

І. О. Проценко

Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки в молекулі кверцетину: дослідження методом аналізу топології електронної густини

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Д. М. Говоруном)

Методами аналізу топології електронної густини на рівні теорії DFT B3LYP/6-31++G(d,p) вперше показано, що кожен із 12 стійких конформерів молекули кверцетину охоплений мережею трьох внутрішньомолекулярних Н-зв'язків — двох ОН...О і одного СН...О, енергія яких лежить у межах 3,16–6,09 ккал/моль. Причому сумарна енергія Н-зв'язків у кожному конформері децю перевищує величину 13 ккал/моль. На прикладі енергетично найвигіднішого конформера показано, що Н-зв'язок СН...О є доволі гнучким і розривається при повороті видозміненого фенільного кільця відносно площини молекули на кут, більший за 45 град.

Кверцетин — багатофункціональна біологічно активна сполука, що належить до класу біофлаваноїдів [1]. Його широко використовують у медицині та фармації для профілактики та лікування деяких онкологічних захворювань: так, зокрема, кверцетин стримує лейкемію та рак молочної залози [2]. Як і інші природні флаваноїди, він також покращує стан серцево-судинної системи [3].

У роботі [4] проведено вичерпний конформаційний аналіз молекули кверцетину у вільному стані сучасними методами квантової хімії. На рівні теорії MP2/6-31++G(d,p) // DFT B3LYP/6-31G++(d,p) вперше показано, що ця молекула має 12 стійких планарних конформерів, відносна енергія Гіббса яких знаходиться в діапазоні 0–5 ккал/моль за нормальних умов. Наведено рівноважні геометричні характеристики основного (енергетично найвигіднішого) конформера. Усі високоенергетичні конформації отримуються ортогональними конформаційними переходами, змінами торсійних кутів C₆C₇O₆H₁₀, C₈C₉O₇H₉, C₂C₁O₃H₈, C₁C₂C₁₀C₁₁, C₁₃C₁₅O₅H₆ та C₁₅C₁₄O₄H₇. Водночас при переході в кристалічний стан молекула кверцетину значно деформується, набуваючи неплоскостної будови.

У цій роботі увагу спрямовано на вивчення таких функціонально важливих характеристик ізольованого кверцетину, як внутрішньомолекулярні Н-зв'язки.

Методи дослідження. Внутрішньомолекулярні Н-зв'язки ідентифікували методом топології електронної густини за Бейдером [5]. При цьому необхідною і достатньою умовою їхнього існування вважали наявність критичної точки типу (3; –1), що лежить на відповідній лінії зв'язку.

Хвильові функції розраховували, використовуючи геометрію конформерів кверцетину, отриману на рівні теорії B3LYP/6-31++G(d,p) [6, 7]. Енергію класичних Н-зв'язків ОН...О (рис. 1) визначали за формулою, запропонованою в роботі [8], $E_{\text{ОН}...O} = 202 \cdot \rho - 1,77$, де ρ — електронна густина в критичній точці типу (3; –1) відповідного Н-зв'язку.

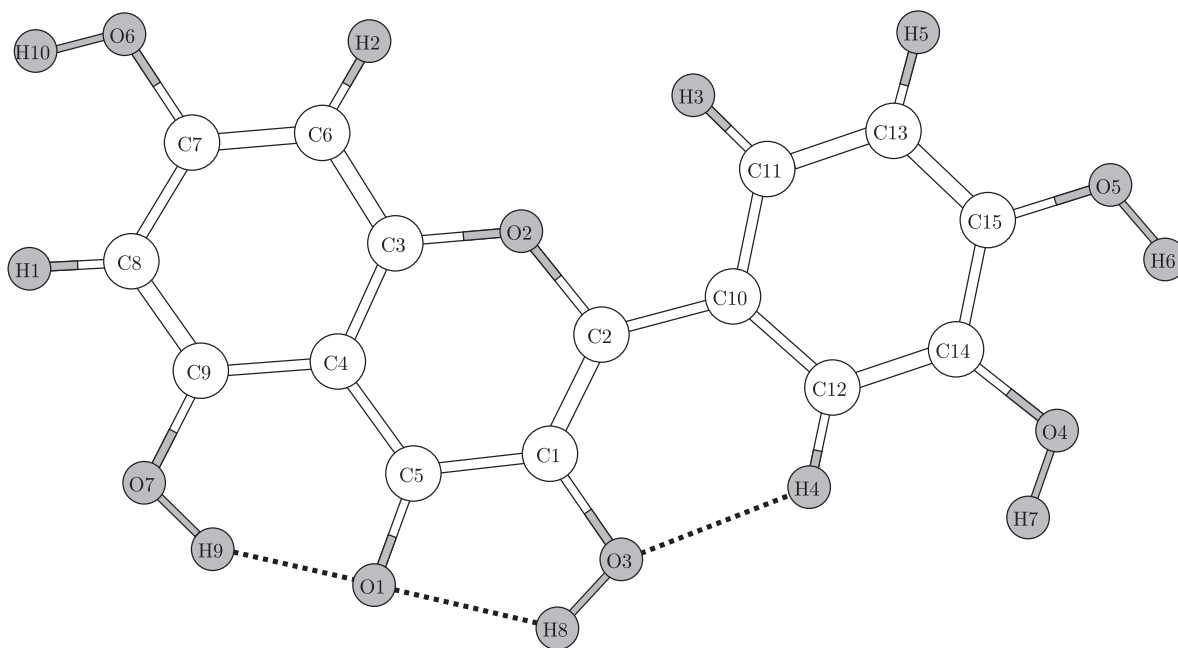


Рис. 1. Мережа внутрішньомолекулярних Н-зв'язків (зображено пунктиром) у енергетично найвигіднішій конформації молекули кверцетину

Енергію Н-зв'язків $\text{CH} \dots \text{O}$ визначали за формулою Еспінози [9] $E_{\text{CH} \dots \text{O}} = 313,76 \cdot V$, де V — густина віріалу в критичній точці (3; −1) відповідного Н-зв'язку.

Результати та їхнє обговорення. Отримані результати щодо досліджуваних характеристик внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у молекулі кверцетину наведено в табл. 1. Їхній аналіз дозволяє зробити такі біофізично важливі висновки.

Молекула кверцетину охоплена трьома, незалежно від її конформації, внутрішньомолекулярними Н-зв'язками. При цьому пара класичних Н-зв'язків $\text{O}_3\text{H}_8 \dots \text{O}_1$ і $\text{O}_7\text{H}_9 \dots \text{O}_1$, що замикаються на атом кисню O_1 — акцептор протона, існує у всіх без винятку 12 конформерах. Також в усіх без винятку конформерах спостерігається ще один Н-зв'язок $\text{C}_{12}\text{H}_4 \dots \text{O}_3$.

Аналіз числових даних, наведений у табл. 1, засвідчує, що енергія зафіксованих внутрішньомолекулярних Н-зв'язків лежить у межах 3,16–6,09 ккал/моль, тобто вона належить до класу так званих середніх Н-зв'язків. У всіх без винятку випадках кут Н-зв'язування $\text{AH} \dots \text{O}$ ($\text{A} = \text{O}, \text{C}$) тупий і лежить у межах 118,5–147 град, причому верхня межа характерна для Н-зв'язку $\text{O}_7\text{H}_9 \dots \text{O}_1$ (див. рис. 1). Звертає на себе увагу той факт, що сумарна енергія трьох внутрішньомолекулярних Н-зв'язків складає досить значну величину (більше за 13 ккал/моль): це означає, що ці специфічні взаємодії є корисним структурноформуючим чинником молекули кверцетину.

Попереднє дослідження залежності енергії внутрішньомолекулярного Н-зв'язку $\text{CH} \dots \text{O}$ від відповідних конформаційних змінних для основного конформера молекули кверцетину (див. рис. 1), показали, що він є доволі гнучким і розривається, поступово послаблюючись, при повороті видозміненого фенільного кільця із площини молекули на кут, більший за 45 град.

Таблиця 1. Геометричні, електронно-топологічні та енергетичні характеристики внутрішньомолекулярних Н-зв'язків у всіх можливих конформерах кверцетину

Конформер	Н-зв'язок АН...О (А = О, С)	ρ , а. о.	$\Delta\rho$, а. о.	$E_{\text{ОН...О/СН...О}}$, ккал/моль	$d_{\text{А...О}}$, Å	$d_{\text{Н...О}}$, Å	$d_{\text{АН}}$, Å	$\angle\text{АН...О}$, град
I	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,035	5,99	2,651	1,759	0,991	147,8
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,27	2,632	2,013	0,980	119,0
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,020	4,15	2,890	2,144	1,083	123,8
II	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,034	5,85	2,656	1,766	0,990	147,7
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,31	2,629	2,008	0,981	119,1
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,018	0,020	4,19	2,888	2,140	1,083	123,9
III	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,039	0,035	6,09	2,647	1,754	0,992	147,9
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,024	0,028	3,17	2,637	2,024	0,980	118,6
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	3,97	2,904	2,166	1,080	123,4
IV	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,039	0,035	6,03	2,649	1,757	0,991	147,8
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,23	2,634	2,017	0,980	118,8
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	4,02	2,898	2,160	1,080	123,4
V	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,035	5,87	2,655	1,765	0,990	147,7
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,27	2,631	2,013	0,980	118,9
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	4,00	2,900	2,162	1,080	123,4
VI	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,039	0,035	6,07	2,647	1,755	0,992	147,8
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,024	0,028	3,16	2,637	2,025	0,980	118,5
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	3,97	2,893	2,167	1,081	122,4
VII	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,035	5,95	2,652	1,761	0,990	147,7
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,22	2,633	2,019	0,980	118,7
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	3,99	2,903	2,164	1,080	123,5
VIII	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,035	5,92	2,653	1,763	0,990	147,7
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,21	2,634	2,020	0,980	118,6
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	4,01	2,891	2,163	1,081	122,5
IX	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,035	6,00	2,650	1,758	0,991	147,8
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,24	2,633	2,015	0,980	118,9
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,020	4,16	2,894	2,143	1,083	124,2
X	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,039	0,035	6,07	2,647	1,755	0,992	147,9
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,18	2,636	2,022	0,980	118,7
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	3,97	2,901	2,166	1,080	123,1
XI	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,035	5,86	2,655	1,766	0,990	147,7
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,29	2,630	2,010	0,981	119,0
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	4,16	2,894	2,143	1,083	124,2
XII	O ₇ H ₉ ...O ₁	0,038	0,035	5,93	2,653	1,762	0,990	147,7
	O ₃ H ₈ ...O ₁	0,025	0,028	3,23	2,633	2,017	0,980	118,8
	C ₁₂ H ₄ ...O ₃	0,017	0,019	3,98	2,900	2,165	1,080	123,1

Примітка. ρ і $\Delta\rho$ — значення електронної густини і лапласіана електронної густини в критичній точці типу (3; -1) відповідно; $E_{\text{ОН...О/СН...О}}$ — енергія Н-зв'язків ОН...О і СН...О відповідно.

Автор висловлює щирю вдячність корпорації “GAUSSIAN” (США) за наданий Д. М. Говоруну грант — програмний пакет “GAUSSIAN03” для платформи Win32.

1. Manach C., Scalbert A., Morand C. et al. Polyphenols: food sources and bioavailability // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — **79**. — P. 727–747.
2. Russo G. L. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention // Biochem. Pharmacol. — 2007. — **74**. — P. 533–544.
3. Egert S., Bosy-Westphal A., Seiberl J. et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidized low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study // Br. J. Nutr. — 2009. — **102**, No 7. — P. 1065–1074.

4. Проценко І. О., Говорун Д. М. Конформаційні властивості молекули кверцетину: квантово-хімічне дослідження // Доп. НАН України. – 2014. – № 3. – С. 153–157.
5. Бейдер Р. Атомы в молекулах: квантовая теория. – Москва: Мир, 2001. – 532 с.
6. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – **98**, No 7. – P. 5648–5652.
7. Gaussian 03, Revision C. 02 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, Jr., J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople. – Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
8. Булавин Л. А., Николаенко Т. Ю., Говорун Д. Н. Определение энергии внутримолекулярных водородных связей О–Н...О по распределению электронной плотности // Вісн. СевНТУ: Зб. наук. пр. Сер. Фізика біол. систем і молекул. – 2011. – Вип. 113. – С. 41–45.
9. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // Chem. Phys. Lett. – 1998. – **285**. – P. 170–173.

Інститут високих технологій
Київського національного університету
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 05.03.2014

І. А. Проценко

Внутримолекулярные водородные связи в молекуле кверцетина: исследование методом анализа топологии электронной плотности

Методами анализа топологии электронной плотности на уровне теории DFT B3LYP/6-31++G(d,p) впервые показано, что каждый из 12 устойчивых конформеров молекулы кверцетина охвачен тремя внутримолекулярными Н-связями — двумя ОН...О и одним СН...О, энергия которых лежит в пределах 3,16–6,09 ккал/моль. Причем суммарная энергия Н-связей в каждом конформере несколько превышает величину 13 ккал/моль. На примере энергетически наиболее выгодного конформера показано, что Н-связь СН...О достаточно прочная и разывается при повороте видоизмененного фенильного кольца относительно плоскости молекулы на угол более 45 град.

I. O. Protsenko

Intramolecular hydrogen bonds in a quercetin molecule: a study by the method of analysis of the electron density

Using the method of analysis of the electron density at the level of the theory DFT B3LYP/6-31++G(d,p), it is shown that each of twelve stable conformers of a quercetin molecule has three intramolecular H-bonds — two OH...O and one CH...O, whose energies lie within 3.16–6.09 kcal/mol. Moreover, the total energy of H-bonds in each conformer is a little bit higher than the value of 13 kcal/mol. For the most energetically favorable conformer, it is shown that the H-bond CH...O is quite flexible and is broken when the modified phenyl ring is turned relative to the plane of the molecule by an angle of more than 45 degrees.