбитальной природы состояния. Существенное увеличение протонноакцепторных свойств вызывает замещение NH-группой или кислородом положения 16. Рассмотрены причины, приводящие к этим изменениям.

Иммуноактивные 8-азастероиды реализуют свои биологические эффекты на уровне межклеточных взаимодействий иммуноактивных клеток посредством межмолекулярных взаимодействий с белками клеточных мембран. В такой ситуации изучение способности молекул к межмолекулярным взаимодействиям (ММВ), особенно к образованию водородных связей, играющих ключевую роль в упорядочении биологических структур, запуску и протеканию биологических процессов, чрезвычайно актуально. В связи со сказанным целью настоящего исследования стало теоретическое изучение протонноакцепторных свойств молекул этого класса. Структуры исследованных молекул представлены на рис. 1 и 2.

Исследование проведено полуэмпирическими методами квантовой химии, реализованными в комплексе программ [1]. Основой названного комплекса программ является метод частичного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ЧПДП) с параметризацией [2]. На его основе работает метод молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) [3], который позволяет рассчитать энергию электростатического взаимодействия пространственно распределенного заряда молекулы с единичным, положительным точечным зарядом, например, протоном. Большим достоинством данного метода является возможность построить по его результатам пространственную структуру комплексов с Н-связями, как в основном, так и в электронно-возбужденных состояниях. Величины МЭСП позволяют оценить протонноакцеп-

торную способность молекул и их комплексов в основном и электронно-возбужденных состояниях.

Известно, что ММВ проявляются в спектральных характеристиках – спектрах поглощения, флуоресценции, фосфоресценции. Без изучения спектров невозможно установить, какие изменения вносят специфические ММВ в энергетику и свойства молекулы. Поэтому на первом этапе исследований нами были выполнены расчеты и интерпретация спектрально-люминесцентных свойств ряда молекул 8-азастероидов и их комплексов с водой состава 1 : 2 [4, 5]. Результаты расчетов сравнивались с экспериментальными исследованиями 8-азастероидов в различных фазовых состояниях и растворителях авторов [6–9]. Соответствие результатов расчета экспериментальным данным по энергиям и интенсивностям электронных $S_0 \rightarrow S_i$ -переходов в спектрах поглощения и флуоресценции, в также по величинам квантовых вы-

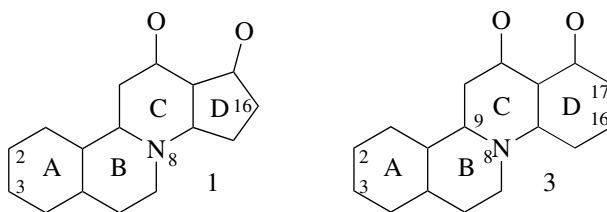


Рис. 1. Структурные формулы базовых молекул исследованного ряда 8-азастероидов: 1 – 8-азагона-1,3,5(10), 13-тетраен-12,17-дион; 3 – 8-аза-D-гомогона-1,3,5(10), 13-тетраен-12,17а-дион.

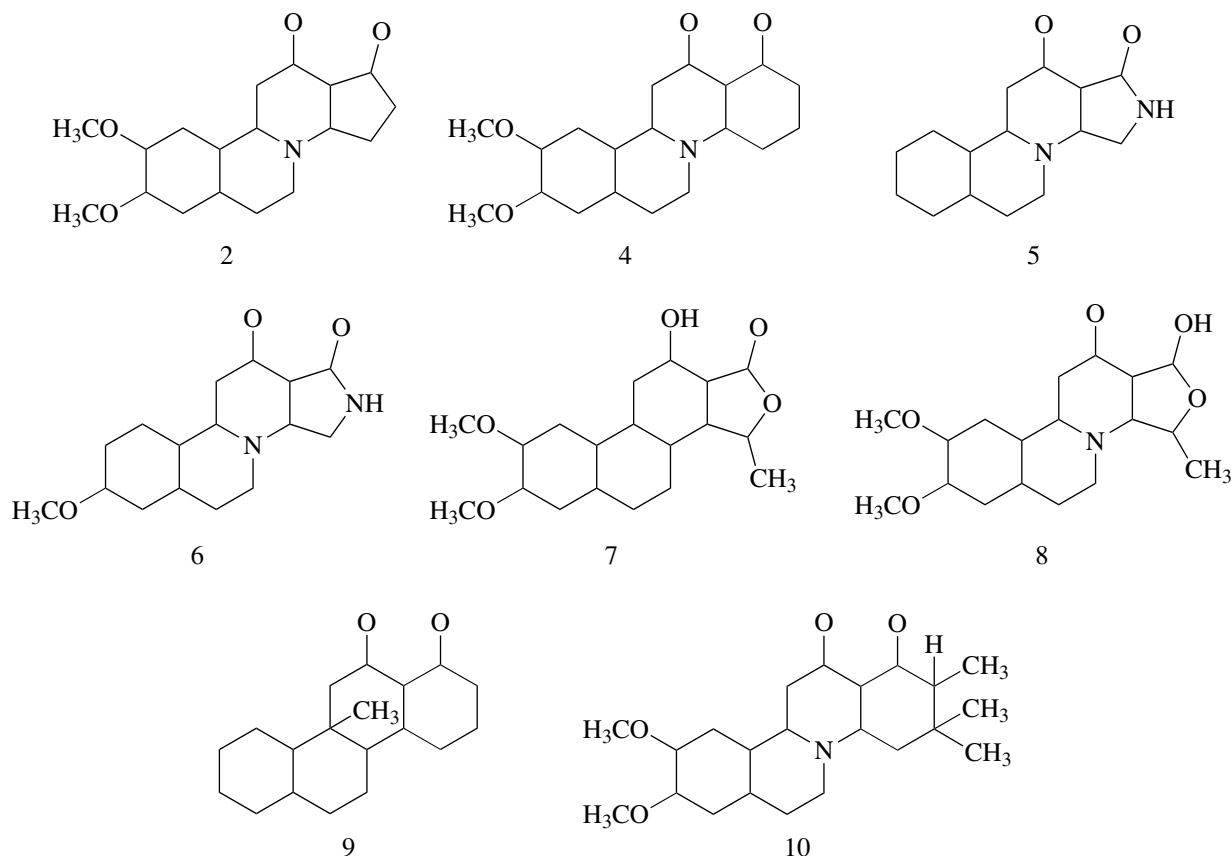


Рис. 2. Структурные формулы исследованных 8-азастероидов.

ходов флуоресценции, позволяет нам доверять результатам расчетов протонноакцепторных свойств молекул и тем выводам, которые получены на их основе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В состав базовых молекул (рис. 1) исследованных 8-азастероидов входит 3 центра, с которыми связана повышенная электронная плотность, определяющая протонноакцепторные свойства изучаемых структур. Эти центры – атомы кислорода карбонильных групп (O_C , O_D) и атом азота (N_8). В качестве заместителей в ряде структур использованы группы OCH_3 , NH , CH_3 и атом O (рис. 2). В табл. 1 приведены рассчитанные величины эффективных зарядов для некоторых атомов исследованных молекул в основном и возбужденных состояниях. Из данных этой таблицы следует, что в основном состоянии базовых молекул (молекулы 1 и 3) наибольший эффективный заряд связан с кислородами карбонильных групп, затем следуют кислороды метоксигрупп (O_{1A} , O_{2A}) и атомы азота (N_8 и N_{16}). Следовательно, наиболее вероятно образование водородных связей молекул протондонорного растворителя с карбонильными

кислородами 8-азастероида. Водородные связи растворителя с другими протонноакцепторными центрами возможны, однако они будут заметно слабее и, следовательно, окажут меньшее влияние на энергетику и свойства исследованных молекул.

Информация о величинах эффективных зарядов является полезной и достаточно информативной для иллюстрации участия того или иного протонноакцепторного центра в ММВ или в перераспределении электронной плотности при замещении в основном и возбужденных состояниях. Однако она обладает двумя важными недостатками. Во-первых, сведения об эффективных зарядах не дают информации для построения реальной пространственной модели комплекса с H -связями. Во-вторых, этих сведений бывает недостаточно для правильной оценки энергии ММВ между молекулами, поскольку на величину эффективного заряда протонноакцепторного центра влияют эффективные заряды соседних атомов, особенно несущих положительный заряд. Таким образом, возникает задача вычисления энергии электростатического взаимодействия протона со всеми центрами молекулы. Эта задача решается в методе МЭСП. Влияние положительных эффективных зарядов соседних атомов может привести к экранированию

Таблица 1. Эффективные заряды в основном и возбужденных состояниях некоторых 8-азастероидов

Состояние	Атом						
	N ₈	N ₁₆	O ₁₆	O _C	O _D	O _{1(A)}	O _{2(A)}
Молекула 1							
S ₀	-0.238	-	-	-0.551	-0.518	-	-
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.292	-	-	-0.356	-0.393	-	-
S ₂ (<i>ππ</i> *)	-0.231	-	-	-0.491	-0.442	-	-
Молекула 2							
S ₀	-0.229	-	-	-0.553	-0.520	-0.292	-0.295
S ₁ (<i>ππ</i> *)	-0.222	-	-	-0.514	-0.503	-0.245	-0.240
S ₂ (<i>np</i> *)	-0.260	-	-	-0.333	-0.330	-0.293	-0.281
Молекула 3							
S ₀	-0.232	-	-	-0.566	-0.531	-	-
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.266	-	-	-0.284	-0.323	-	-
S ₃ (<i>ππ</i> *)	-0.069	-	-	-0.526	-0.500	-	-
Молекула 4							
S ₀	-0.227	-	-	-0.569	-0.533	-0.294	-0.293
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.263	-	-	-0.270	-0.316	-0.292	-0.291
S ₂ (<i>ππ</i> *)	-0.107	-	-	-0.535	-0.510	-0.265	-0.271
Молекула 5							
S ₀	-0.260	-0.274	-	-0.523	-0.594	-	-
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.300	-0.257	-	-0.397	-0.410	-	-
S ₂ (<i>ππ</i> *)	-0.038	-0.259	-	-0.542	-0.564	-	-
Молекула 6							
S ₀	-0.258	-0.274	-	-0.524	-0.594	-	-0.276
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.292	-0.261	-	-0.328	-0.355	-	-0.269
S ₂ (<i>ππ</i> *)	-0.162	-0.267	-	-0.554	-0.583	-	-0.204
Молекула 7							
S ₀	-0.275	-	-0.274	-0.633	-0.434	-0.291	-0.293
S ₁ (<i>ππ</i> *)	-0.167	-	-0.272	-0.611	-0.426	-0.246	-0.246
S ₂ (<i>np</i> *)	-0.309	-	-0.277	-0.157	-0.405	-0.289	-0.290
Молекула 8							
S ₀	-0.231	-	-0.411	-0.584	-0.388	-0.289	-0.289
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.283	-	-0.405	-0.222	-0.373	-0.278	-0.267
S ₂ (<i>ππ</i> *)	-0.156	-	-0.404	-0.634	-0.380	-0.241	-0.239
Молекула 9							
S ₀	-0.271	-	-	-0.517	-0.514	-	-
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.303	-	-	-0.384	-0.385	-	-
S ₂ (<i>ππ</i> *)	-0.053	-	-	-0.512	-0.516	-	-
Молекула 10							
S ₀	-0.227	-	-	-0.533	-0.536	-0.289	-0.289
S ₁ (<i>np</i> *)	-0.245	-	-	-0.344	-0.377	-0.270	-0.279
S ₂ (<i>ππ</i> *)	-0.178	-	-	-0.497	-0.488	-0.240	-0.274

Таблица 2. Величины минимумов МЭСП некоторых 8-азастероидов в основном и электронно-возбужденных состояниях

Структура	Состояние	O _C	O _D	N ₈	O ₁₆	O _{A1}	O _{A2}
1	S ₀	621	650	–	–	–	–
	S ₁ (<i>нп</i>)	303	438	137	–	–	–
	S ₂ (<i>пп</i>)	504	510	–	–	–	–
2	S ₀	614	655	–	–	240	244
	S ₁ (<i>пп</i>)	577	642	–	–	179	185
	S ₂ (<i>нп</i>)	324	377	105	–	270	279
3	S ₀	656	572	–	–	–	–
	S ₁ (<i>нп</i>)	329	312	80	–	–	–
	S ₂ (<i>пп</i>)	616	551	–	–	–	–
4	S ₀	661	577	–	–	290	225
	S ₁ (<i>нп</i>)	316	305	90	–	311	240
	S ₂ (<i>пп</i>)	649	583	–	–	233	165
5	S ₀	606	711	–	–	–	–
	S ₁ (<i>нп</i>)	516	557	67	–	–	–
	S ₂ (<i>пп</i>)	668	710	–	–	–	–
6	S ₀	626	744	–	–	–	–
	S ₁ (<i>нп</i>)	417	463	87	–	–	–
	S ₂ (<i>пп</i>)	750	806	–	–	–	53
7	S ₀	461	676	–	252	254	256
	S ₁ (<i>пп</i>)	415	600	–	190	284	289
	S ₂ (<i>нп</i>)	378	167	117	221	267	271
8	S ₀	596	507	–	402	251	250
	S ₁ (<i>нп</i>)	508	470	101	476	197	201
	S ₂ (<i>пп</i>)	727	533	–	434	146	143
9	S ₀	638	658	–	–	–	–
	S ₁ (<i>нп</i>)	470	520	89	–	–	–
	S ₂ (<i>пп</i>)	676	716	–	–	–	–
10	S ₀	651	603	–	–	258	250
	S ₁ (<i>нп</i>)	448	598	134	–	199	200
	S ₃ (<i>пп</i>)	612	556	–	–	294	202

отрицательных зарядов и “потере” для ММВ некоторых протоноакцепторных центров. Именно такой случай имеет место в основном и некоторых возбужденных состояниях для атома N₈ 8-азастероидов.

В табл. 2 приведены рассчитанные величины МЭСП для основного и электронно-возбужден-

ных состояний, участвующих в формировании длинноволнового поглощения. Из табл. 2 видно, что, несмотря на заметный эффективный заряд на атоме N₈, связанный с ним в основном состоянии минимум МЭСП, отсутствует. Причина этого, по-видимому, заключается в положительных эффективных зарядах атомов C₇ (0.125 e), C₉ (0.163 e) и C₁₄ (0.145 e). Таким образом, учиты-

вая сказанное выше, можно утверждать, что в основном состоянии не следует ожидать сколько-нибудь заметного специфического ММВ между N_8 молекул 8-азастероида и протонодонорным растворителем. Что касается возбужденных состояний, то из табл. 2 видно, что участие атома N_8 в водородных связях 8-азастероидов определяется орбитальной природой возбужденного состояния. Например, в состояниях $\pi\pi^*$ -типа минимум МЭСП, связанный с N_8 , отсутствует, а в состояниях $n\pi^*$ -типа – появляется. При этом величина МЭСП в состояниях этого типа большинства 8-азастероидов меньше, чем величины МЭСП других протонакцепторных центров (табл. 2). Сравнивая только величины эффективных зарядов, принципиальных различий в структуре ММВ обнаружить нельзя. Все сказанное показывает, что при оценке протонакцепторных свойств 8-азастероидов более надежны результаты МЭСП, нежели эффективные заряды.

Ранее нами была установлена корреляция между протонакцепторными свойствами молекул 8-азастероидов [10, 11] и производимым ими биологическим эффектом [12, 13]. Выяснилось, что стимуляторами иммунитета являются те из стероидов с пятичленным циклом D, у которых величина МЭСП атома O_D заметно превосходит величину МЭСП атома O_C . Для азастероидостимуляторов с шестичленным циклом D связь между протонакцепторными свойствами и биологическим эффектом обратная. Свойства иммуностимуляторов проявляют структуры 3, 5–7, 10. Для молекул, проявляющих свойства депрессантов, характерны близкие значения МЭСП атомов O_C и O_D независимо от типа цикла D (структуры 1, 2, 8, 9). Наиболее яркой иллюстрацией указанной корреляции могут служить молекулы 7 и 8. Так, замена O_C группой OH, снижающая протонакцепторные свойства атома O_C , не сказывается на биологическом эффекте. Молекула 7 сохраняет свойства стимулятора. Замена же атома кислорода в цикле D группой OH резко снижает протонакцепторные свойства атома O_D и молекула становится депрессантом.

Остановимся на влиянии замещения на протонакцепторные свойства 8-азастероидов. Замещение метоксигруппами в положениях 2 и 3 ароматического цикла A оказывает незначительное влияние на величины МЭСП, связанные с атомами O_C и O_D в основном состоянии (табл. 2). Это является следствием переноса электронной плотности на эти центры с кислородов метоксигрупп и атома N_8 , о чем свидетельствует уменьшение эффективного заряда на этих центрах (табл. 1). В синглетных возбужденных состояниях влияние ОСН₃-групп более заметно: в состоянии $\pi\pi^*$ -типа присутствие этих групп уменьшает перенос электронной плотности с карбонильных кислородов, а в состоянии $n\pi^*$ -типа, напротив, увеличивает

отток заряда с этих центров главным образом на атом N_8 (табл. 1). В результате этого значения МЭСП атомов O_C и O_D в возбужденном состоянии $\pi\pi^*$ -типа в замещенных молекулах больше, чем в незамещенных молекулах (табл. 2). Большое влияние на свойства главных протонакцепторных центров 8-азастероидов с пятичленным циклом оказывают группа NH и атом O, которыми замещают группу CH₂ в 16 положении пятичленного цикла D. Это замещение увеличивает протонакцепторные свойства как в основном, так и в возбужденных состояниях. Отсутствие минимума МЭСП, связанного с азотом группы NH, объясняется пространственной близостью атомов O_D и N_{16} . В результате происходит наложение минимумов МЭСП атомов N_{16} и O_D , о чем свидетельствует величина эффективных зарядов атомов O_D и N_{16} (молекулы 1 и 5, табл. 1). А именно, в структурах 5 и 6 группа NH увеличивает эффективный заряд только на O_D , особенно в возбужденном $\pi\pi^*$ -состоянии по сравнению со структурой 1.

Если предположить, что взаимодействие иммуноактивных молекул с молекулами рецепторов мембран осуществляется по принципу “ключ-замок”, то важным фактором взаимодействия на ряду с протонакцепторными свойствами является пространственная конфигурация иммуноактивных молекул, способствующая возникновению ММВ. Можно утверждать, что для упомянутого принципа взаимодействия с учетом высказанного предположения о различии протонакцепторных свойств, связанных с центрами O_C и O_D молекул 8-азастероидов, структуры с пятичленным циклом более благоприятны, так как для них характерен более удобный подход к наиболее сильному протонакцепторному центру, поскольку межатомное расстояние O_C-O_D в них больше, чем для структур с шестичленным циклом D.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 04-03-81017-Бел2004_a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майер Г.В., Артюхов В.Я., Базыль О.К. и др. Электронно-возбужденные состояния и фотохимия органических соединений / Новосибирск: Наука, 1997.
2. Артюхов В.Я., Галеева А.И. // Изв. вузов. Физика. 1986. № 11. С. 96.
3. Scroco E., Tomasi J. // Adv. Quant. Chemie. 1978. V. 11. № 2. P.115.
4. Базыль О.К., Артюхов В.Я., Майер Г.В. // Изв. вузов. Физика. 2001. Т. 44. № 7. С. 43.
5. Артюхов В.Я., Базыль О.К., Майер Г.В. // Оптика и спектроскопия. 2002. Т. 92. № 1. С. 33.

6. Ахрем А.А., Борисевич Н.А., Михальчук А.Л. и др. // Журн. прикл. спектроскопии. 1998. Т. 65. № 3. С. 315.
7. Артюхов В.Я., Ахрем А.А., Борисевич Н.А. и др. // Журн. прикл. спектроскопии. 2001. Т. 68. № 1. С. 58.
8. Борисевич Н.А., Дубовский В.Л., Михальчук А.Л. и др. // Журн. прикл. спектроскопии. 2003. Т. 70. № 4. С. 485.
9. Борисевич Н.А., Райченко Т.Ф., Суходола А.А., Толсторожев Г.Б. // Журн. прикл. спектроскопии. 2003. Т. 72. № 2. С. 192.
10. Ахрем А.А., Кузьмицкий Б.Б., Лахвич Ф.А. и др. Химия и биология иммунорегуляторов. Рига: Знание, 1985. С. 265.
11. Конопля Н.А., Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. и др. // Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук. 1994. № 3. С. 94.
12. Базыль О.К., Артюхов В.Я., Майер Г.В. // Изв. вузов. Физика. 2005. Т. 48. № 2. С. 196.
13. Базыль О.К., Артюхов В.Я., Майер Г.В. // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем / Под ред. И.Д. Вологовского, С.Н. Черенкевича и др. Минск: Право и экономика, 2006. С. 42.