

УДК 544.15

А.А.Машенцева

Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Астана

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ  
И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КОМПЛЕКСА ОКСИМА ПИНОСТРОБИНА  
С ЖЕЛЕЗОМ**

*Кванттық химия әдістерін пайдалану арқылы пиностробин оксидінің темір (III) иондарымен комплексті қосылуының геометриялық конфигурациясы және реакциялық қабілеттілігі зерттелді, кейбір физика-химиялық параметрлердің есебі жүргізілді. «Молекулалық құрылым – биологиялық белсенділік» өзара байланысын зерттеу деректерін талдау бұл кешеннің әлеуеттік болашағының зор екенін көрсетті.*

*In this paper the geometry and reactivity of the oxim pinostrobin-iron (III) complex using quantum chemical methods were studied, some physicochemical properties were calculated. The data analysis of the «molecular structure – biological activity» is indicating on the potential availability of the investigated complex.*

С целью исследования реакционной способности комплексного соединения оксима пиностробина с железом был проведен расчет геометрических и зарядовых параметров соединения с использованием современных методов квантовой химии, входящих в пакет Gaussian 2003 [1].

В ранее выполненных исследованиях были изучены особенности реакционной способности метоксилированного флавоноида пиностробина, определены такие энергетические параметры, как полная энергия и энтальпия образования [2]. Полученные данные свидетельствуют о наличии ряда центров, сосредоточенных на атомах С8, С3, С6, наиболее удобных для атаки электрофильными агентами. Представлялось интересным изучение динамики перераспределения электронной плотности в молекуле оксима пиностробина при взаимодействии с железом, а также некоторые физико-химические характеристики реакционной системы в результате процессов комплексообразования.

На основании полученных экспериментальных данных о стехиометрическом составе комплекса [3] соотношение реагирующих частиц 2:1. Однако при проведении *ab-initio* расчетов, требующих значительных затрат машинного времени, и ввиду сложности исследуемой системы, содержащей в данном случае 73 атома, первоначально нами был выполнен ряд квантово-химических расчетов, позволяющих определить координацию железа относительно молекулы оксима пиностробина для комплекса со стехиометрическим составом 1:1. Установление правильности координации железа относительно молекулы оксима пиностробина позволит произвести более корректный расчет геометрической структуры комплекса.

Исследуемая система может быть обозначена двумя типами комплексов, в которых атом железа координируется относительно кислорода гидроксильной группы или азота оксима, которые выступают нуклеофильными центрами, причём кислород гидроксильной группы при С5 в большей степени, чем азот оксима. На рисунке 1 представлены геометрические структуры реакционных комплексов оксима пиностробина с железом.

Расчеты проводились неэмпирическим методом в UHF-приближении и в базе STO-3G при полной оптимизации геометрических параметров, за исключением связи Fe–X (X = N, O). Анализируя данные профилей потенциальной энергии (ППЭ), представленных на рисунке 2, можно сделать

вывод о большей термодинамической устойчивости комплекса 2, в котором атом железа координирован относительно азота оксима.

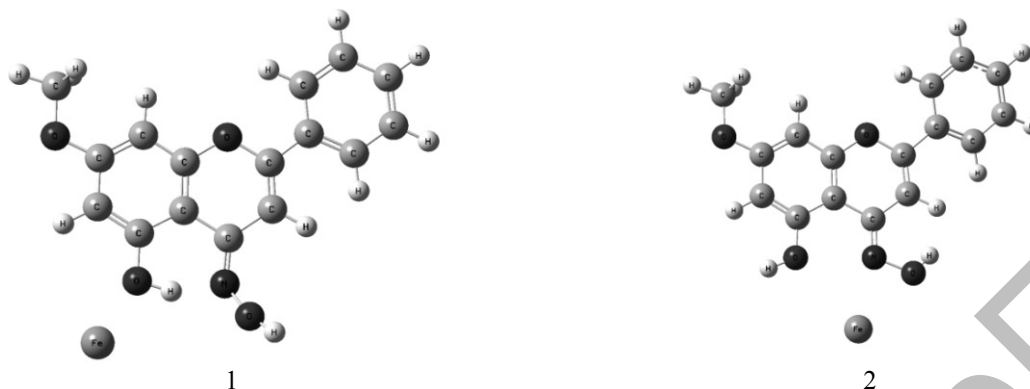


Рис. 1. Геометрическая конфигурация возможных реакционных комплексов оксима пиностробина с железом

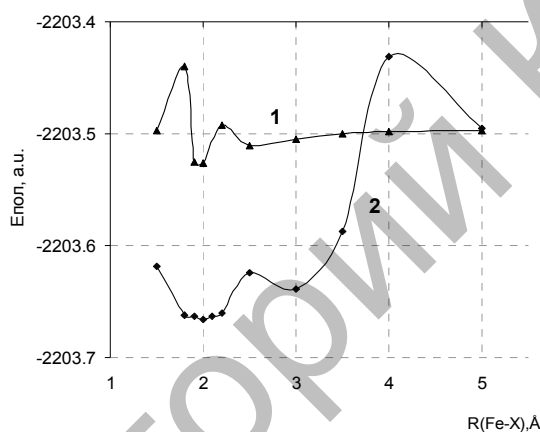


Рис. 2. Профиль ППЭ исследуемого комплекса по данным UHF STO-3G

Как видно из представленных ППЭ, в обоих случаях наблюдается образование реакционного комплекса, соответствующего минимуму полной энергии. Как в случае комплекса 1, так и комплекса 2 связывание происходит при длине связи 2 Å. Взаимодействие железа с нуклеофильными центрами оксима пиностробина протекает в 2 стадии, четко регистрируемые на кривой потенциальной энергии. Так, при межмолекулярном расстоянии в 3 Å наблюдается устойчивая геометрическая конфигурация исходных веществ (комплекс 2), что может быть обусловлено образованием водородных связей.

На рисунке 3 представлена комбинированная диаграмма, иллюстрирующая как изменение полной энергии реакционной пары оксим пиностробина – железо, так и зарядовой динамики на реперных атомах исследуемой системы, в зависимости от расстояния между основными центрами, т.е. атомами азота и железа. Варьирование расстояний N–Fe осуществлялось в пределах 1,5–5,0 Å. Остальные геометрические параметры рассчитываемой системы подвергались оптимизации.

Анализ электронных структур, соответствующих минимумам при  $R_{N-Fe} = 3,0 \text{ Å}$  и  $R_{N-Fe} = 2,0 \text{ Å}$ , показывает, что если в первом случае возможно образование непрочного межмолекулярного комплекса благодаря водородной связи, то вторая потенциальная яма, по-видимому, фиксирует образование комплекса за счет Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий реакционных партнеров. Изменение маликеновского заряда на атоме железа с нуля (5 Å) до 0,226 (1,5 Å) также свидетельствует о частичном переносе электрона с железа на атом азота оксима, на котором наблюдается увеличение отрицательного заряда  $-0,149$  (5 Å) до  $-0,423$  (1,5 Å).

Так как устойчивое связывание железа и оксима пиностробина происходит при 2,0 Å, то целесообразными считались вычисления геометрической конфигурации данного комплекса (соотношение реагирующих частиц 2:1) при указанном выше межъядерном расстоянии. На рисунке 4 представлена геометрическая конфигурация комплекса железа с двумя молекулами оксима пиностробина с указа-

нием зарядов на реперных атомах. При этом наблюдается связывание атома железа не только с азотом, но и с кислородом гидроксильной группы.

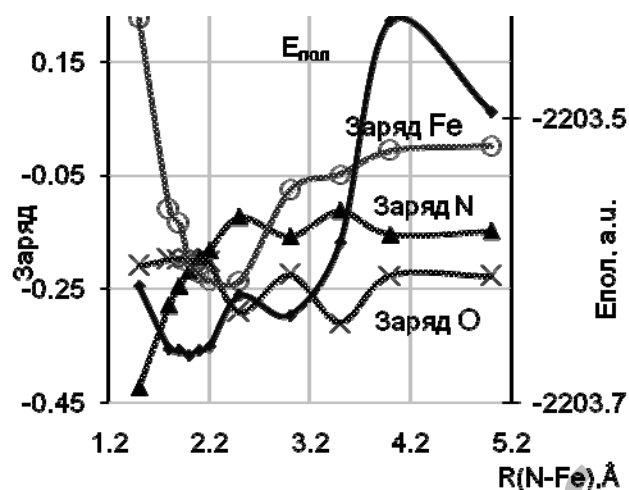


Рис. 3. Энергетические и зарядовые динамики комплекса с ориентацией металла относительно азота оксима

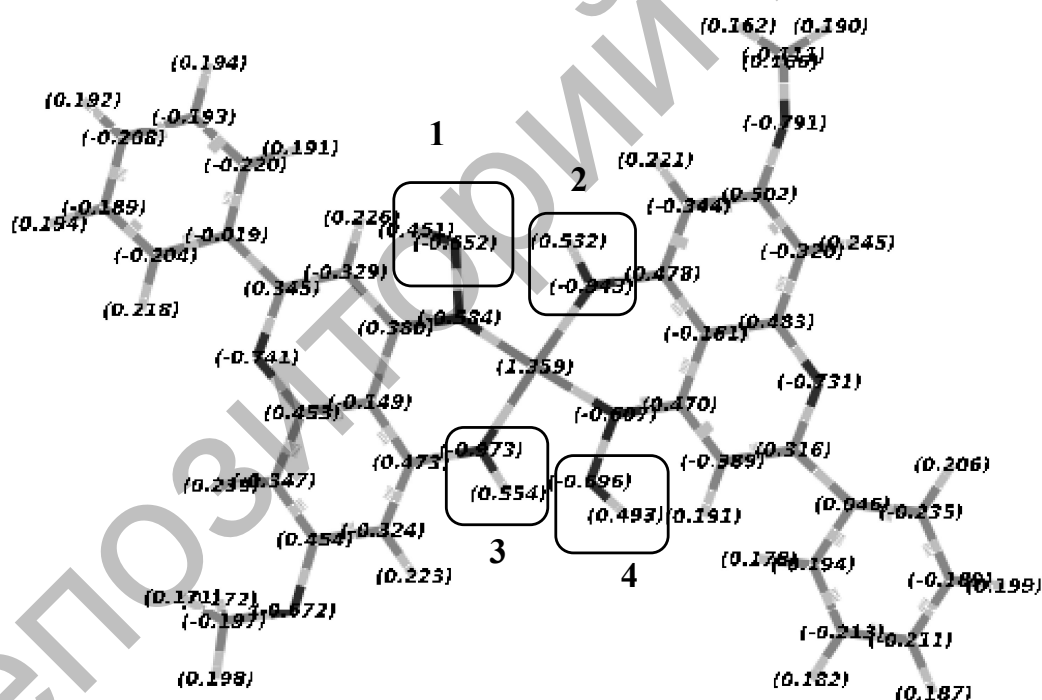


Рис 4. Геометрическая конфигурация с указанием зарядов реакционного комплекса оксима пиностробина с железом

Как видно из представленных данных, заряд железа приобретает значение +1,359, при этом наблюдается равнозначное распределение отрицательного заряда на атомах азота в обеих молекулах оксима пиностробина.

Анализ проведенных квантово-химических исследований геометрической структуры комплексного соединения оксима пиностробина с железом подтверждает образование устойчивого реакционного комплекса с симметричной координацией железа относительно кислородов гидроксильных групп и азотов оксимов. Происходящее при этом перераспределение электронной плотности между реперными атомами, указанными на рисунке 4, делает более подвижными атомы водорода, определяющие восстановительные свойства флавоноидов.

Нами были проведены расчеты некоторых физико-химических параметров исследуемого комплекса. Представлялось интересным проведение сравнительного анализа изменения аналогичных физико-химических свойств также в молекулах пиностробина и оксима пиностробина. Оксим пиностробина является одним из наиболее перспективных производных метоксилированного флавоноида пиностробина. Он обладает выраженными ангиопротекторными, гепатопротекторными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Однако, несмотря на весь спектр проявляемой биологической активности, данное соединение нерастворимо в воде, что затрудняет его использование в качестве лекарственного препарата. При изучении растворимости комплекса было установлено, что соединение хорошо растворимо в этаноле и ограниченно растворимо в воде.

В качестве меры активности в ряду пиностробин – оксим пиностробина – комплексе нами были рассчитаны значения их индексов глобальной электрофильности, предложенной Парром [4]. Важнейшими индексами реакционной способности выступают химический потенциал  $\mu$ , химическая жесткость  $\eta$  и мягкость  $S$ . Предсказание индекса глобальной электрофильности частицы дает важные сведения реакционной способности. В то время как химический потенциал описывает направление и количество переноса заряда в химическом взаимодействии, жесткость описывает устойчивость системы к обмену зарядом с окружением. В общем смысле, чем выше значение химического потенциала и ниже значение химической жесткости, тем больше значение индекса электрофильности. Химический потенциал и жесткость могут быть найдены через значения потенциала ионизации и сродства к электрону исследуемой системы:

$$\mu = -\frac{(IP + EA)}{2}, \quad (1)$$

$$\eta = IP - EA. \quad (2)$$

Глобальный индекс электрофильности ( $\omega$ ) дается уравнением (3) через значения потенциала и жесткости [4]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}. \quad (3)$$

Значения потенциалов ионизации, найденные на основании теоремы Купманса, достаточно хорошо совпадают с экспериментальными данными, тем более, что этот подход не требует расчета катион-радикала, а только самой нейтральной частицы. Потенциал ионизации ( $IP$ ) и сродство к электрону ( $EA$ ), по теореме Купманса, могут быть найдены из энергий граничащих молекулярных орбиталей ВЗМО и НСМО соответственно:

$$IP = -E(\text{ВЗМО}) \text{ и } EA = -E(\text{НСМО}). \quad (4)$$

Расчет энергий ВЗМО и НСМО проводили неэмпирическим методом в RHF-приближении (ограниченном Хартри-Фока) и в полноэлектронном валентно-расщепленном базисном наборе 6-311G(d), так как известно, что ВЗLYP-приближение, независимо от базисного набора, занижает значения потенциалов ионизации приблизительно на 2 эВ для различных структур, в то время как HF-приближение, как считают авторы [5–6], дает хорошее согласие с экспериментальными данными.

В таблице 1 приведены расчетные данные некоторых физико-химических величин исследуемых молекул.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические параметры исследуемых реакционных систем

	Пиностробин	Оксим пиностробина	Комплекс
Полная энергия, а.е.	-912,520	-967,485	-3158,493
$IP$ , эВ	0,339	0,005	0,066
$EA$ , эВ	0,232	-0,006	-0,007
Химический потенциал, эВ	-0,286	0,0005	-0,0295
Химическая жесткость, эВ	0,107	0,011	0,073
Глобальный индекс электрофильности $\omega$ , эВ	0,382	$2,27 \cdot 10^{-6}$	0,012

Известно, что чем меньше значение  $IP$ , тем легче реакционная система отдает электрон и тем более проявляются восстановительные свойства молекулы. Рассчитанное значение  $IP$  достаточно хорошо коррелирует с проведенными *in vitro* исследованиями биологической активности комплекса ок-

сима, так как в основе механизмов антиоксидантной активности полифенольных соединений лежит перенос электрона с молекулы флавоноида на частицу радикальной природы с образованием стабильного феноксильного радикала (ФР).

Способность флавоноидов к образованию ФР при взаимодействии с перекисями лежит в основе одного из наиболее широко используемых механизмов антиоксидантной защиты. Возможны следующие пути образования ФР: путем отдачи атома водорода от нейтральной молекулы флавоноида или при отдаче электрона фенолят-ионом. Расчет величины энергии образования ФР позволяет сделать предварительную оценку восстановительной способности исследуемых полифенольных соединений. Оценка реакционной способности фенольных и оксимных гидроксигрупп осуществлялась путем анализа энтальпий образования ФР, образующихся при отщеплении водорода от гидроксигрупп исследуемых соединений.

Возможно несколько вариантов образования ФР из молекулы комплекса оксима пиностробина с железом, так как в состав исследуемого комплекса входит четыре гидроксильные группы, причем неравноценность данных функциональных групп очевидна исходя из представленных на рисунке 4 зарядовых данных на атомах водорода и кислорода. В дальнейшем нами используется нумерация гидроксильных групп согласно обозначениям на рисунке 4.

Расчет полной энергии нейтральных молекул и радикалов, полученных депротонированием атома водорода гидроксильной группы, проводился методами PM3, AM1, 6-311G(d). Энергию образования ФР при отрыве атома водорода рассчитывали согласно [7]:

$$\Delta E_{\text{обр}} = E_{\text{обр}}[\text{ФЛАВ}(\text{O}^\cdot)] - E_{\text{обр}}[\text{ФЛАВ}(\text{OH})]. \quad (5)$$

Наименьшее значение  $\Delta E_{\text{обр}}$  указывает на способность молекулы наиболее легко образовывать ФР.

Т а б л и ц а 2

**Величины минимальных энергий образования ФР  
и наиболее вероятные положения отрыва атома водорода**

№	Молекула	Положение О–Н	$\Delta E_{\text{обр}}$ , ккал/моль		
			6-311G(d)	PM3	AM1
1	Пиностробин	5-ОН	475,44	62,06	42,13
2	Оксим пиностробина	Оксим ОН	866,58	5,986	14,84
		5-ОН	418,57	61,55	80,06
3	Комплекс	1	126,76	-26,22	-13,8
		2	153,11	-	50,43
		3	91,62	30,30	31,76
		4	181,35	-4,204	16,13

Как видно из представленных в таблице 2 данных, метод PM3 не позволяет производить оценку наиболее энергетически невыгодных положений отрыва электрона, которые, несомненно, влияют на величину  $\Delta E_{\text{обр}}$ . Высокие значения  $\Delta E_{\text{обр}}$  при использовании базиса 6-311G(d), вероятно, обусловлены сложностью параметризации данного полновалентного валентно-расщепленного базисного набора.

Образование ФР в молекуле пиностробина по оксимной группе энергетически выгоднее, чем по гидроксогруппе C5, что указывает на первостепенное участие группы NOH в процессах активации антиоксидантной и антирадикальной активности. При этом значение  $\Delta E_{\text{обр}}$  оксима пиностробина по указанному положению сопоставимо с аналогичным параметром пиностробина.

В молекуле комплексного соединения оксима пиностробина с ионами железа наиболее реакционноспособными по данным неэмпирических методов AM1 и PM3 является ФР, образованный (согласно рис. 4) в первом положении отрыва протона. Более низкое значение  $\Delta E_{\text{обр}}$  ФР из гидроксильных групп оксимной части комплекса подтверждает участие именно оксимной группы в обеспечении антиоксидантного статуса.

Возможность сочетания квантово-химических методов и методов, реализующих связь «структура–активность» на основе количественных показателей, позволяет более детально теоретически изучить влияние различных заместителей на биологическую активность природных соединений.

Изучение взаимосвязи QSAR (quantative structure–activity relationship) с использованием молекулярных дескрипторов, а также различных физико-химических свойств позволяет с высокой степенью достоверности определить потенциальные биологические свойства молекулы.

С целью установления взаимосвязи «структура–активность» и предсказания возможных видов активностей для исследуемого комплекса на основе оксима пиностробина с железом нами проведены *on-line* расчеты с использованием программы PASS [8]. В таблице 3 для сравнения также приведены некоторые возможные виды биологической активности для пиностробина и оксима пиностробина.

Т а б л и ц а 3

## Наиболее возможные виды биологической активности исследуемых соединений по данным PASS

№	Вид активности	Пиностробин		Оксим пиностробина		Комплекс	
1	Антивирусная	0,951 <sup>1</sup>	0,004 <sup>2</sup>	0,885	0,016	0,908	0,009
2	Антивирусная (ВИЧ)	0,951	0,004	0,885	0,016	0,908	0,009
3	Антиэпилептическая	0,951	0,004	0,885	0,016	0,908	0,009
4	Противовоспалительная	0,951	0,003	0,885	0,016	0,908	0,009
5	Агонист целостности мембран	0,951	0,004	0,885	0,016	0,908	0,009
6	Антиоксидант	0,833	0,004	–	–	–	–
7	Хемопревентивная	0,819	0,003	–	–	–	–
8	Перехватчик свободных радикалов	0,753	0,003	–	–	–	–
9	Анестетик	0,951	0,002	–	–	–	–
10	Лечение болезни Альцгеймера	0,833	0,003	–	–	–	–
11	Гепатопротектор	0,807	0,003	–	–	–	–
12	Радиопротектор	0,951	0,003	0,885	0,016	0,908	0,009
13	Противозудное средство	0,951	0,002	0,885	0,016	0,908	0,009
14	Антинейротоксичность	0,877	0,004	0,783	0,012	0,842	0,005
15	NOS2 expression inhibitor	0,915	0,002	0,773	0,008	0,832	0,004
16	UGT1A9 субстрат	0,905	0,003	–	–	0,782	0,007
17	Ингибитор хлордеконредуктазы	0,907	0,005	–	–	0,797	0,026
18	Ингибитор убихинол-цитохром <i>c</i> редуктазы	0,871	0,013	–	–	0,762	0,056
19	CYP1A ингибитор	0,985	0,002	–	–	0,754	0,005
20	UGT1A7 субстрат	0,880	0,002	–	–	0,720	0,004

Примечание. <sup>1</sup> — вероятность проявления данного вида активности, <sup>2</sup> — вероятность отсутствия данного вида активности.

Анализ данных в ряду пиностробин – оксим пиностробина – комплекс показывает, что при введении оксимной группы в молекулу пиностробина наблюдается уменьшение отдельных видов биологической активности с увеличением доли вероятности отсутствия последних. Между тем при образовании комплексного соединения с ионами железа наблюдается увеличение вероятности обнаружения биологической активности. При этом для данного комплекса обнаружены 9 новых видов активности из 575 возможных видов активностей при  $P_a > 70\%$ . Можно предположить, что при дальнейших испытаниях *in vitro* и *in vivo* комплексное соединение оксима пиностробина с железом может проявить теоретически выявленные свойства.

## Список литературы

1. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel et al. Gaussian 03, Rev B.01, Gaussian, Inc. — Pittsburgh, 2003.
2. Хасенов Б.Б., Ямовой В.И., Турдыбеков К.М., Тулеуов Б.И. Квантово-химическое исследование реакционной способности флавоноидов теохохризина, артемизетина и пиностробина // Химический журнал Казахстана. — 2005. — № 3. — С. 237–245.
3. Mashentseva A.A., Tuleuov B.I., Loiko O.P. et al. The study of the complex formation between oxime pinostrobin and iron (III) // The 8-th international symposium on the chemistry of natural compounds /Anadolu university faculty of pharmacy/. — Eskişehir – Turkey, 15–17 june 2009. — P. 75.
4. Parr R.G., Szentpály L., Liu S. Electrophilicity index // J. Am. Chem. Soc. — 1999. — Vol. 121. — P. 1922–1924.
5. James B. Foresman, AELeen Frisch. Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian. — Pittsburg: Gaussian Inc., 1996. — 302 p.
6. Функ А.А., Коренек В.В. Индексы электрофильности монолигнолов — модельных соединений лигнина // Химия растительного сырья. — 2008. — № 3. — С. 39–44.
7. Уткина Е.А. Зависимость антиоксидантной активности флавоноидов от их физико-химических характеристик в различных системах: Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.10 — Биоорганическая химия. — М., 2005. — 111 с.
8. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances // Bioinformatics. — 2000. — № 16(8). — P. 747–748.