

Прототропна таутомерія та протонодонорні-протоноакцепторні властивості ізатіну за даними напівемпіричних квантовохімічних розрахунків

А. Л. Потягайло, О. І. Болсунова, Л. А. Заїка, А. І. Потопальський

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна
E-mail: potopalsky@imb.org.ua

Вперше напівемпіричним квантовохімічним методом AM1 встановлено, що основним прототропним таутомером ізатіну є дикетоформа; при цьому відносна енергія енольних таутомерів перевищує 16 ккал/моль. Очікується, що саме дикетоформа ізатіну повинна спостерігатися у полярному середовищі, оскільки вона має значний дипольний момент (5,1 D), що помітно перевищує аналогічну величину для енергетично найвигодніших енольних таутомерів (2,4 і 2,7 D). Вперше розраховано кислотно-лужні властивості цієї амфотерної сполуки в основному таутомерному стані. Встановлено, що найкислішою є іміногрупа, а найлужнішим — атом кисню сусідньої карбонільної групи; приєднаний протон при цьому має транс-орієнтацію по відношенню до сусідньої іміногрупи. У порівнянні з нуклеотидними основами ізатін демонструє значно слабші як протонодонорні, так і протоноакцепторні властивості.

Вступ. Ізатін є складовою частиною гетероциклічних сполук, зокрема, метісазону та ізатізону, які застосовуються при вірусних захворюваннях у медицині та ветеринарії [1]. Встановлено також, що ізатін є ендогенною речовиною живих організмів [2]. Окрім того, він має седативні та анксиолітичні властивості [3], є вибірково ендогенним інгібітором моноамінооксидази В [2], підвищує чутливість спор папоротей та клітин ссавців до опромінення тощо [4, 5].

На превеликий жаль, донині молекулярні механізми біологічної активності ізатіну залишаються незрозумілими. Це пов'язано з тим, що інформація щодо його фізико-хімічних властивостей, зокрема, електронної будови, залишається вельми обмеженою і має емпіричний характер.

Метою цієї роботи є теоретичне квантовохімічне дослідження особливостей електронної будови цієї біологічно важливої сполуки, а саме — прототропної таутомерії та протонодонорних-протоноакцепторних властивостей. Вибір саме цих фізико-хімічних характеристик як предмету дослід-

ження зумовлений тим, що вони є одними з найхарактерніших форм структурної мінливості біомолекул і лежать в основі їхньої біологічної активності [6, 7].

Матеріали і методи. Ми скористалися напівемпіричним квантовохімічним методом AM1, який добре зарекомендував себе для подібного кола завдань і об'єктів [6, 8]. Розрахунки здійснювали у вакуумі; оптимізували всі без винятку геометричні параметри; використовували норму градієнта < 0,01.

Результати і обговорення. Якісний стереохімічний аналіз свідчить про те, що ізатін має п'ять молекулярних прототропних таутомерів (рис. 1, таблиця) — одну дикетоформу I і чотири (II—V) енольні форми. Всі вони без винятку, за даними розрахунків, є планарними (симетрія Cs) структурами — невеликі відхилення від планарності, що спостерігаються, значно менші, ніж нульові (при $T \rightarrow 0$) амплітуди непланарних деформаційних коливань. З-поміж усіх прототропних таутомерів ізатіну енергетично найвигоднішою є імінна дикетоформа I, яка має великий енергетичний відрив (> 16 ккал/моль) від найвигодніших енольних тау-

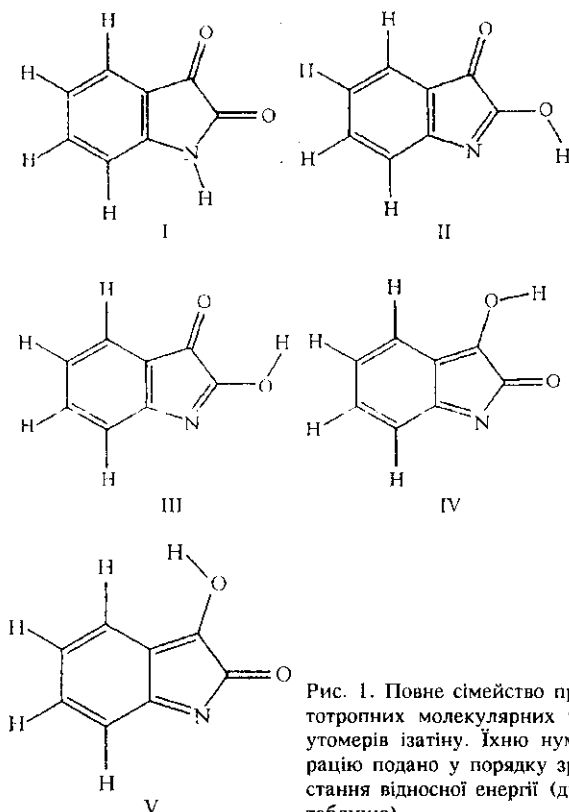


Рис. 1. Повне сімейство прототропних молекулярних таутомерів ізатину. Їхню нумерацію подано у порядку зростання відносної енергії (див. таблицю)

Деякі енергетичні (відносна енергія, ΔE) і електронні (дипольний момент, d) характеристики прототропних таутомерів молекули ізатину за даними методу AM1

Таутомер (див. рис. 1)	ΔE , ккал/моль	d , D
I	0,0	5,1
II	16,7	2,4
III	18,5	2,7
IV	37,1	5,7
V	38,5	3,5

томерів. Логічно думати, що саме дикетоформа I повинна спостерігатися у полярному середовищі, оскільки вона має значний дипольний момент (5,1 D) (таблиця), що помітно перевищує аналогічну величину для енергетично найвигідніших енольних таутомерів II і III — 2,4 і 2,7 D відповідно.

Вперше розраховано геометричну структуру основної таутомерної форми ізатину (рис. 2) та деякі характеристики його електронної структури,

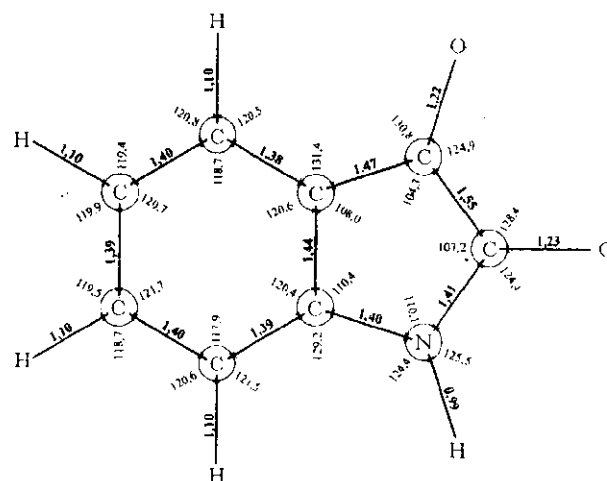


Рис. 2. Геометрична структура основної таутомерної форми молекули ізатину за даними методу AM1. Довжини зв'язків подано в Å, а валентних кутів — у градусах

а саме — заряди на атомах (рис. 3). Ці параметри можуть виявитися корисними при з'ясуванні молекулярних механізмів біологічної активності ізатину.

Потрібно наголосити, що молекула ізатину є доволі м'якою структурою щодо її неплоскої деформації. На це однозначно вказує наявність у її коливальному спектрі двох низьких фундаментальних частот (80 і 140 cm^{-1}), що відповідають непланарним згинам.

Розраховані значення енергій протонування і депротонування ізатину представлено на рис. 4. З цього рисунка видно, що найкислішою групою ізатину є іміногрупа NH; з-поміж усіх інших груп — донорів протону енергія її депротонування найменша і складає 339,2 ккал/моль.

У той же час найпротофільнішим місцем молекули ізатину є атом кисню карбонільної групи, що знаходиться поряд з іміногрупою. Енергія його протонування найбільша за абсолютною величиною і становить 199,0 ккал/моль; при цьому протон приєднується до атома кисню з *цис*-орієнтацією по відношенню до сусідньої іміногрупи. Порівнюючи одержані результати щодо кислотно-лужних властивостей ізатину з аналогічними даними для канонічних [6] і модифікованих нуклеотидних основ [8], легко переконатися в тому, що молекула ізатину має значно слабші як протонодонорні, так і протоноакцепторні властивості, аніж нуклеотидні основи.

Розцінюючи викладені вище результати як попередні, автори планують найближчим часом

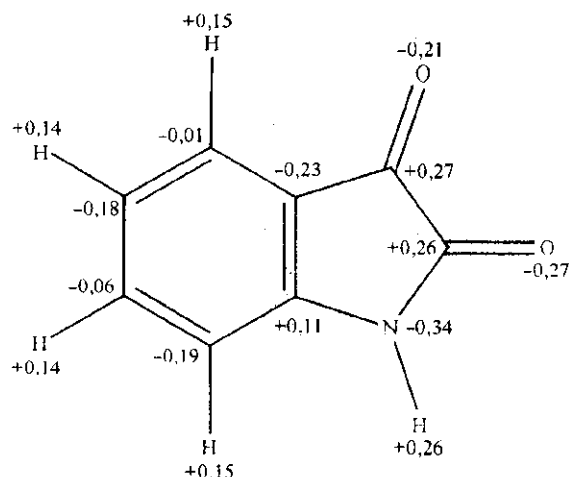


Рис. 3. Заряди (e) на атомах основної таутомерної форми молекули ізатину за даними методу AM1

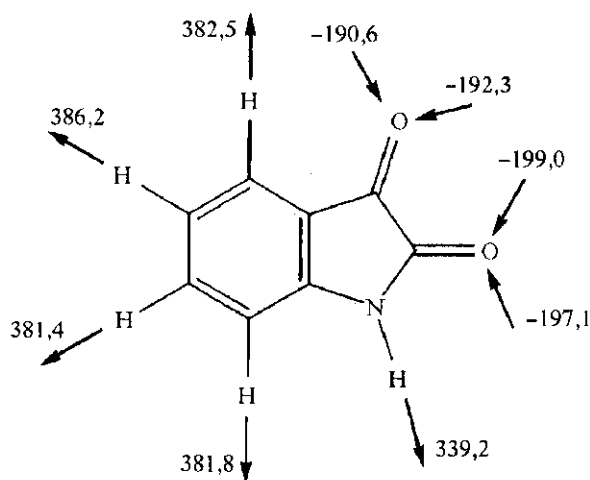


Рис. 4. Протондонорні-протоноакцепторні властивості основної таутомерної форми молекули ізатину за даними методу AM1. Місця протонування і депротонування вказано стрілками; відповідні енергії протонування і депротонування наведено у ккал/моль

повторити ці дослідження неемпіричними методами квантової хімії.

Насамкінець автори висловлюють щирю вдячність Д. М. Говоруну за увагу до роботи.

A. L. Potyahaylo, O. I. Bolsunova, L. A. Zayika, A. I. Potopalsky

Prototropic tautomerism, proton acceptor and proton donor properties of isatin: quantum chemical calculation data

Summary

By semi-empirical quantum chemical method AM1 it was first established that the diketoform is the main prototropic tautomer of isatin, the relative energy of enolic tautomers exceeding

16 kcal/mol. It is expected that exactly the diketoform of isatin must be observed in polar environment, since it has a significant dipole moment (5,1 D), which is distinctly higher than analogous values for most energy-favorable enolic tautomers (2,4 and 2,7 D). For the first time the acid-base properties of this amphoteric compound have been calculated in main tautomeric state. Imino group was shown to be the most acidic, while the oxygen atom of adjacent carbonyl group — the most basic, the associated proton acquiring trans-orientation against the adjacent imino group. As compared with nucleotide bases, isatin possesses much weaker properties both as proton acceptor and proton donor.

A. L. Potyahaylo, O. I. Bolsunova, L. A. Zayika, A. I. Potopalsky

Прототропная таутомерия и протондонорные-протоноакцепторные свойства изатина по данным полуэмпирических квантовохимических расчетов

Резюме

Впервые полуэмпирическим квантовохимическим методом AM1 установлено, что основным прототропным таутомером изатина является дикетоформа; при этом относительная энергия енольных таутомеров превышает 16 ккал/моль. Ожидается, что в полярной среде должна наблюдаться именно дикетоформа изатина, поскольку она имеет значительный дипольный момент (5,1 D), заметно превосходящий аналогичную величину для энергетически более выгодных енольных таутомеров (2,4 и 2,7 D). Впервые рассчитаны кислотно-щелочные свойства этого амфотерного соединения в основном таутомерном состоянии. Установлено, что наиболее кислотной является иминогруппа, а наиболее щелочным — атом кислорода соседней карбонильной группы; присоединенный протон при этом имеет транс-ориентацию относительно соседней иминогруппы. По сравнению с нуклеотидными основаниями изатин демонстрирует значительно более слабые как протондонорные, так и протоноакцепторные свойства.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Потопальский А. И., Лозюк Л. В., Миролюбова А. Н., Бесарабов Б. Ф. Противовирусный, противоопухолевый и антилейкозный препарат изатизон.—Киев: Наук. думка, 1991.—192 с.
2. Glover V., Medvedev A., Sandler M. Isatin: possible role on functional interactin of natriuretic peptides and monoamines // *Vopr. Med. Khim.*—1997—43, N 6.—P. 515—521.
3. Abel E. L. Behavioreal effects of isatin on open field activity and immobility in the forced swim test in the rats // *Physiol. and Behav.*—1995.—57, N 3.—P. 611—613.
4. Жунгвету Г. И., Рехтер М. А. Изатин и его производные.—Кишинев: Штиинца, 1977.—207 с.
5. Першин Г. Н., Богданова Н. С. Фармакология. Токсикология. Проблемы химиотерапии.—М., 1967.—144 с.
6. Говорун Д. М. Фізико-хімічні механізми біомолекулярного впізнавання: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук.—Київ: ІМБіГ НАН України, 1999.—34 с.
7. Говорун Д. М. Фізико-хімічна концепція функціонування біополімерів // *Доповіді НАН України.*—2000.—№ 2.—С. 171—175.
8. Потягайло А. Л. Протонна рухливість у модельних білково-нуклеїнових і нуклеїново-нуклеїнових комплексах та її можливе біологічне значення: Автореф. дис. ... канд. біол. наук.—Київ: ІМБіГ НАН України, 2002.—20 с.

УДК 575.3

Надійшла до редакції 27.12.02