

## Взаємозалежні внутрішньомолекулярні водневі зв'язки у кверцетині: квантовохімічне дослідження методом MNDO/H

А. Л. Потягайло, Л. Б. Пилипчук<sup>1</sup>, Д. М. Говорун

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

<sup>1</sup> Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ  
Вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

---

*Вперше напівемпіричним квантовохімічним методом MNDO/H у восьми низькоенергетичних конформаціях кверцетину (молекули з широким спектром біологічної активності), які займають діапазон відносних енергій  $\Delta E \leq 1$  ккал/моль, зафіксовано чотири антикооперативних внутрішньомолекулярних Н-зв'язки: два біфуркативних (C5OH...OC4 і C3OH...OC4) — у гетерокільці, один (C6'H...OC3) — між гетеро- і фенільним кільцями і один (C3'OH...OC4' чи C4'OH...OC3' в залежності від конформації) — у фенільному кільці з енергією 8,8 і 2,9; 2,8 і 1,4 ккал/моль відповідно, параметри яких конформаційно нечутливі. Ефект їхньої антикооперативності (взаємослаблення) сягає -1,1 ккал/моль. Обговорюється можливість експериментального підтвердження зафіксованих внутрішньомолекулярних Н-зв'язків методами коливальної спектроскопії та причини пропелерної орієнтації планарних гетеро- та фенільного кілець — характерної структурної ознаки всіх низькоенергетичних конформацій кверцетину.*

---

Вступ. Кверцетин — агліконова сполука, яка накопичується в багатьох рослинах у вигляді різноманітних глікозидів. Він має широкий спектр біологічної активності. Так, зокрема, в медичній практиці його використовують як вітамін Р поряд з глікозидом рутином. Окрім цього, він виявляє позитивну дію на організм людини (див. [1, 2] і наведену там бібліографію): покращує функцію судин, пригнічує запальні процеси, проявляє потужні антиоксидантні властивості, здійснює протипроменевий захист клітин та тканин, добре впливає на показники імунітету тощо.

Нещодавно методом AM1 було показано, що молекула кверцетину має вісім пар дзеркально-симетричних низькоенергетичних (діапазони відносних енергій  $\Delta E \leq 1$  ккал/моль) конформацій з пропелерною орієнтацією планарних гетеро- і фе-

нільного кілець і бар'єром «рацемізації» близько 0,5 ккал/моль. Встановлено найімовірніші шляхи та енергетику їхнього взаємного перетворення [2].

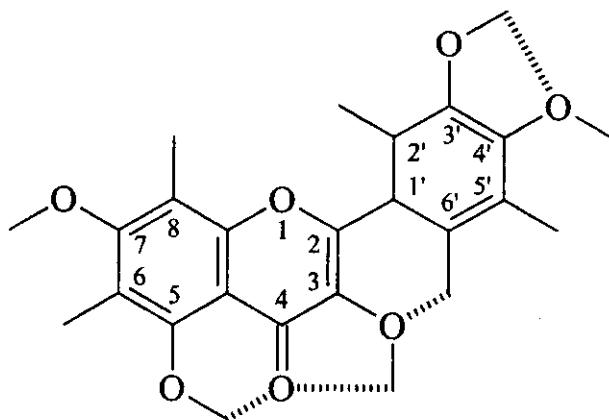
Вочевидь потребують подальшого ретельного вивчення щонайменші деталі просторової будови кверцетину, зокрема, походження пропелерної орієнтації його кілець, а також основні фізико-хімічні характеристики внутрішньомолекулярних Н-зв'язків — енергія і величина їхньої кооперативності.

Матеріали і методи. Енергію і кооперативні властивості внутрішньомолекулярних Н-зв'язків кверцетину в усіх його восьми низькоенергетичних конформаціях [2] розраховували напівемпіричним квантовохімічним методом MNDO/H, який добре зарекомендував себе для подібного типу задач [3—7]. Раніше за його допомогою було зафіксовано взаємозалежні внутрішньомолекулярні Н-зв'язки в канонічних нуклеотидних основах [3, 4] та деяких піримідинових нуклеозидах [5—8], зокрема, у базаCyd [8], що має широкий спектр біологічної активності. Деякі з них зареєстровані експеримен-

тально за допомогою ЯМР-спектроскопії [9—11] у розчині зневодненого ДМСО. Окрім цього, висновок, зроблений на основі вищезгаданих розрахунків, стосовно того, що син-конформація ізольованих піримідинових нуклеозидів стабілізується внутрішньомолекулярним Н-зв'язком  $C5'OH...O2$  [5, 7], було підтверджено квантовохімічними розрахунками високого рівня складності [12].

**Результати і обговорення.** Встановлено, що всі низькоенергетичні конформації кверцетину мають чотири суттєво взаємозалежних внутрішньомолекулярних Н-зв'язки —  $C5OH...OC4$ ,  $C3OH...OC4$ ,  $C3'OH...OC4'$  (чи  $C4'OH...OC3'$  в залежності від конформації) і  $C6'...OC3$ , з яких перші два є біфуркаційними (рисунок). Найміцнішим з них є зв'язок  $C5OH...OC4$  в гетерокільці, а найслабшим —  $C6'N...OC3$  між гетеро- та фенільним кільцями: їхня енергія складає 8,8 і 1,4 ккал/моль відповідно. Для Н-зв'язків  $C3OH...OC4$  і  $C3'OH...OC4'$  (чи  $C4'OH...OC3'$ ) в гетеро- та фенільному кільцях зафіксовано проміжне значення енергії — 2,9 і 2,8 ккал/моль відповідно. Між гетеро- та фенільним кільцями існує також Н-зв'язок  $C2'H...O1$ , проте його енергія є меншою, ніж 1 ккал/моль, і ми його не обговорюємо. При цьому Н-зв'язки в гетерокільці та між гетеро- і фенільним кільцями є суттєво антикооперативними (їхня результуюча енергія на 1,1 ккал/моль менша за адитивну суму їхніх енергій) і практично не впливають на енергію Н-зв'язку у фенільному кільці. Характерно, що енергетика та кооперативні властивості Н-зв'язків практично (в межах 5—6 %) не залежать від конформації кверцетину, тобто є конформаційно нечутливими.

Відомо [2], що всі вісім низькоенергетичних конформацій кверцетину мають пропелерну орієнтацію планарних гетеро- і фенільного кілець, яка характеризується просторовим кутом між площинами кілець  $\pm 27^\circ$  (знак « $\pm$ » відповідає енантіомерам, тобто дзеркально-симетричним конформерам). «Рацемізація» (взаємоперетворення) цих дзеркально-симетричних конформацій відбувається шляхом зустрічного повороту кілець навколо ординарного зв'язку  $C2-C1'$  через копланарний перехідний стан з бар'єром  $\sim 0,5$  ккал/моль, який не залежить від конформації. Цікаво, що при переході з основного конформаційного стану в копланарний перехідний енергія Н-зв'язку  $C6'N...OC3$  зростає на 0,4 ккал/моль. Це означає, що її недостатньо, аби компенсувати електростатичне відштовхування між атомами гетеро- і фенільного кілець, які несуть однойменні заряди, в першу чергу —  $C6'$  і атома кисню при  $C3$ , а також  $O1$  та  $C2'$ , яке спричиняє внаслідок цього пропелерну орієнтацію



Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки в молекулі кверцетину (зображено пунктирними лініями). Із восьми низькоенергетичних конформацій [2] подано лише основну, оскільки енергетика Н-зв'язків та їхні кооперативні властивості є конформаційно нечутливими. Просторовий кут між площинами фенільного та гетерокільця дорівнює  $\pm 27^\circ$  (знак « $\pm$ » відповідає енантіомерам) [2]. Нумерація атомів є стандартною [1]

кілець, мінімізуючи тим самим їхню електростатичну взаємодію. Останнє досягається деформацією найм'якшої конформаційної координати — просторового кута між площинами кілець.

Внутрішньомолекулярний Н-зв'язок у фенільному кільці  $C3'OH...OC4'$  (чи  $C4'OH...OC3'$ ) визначає, зокрема, бар'єр інтерконверсії тих низькоенергетичних конформацій кверцетину, для яких вона відбувається шляхом синхронного повороту гідроксилів у положеннях  $C4'$  і  $C3'$  на кут  $180^\circ$  над чи під площину фенільного кілець. У перехідному стані інтерконверсії, коли обидва гідроксильні орієнтовані перпендикулярно до площини фенільного кілець, цей Н-зв'язок розривається. З іншого боку, енергія високоенергетичних конформацій кверцетину вища за енергію вісьмох низькоенергетичних через те, що їхнє утворення супроводжується розривами внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у фенільному і гетерокільці в тій чи іншій комбінації.

Зафіксовані внутрішньомолекулярні Н-зв'язки можуть бути експериментально виявлені, зокрема, методами коливальної спектроскопії. Найпоказовішим їхнім проявом, як очікується, буде найнижче значення частоти валентного коливання і відповідно найвище значення частоти торсійного коливання гідроксилу в положенні  $C5$ , втягнутого у найміцніший внутрішньомолекулярний Н-зв'язок.

Зазначимо, що розраховані значення енергій внутрішньомолекулярних Н-зв'язків треба розгля-

дати як оцінку зверху, оскільки метод MNDO/H, як відомо [13], дещо їх перебільшує.

Отримані в цій праці результати свідчать на користь раніше зробленого припущення про те, що впізнання біомолекул відбувається за участю взаємозалежних внутрішньо- та міжмолекулярних Н-зв'язків, здатних не лише утворюватися і розриватися, а й біфуркативно перемикатися [13].

A. L. Potyahaylo, L. B. Pylypchuk, D. M. Hovorun

Cooperative intramolecular H-bonds in quercetine: MNDO/H quantum chemical investigation

#### Summary

For the first time four anticooperative intramolecular H-bonds have been determined by the semiempirical quantum chemical method MNDO/H in eight low-energy (in the energy range  $\Delta E \leq 1$  kcal/mol) conformations of quercetine, a molecule with the wide spectrum of biological activity. Two of these H-bonds are bifurcated ones (C5OH...OC4 and C3OH...OC4) in a heterocycle, one (C6'H...OC3) — between a hetero- and a phenyl cycles, and one (C3'OH...OC4' or C4OH...OC3', depending on conformation) — in a phenyl ring. The H-bonds energies are 8.8, 2.9, 2.8 and 1.4 kcal/mol, respectively. The H-bonds parameters are conformationally insensitive. The effect of their anticooperativity, mutual weakening, reaches -1.1 kcal/mol. A possibility of experimental (by vibrational spectroscopy) confirmation of the existence of these intramolecular H-bonds is discussed as well as the reasons of a propeller-like orientation of planar hetero- and phenyl cycles, which is the intrinsic characteristic of all low-energy quercetine conformations.

A. Л. Потягайло, Л. Б. Пилипчук, Д. М. Говорун

Взаимозависимые внутримолекулярные водородные связи в кверцетине: квантовохимическое исследование методом MNDO/H

#### Резюме

Впервые полужимпирическим квантовохимическим методом MNDO/H для восьми низкоэнергетических ( $\Delta E \leq 1$  ккал/моль) конформаций кверцетина — молекулы с широким спектром биологической активности — зафиксированы четыре антикооперативные внутримолекулярные Н-связи: две (C5OH...OC4 и C3OH...OC4) — в гетерокольце, одна (C6'H...OC3) — между гетеро- и фенильным кольцами и одна (C3'OH...OC4' или C4'OH...OC3' в зависимости от конформации) — в фенильном кольце с энергиями 8,8 и 2,9; 2,8 и 1,4 ккал/моль соответственно, параметры которых конформационно нечувствительны. Эффект антикооперативности (взаимоослабления) Н-связей составляет -1,1 ккал/моль. Обсуждается возможность экспериментального подтверждения их фиксации методами колебательной спектроскопии, а также причины пропеллерной ориентации планарных гетеро- и фенильного колец — одной из

наиболее характерной структурной особенности всех низкоэнергетических конформаций кверцетина

#### PERELIK LITERATURY

1. Грищенко О. М., Дегтярьов Л. С., Пилипчук Л. Б. Фізико-хімічні властивості та електронна будова кверцетину // Фарм. журн.—1999.—№ 2.—С. 34—38.
2. Богдан Т. В., Тригубенко С. А., Пилипчук Л. Б., Потягайло А. Л., Самійленко С. П., Говорун Д. М. Конформаційний аналіз молекули кверцетину // Наукові записки Національного університету «Києво-Могилянська академія».—2001.—(друкується).
3. Говорун Д. М., Міщук Я. Р., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Внутрішньомолекулярні кооперативні водневні зв'язки в нуклеотидних основах // Доп. НАН України.—1996.—№ 8.—С. 141—144.
4. Говорун Д. М., Кондратюк І. В. Анізотропія обертальної рухливості аміногрупи в канонічних нуклеотидних основах // Доп. НАН України.—1996.—№ 10.—С. 152—155.
5. Mishchuk Ya. R., Hovorun D. M. Intramolecular hydrogen bonds and structural nonrigidity of pyrimidine nucleosides // Биополимери і клітина.—1998.—14, № 4.—Р. 360—370.
6. Говорун Д. М. Про мікроструктурне походження викривленості лінійної ДНК // Доп. НАН України.—1998.—№ 5.—С. 189—195.
7. Міщук Я. Р., Говорун Д. М. Взаємозалежні внутрішньомолекулярні водневні зв'язки в цитидині і дезоксицитидині та їхня стереохімічна нежорсткість // Доп. НАН України.—1999.—№ 5.—С. 193—199.
8. Mishchuk Ya. R., Potyahaylo A. L., Hovorun D. M. Structure and dynamics of 6-azacytidine by MNDO/H quantum-chemical method // J. Mol. Struct.—2000.—552.—Р. 283—289.
9. Самійленко С. П., Алексеева І. В., Пальчиківська Л. Г., Кондратюк І. В., Степанюгін А. В., Шаламай А. С., Говорун Д. М. Структурні особливості 6-азацитину та його похідних: дані ПМР та ІЧ спектроскопії // Биополимери і клітина.—1997.—13, № 6.—С. 445—452.
10. Samijlenko S. P., Alexeeva I. V., Palchykiv'ska L. H., Kondratyuk I. V., Stepanyugin A. V., Shalamay A. S., Hovorun D. M. Structural peculiarities of 6-azacytosine and its derivatives imply intramolecular H-bonds // J. Mol. Struct.—1999.—484.—Р. 31—38.
11. Samijlenko S. P., Alexeeva I. V., Palchykiv'ska L. H., Kondratyuk I. V., Stepanyugin A. V., Shalamay A. S., Hovorun D. M. <sup>1</sup>H NMR investigation on 6-azacytidine and its derivatives // Spectrochim. acta.—1999.—A55.—Р. 1133—1141.
12. Shishkin O. V., Pelmeshnikov A., Hovorun D. M., Leszczynski J. Molecular structure of free 2'-deoxyribonucleosides: a density functional study // J. Mol. Struct.—2000.—526.—Р. 329—341.
13. Говорун Д. М. Фізико-хімічні механізми біомолекулярного впізнання: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук.—Київ: ІМБІГ НАН України, 1999.—34 с.

УДК 577.3

Надійшла до редакції 29.02.2000