

На правах рукописи

Хамидуллина Альбина Салимьяновна

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ
СТРОЕНИЯ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ЛИНКОМИЦИНА С
ПАРАЗАМЕЩЕННЫМИ НИТРОБЕНЗОЛАМИ**

02.00.17 – Математическая и квантовая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



Уфа 2006

Работа выполнена на химическом факультете Башкирского государственного университета.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Талипов Рифкат Фаатович

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Кузнецов Валерий Владимирович

доктор химических наук,
доцент
Янборисов Валерий Марсович

Ведущая организация **Оренбургский государственный университет**

Защита состоится 19 января 2006 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.013.10 при Башкирском государственном университете: 450074, Уфа, Фрунзе, 32, химический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Башкирского государственного университета.

Автореферат разослан 19 декабря 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н., профессор



Хурсан С.Л.

2006-4
30296

2266587

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

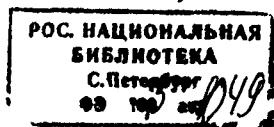
Актуальность работы. Исследование катализа органическими соединениями, уточнение механизма действия лекарственных препаратов и развитие теории «мишень-рецептор» являются одними из важнейших проблем в химии. Их решение неразрывно связано с изучением межмолекулярных взаимодействий. Однако это сопряжено с большими экспериментальными трудностями.

В то же время серьезные успехи в развитии методов квантовой химии позволяют рассматривать расчеты в неэмпирических приближениях как один из удобных методов исследования органических молекул. Очевидно, что применение квантово-химических расчетов для описания межмолекулярных взаимодействий не имеет принципиальных препятствий. Однако в силу ряда причин корректность исследования межмолекулярных взаимодействий при помощи этих методов все еще остается малоизученной. В этой связи квантово-химические исследования межмолекулярных взаимодействий на примере комплексов линкомицина с *para*-нитроанилином, *para*-нитрофенолом и *para*-метоксинитробензолом представляется актуальной задачей.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с Федеральной целевой программой «Интеграция науки и высшего образования России на 2002-2006 гг.»; Научной программой Министерства образования и науки РФ «Развитие научного потенциала высшей школы»; при финансовой поддержке Госконтракта №02.438.11.7003 (Федеральное агентство по науке и инновациям РФ) от 19.08.2005.

Цель работы заключается в уточнении неэмпирическими методами типов комплексообразования экспериментально изучавшихся комплексов линкомицина с *para*-нитроанилином, *para*-нитрофенолом и *para*-метоксинитробензолом.

Научная новизна. С использованием приближения RHF/3-21G(d) показано, что линкомицин образует комплексы с органическими молекулами посредством водородных связей и не способен участвовать в



комплексообразовании по типу «гость-хозяин». Установлено, что учет растворителя является необходимым для получения термодинамических параметров комплексообразования сопоставимых с экспериментом. С использованием приближения V3LYP/6-31G(d',p) определена региоселективность протонирования линкомицина и уточнены его конформационные и структурные особенности. Впервые получены данные о влиянии комплексообразования на конформационное строение линкомицина. Показано, что метод RHF/3-21G(d) с успехом может быть использован для описания межмолекулярных взаимодействий.

Практическое значение работы. Полученные данные о механизме комплексообразования линкомицина с органическими молекулами и уточненные сведения о его строении и конформационных особенностях могут быть использованы при изучении механизма действия линкозамидных антибиотиков и разработке новых комплексных препаратов на их основе

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на следующих конференциях: Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (г. Новосибирск, 2004-2005 г.), XVII Международной научной технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (г. Уфа, 2004 г.), Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2004» (г. Москва, 2004 г.), Международной научной технической конференции (г. Уфа, 2004 г.), VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии (г. Казань 2005 г.) и Четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (г. Санкт-Петербург, 2005 г.).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи и тезисы 8 докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора

литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (130 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Исследование конформационной подвижности и строения непротонированной молекулы линкомицина

В качестве модельного объекта для исследования межмолекулярных взаимодействий в рамках неэмпирических приближений нами выбраны комплексы *para*-нитроанилина, *para*-нитрофенола и *para*-метоксинитробензола с α -метил-6,8-дигидрокси-6-[1-метил-4-пропил-2-пирролидинкарбоксо-амидо]-1-*D*-эритро-*D*-галактопиранозида гидрохлоридом (линкомицин), изучавшиеся ранее экспериментально с целью учета вкладов различных функциональных групп в термодинамические параметры комплексообразования. Нами уточнялись типы образующихся комплексов линкомицина с паразамещенными нитробензолами, а также рассматривалось влияние комплексообразования на структурные и конформационные особенности линкомицина. Выбор линкомицина обусловлен особенностями его строения, которые предполагают образование комплексов различных типов. Кроме того, исследование изменений в конформационном строении линкомицина в результате комплексообразования играет важную роль при уточнении механизма действия линкозамидных и макролидных антибиотиков и поиске новых антибактериальных препаратов на их основе. Указанные паразамещенные нитробензолы выбраны из-за их структурного сходства с фрагментами многих биологически активных веществ, в частности нитрофураны, оксихинолины, сульфаниламидные препараты, ацетилсалициловая кислота, *para*-аминобензойная кислота.

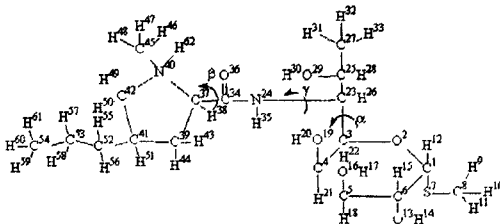


Рис. 1. Структура протонированной молекулы линкомицина.

Конформационная подвижность и геометрические параметры были изучены с помощью неэмпирических методов RHF/3-21G(d) и B3LYP/6-31G(d',p).

Таблица 1

Средняя абсолютная ошибка (САО) расчета геометрических параметров непротонированной молекулы линкомицина в неэмпирических приближениях относительно PCA

Метод	RHF/3-21G(d)	B3LYP/6-31G(d',p)
Длина связи, Å	0.012 (0.8%)	0.018 (1.2%)
Валентный угол, °	1.78 (1.6%)	1.56 (1.4%)

Судя по результатам расчетов, оба приближения неплохо воспроизводят длины связей и валентные углы по сравнению с данными PCA. Несколько неожиданным оказалось лучшее воспроизведение длин связей в методе RHF/3-21G(d) относительно эксперимента¹.

Помимо геометрических параметров линкомицина нами рассчитаны его термодинамические характеристики (табл. 2)

Таблица 2

Термодинамические характеристики линкомицина, рассчитанные в приближениях RHF/3-21G(d) и B3LYP/6-31G(d',p)

Приближение	ΔH_f^{298} , кДж/моль	S_f^{298} , Дж/моль К	ΔG_f^{298} , кДж/моль
RHF/3-21G(d)	-1403.0	740	-1624.8
B3LYP/6-31G(d',p)	-1397.0	790	-1633.0

* - значение найдено методом изодесмических реакций

¹ L. Verdier, G. Bertho, J. Gharbi-Benarous and J. Pierre. Lincomycin and Clindamycin Conformations. A Fragment Shared by Macrolides, Ketolides and Lincosamides Determined from TRNOE Ribosome-Bound Conformations // J. Bioorganic Med. Chem. - 2000 - № 8 - P. 1225-1243

Как и в случае расчета геометрических параметров, оба приближения дают близкие значения термодинамических величин. Очевидно, что метод RHF/3-21G(d) сохраняет свою актуальность при изучении геометрического строения и термодинамических параметров макромолекул.

При проведении конформационного анализа в неэмпирических методах была рассмотрена зависимость полной энергии (E^0) молекулы линкомицина от углов α (C⁴C³C²³N²⁴), β (C²⁵C³⁴C³⁷H³⁸), γ (C³C²³N²⁴C³⁴) (рис.1). Параметры наиболее выгодных конформеров, найденных в ходе конформационного анализа представлены в табл. 3-4.

Таблица 3

Относительная устойчивость конформеров линкомицина, рассчитанная в приближении RHF/3-21G(d) (углы даны в град.)

Конформеры	α	$\Delta\alpha$	β	$\Delta\beta$	γ	$\Delta\gamma$	ΔE^0 , кДж/моль
1a	172.2	106.6	69.2	119.9	-175.8	104.3	30.2
1b	93.7	28.1	89.8	99.3	-153.8	126.3	27.3
1c	76.7	11.1	-177.8	6.9	86.9	7.0	7.7
1d	65.6	0	-170.9	0	79.9	0	0
1e	123.8	58.2	-41.5	129.4	-71.6	151.5	14.3
1f	77.6	12.0	1.0	171.9	85.9	6.0	37.5

Таблица 4

Относительная устойчивость конформеров линкомицина, рассчитанная в приближении B3LYP/6-31G(d',p) (углы даны в град.)

Конформеры	α	$\Delta\alpha$	β	$\Delta\beta$	γ	$\Delta\gamma$	ΔE^0 , кДж/моль
2a	74.3	8.3	-75.7	97.3	90.7	12.9	24.0
2b	81.9	15.9	100.8	86.2	-131.8	150.4	20.9
2c	80.9	14.9	-171.0	2.0	91.1	13.3	1.0
2d	66.0	0	-173.0	0	77.8	0	0

Представленные параметры конформеров (1a-1f) и (2a-2d) показывают, что при небольшом различии по энергии они существенно отличаются по значениям диэдральных углов (α , β , γ). Интересно отметить, что наиболее устойчивые конформеры (2d) и (1d), найденные в приближениях B3LYP/6-31G(d',p) и RHF/3-21G(d) соответственно, мало различаются по своему строению.

Такая возможность значительного изменения взаимного расположения основных структурных фрагментов линкомицина без значительного изменения полной энергии, безусловно, подтверждает высокую конформационную подвижность молекулы, вне зависимости от уровня выбранного приближения.

При изучении комплексообразования с участием «открытоцепных» макромолекул следует принимать во внимание возможность формирования в них полости в результате конформационных переходов доступной для размещения комплексообразователя. В случае непротонированной молекулы линкомицина эта полость может быть сформирована путем соответствующего взаимного расположения пирролидинового и пиранового циклов, а также плоскости, содержащей амидную группу. Степень сформированности полости количественно может быть описана при помощи диэдрального угла θ ($C_3C_{23}C_{34}C_{37}$). Очевидно, что при $\theta = 0^\circ$ должно достигаться наиболее полное образование полости (рис.2). Также нами изучалась возможность образования внутримолекулярной водородной связи в непротонированной молекуле линкомицина, как одного из факторов стабилизирующих ту или иную конформацию.

Расчетные параметры найденной внутримолекулярной водородной связи и значения угла θ представлены в табл 5-6.

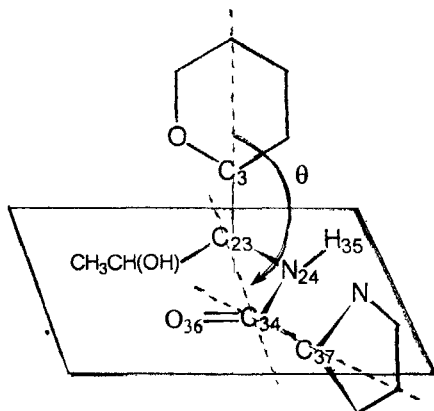


Рис.2. Определение угла θ .

Таблица 5

Значения длин и порядков внутримолекулярных водородных связей в конформерах непротонированной молекулы линкомицина, полученные в различных приближениях

B3LYP/6-31G(d',p)			RHF/3-21G(d)		
Конформеры	R, Å	Порядок связи	Конформеры	R, Å	Порядок связи
2c (O ₃₆ ...H ₃₀)	1.77	0.122	1c (O ₃₆ ...H ₃₀)	1.74	0.113
2d (N ₄₀ ...H ₂₀)	2.04	0.108	1d (N ₄₀ ...H ₂₀)	1.94	0.096
-			1e (O ₃₆ ...H ₂₀)	1.75	0.108
			1f (O ₃₆ ...H ₃₀)	1.72	0.129

Таблица 6

Значения диэдрального угла θ (град.), найденные для наиболее устойчивых конформеров непротонированной молекулы линкомицина в различных приближениях

RHF/3-21G(d)		B3LYP/6-31G(d',p)	
Конформеры	θ	Конформеры	θ
1a	-7.1	2a	43.6
1b	18.0	2b	-90.2
1c	-96.9	2c	-95.8
1d	70.9	2d	-69.4
1e	105.0	-	
1f	-78.7		

Судя по расчетным данным, полученным в методе B3LYP/6-31G(d',p), образование внутримолекулярной водородной связи происходит в наиболее устойчивых конформерах непротонированной молекулы линкомицина (2c, 2d). При этом в конформере 2d водородная связь образуется между атомом азота пирролидинового кольца (N₄₀) и атомом водорода (H₂₀-O₁₉) гидроксильной группы в остатке галактозы. В конформере 2c в образовании внутримолекулярной водородной связи принимают участие атом кислорода (O₃₆) амидной группы и атом водорода (H₃₀-O₂₉) гидроксильной группы в 2-гидроксипропильном радикале. Такое внутримолекулярное взаимодействие приводит к дополнительной стабилизации конформеров 2c и 2d по сравнению с другими конформерами. Так, различие по энергии между ними составляет всего 1 кДж/моль, тогда как максимальное различие по энергии, найденное для пары конформеров 2a и 2d, составляет 24.0 кДж/моль и вполне объясняется отсутствием внутримолекулярной водородной связи в конформере 2a.

Аналогичная картина наблюдается и по данным приближения RHF/3-21G(d). Представленные результаты получены для газовой фазы. Очевидно, что в водных растворах разница по энергии между конформерами может нивелироваться за счет образования водородных связей с растворителем.

Судя по вычисленным значениям угла θ (табл.6) и пространственному строению в ряде конформеров (2d, 2a) происходит образование полости. Полость является наиболее сформированной именно в конформере 2d ($\theta = -69.4^\circ$) где наблюдается «скошенное» взаимное расположение пирролидинового и пиранового циклов, несмотря на большую приближенность пиранового и пирролидинового колец к «заслоненному» расположению в конформере 2a ($\theta = 43.6^\circ$). Кроме этого в конформере 2d в формировании полости принимает участие и водородная связь (N₄₀-H₂₀).

Таким образом, наиболее устойчивые конформеры непротонированной молекулы линкомицина, найденные с использованием различных приближений, имеют достаточно сформированную полость, причем важную роль в ее формировании играет внутримолекулярная водородная связь, при этом пространственное расположение фрагментов в непротонированной молекуле линкомицина представляется достаточно компактным.

На доступность полости для комплексообразования большое влияние будет оказывать ее сечение, в качестве значения сечений полости нами рассматривалось наименьшее расстояние между атомами пирролидинового цикла и галактозного остатков в конформерах, имеющих полость (табл 7).

Таблица 7

Сечение полости между атомами пиранового и пирролидинового циклов, ограничивающих внутримолекулярную полость

RHF/3-21G(d)		B3LYP/6-31G(d',p)	
Конформеры	R, Å	Конформеры	R, Å
1b (O ₁₉ -H ₅₁)	2.45	2a (O ₁₉ -H ₅₁)	1.76
1c (O ₂ -H ₄₆)	2.71	2c (O ₂ -H ₄₆)	2.04
1d (N ₄₀ -H ₂₀)	1.94	2d (N ₄₀ -H ₂₀)	2.79
1f (H ₂₀ -H ₄₄)	2.56	-	-

По данным, полученным из расчетов геометрических параметров непротонированной молекулы линкомицина в приближении B3LYP/6-31G(d',p), наибольшее значение сечения составляет 2.79 Å, (2d). Указанное значение мало

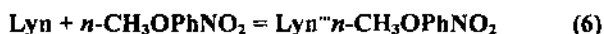
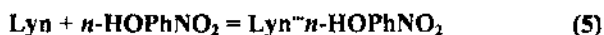
отличается от ван-дер-ваальсового диаметра атома углерода (3.3 Å), поэтому вхождение органических молекул в полость представляется маловероятным.

Таким образом, непротонированная молекула линкомицина, несмотря на высокую конформационную подвижность, должна быть склонна к образованию комплексов посредством водородных связей в связи недостаточностью размеров полости.

2. Комплексообразование непротонированной молекулы линкомицина с паразамещенными нитробензолами в газовой фазе

Известно, что одним из перспективных способов модификации лекарственных препаратов, с целью увеличения их активности и уменьшения токсичности, является комплексообразование с органическими молекулами. Очевидно, что в случае непротонированной молекулы линкомицина, изменение конформационного строения, оказывающего большое влияние на связывание с 50S фрагментом бактериальной рибосомы, также может быть осуществлено за счет комплексообразования.

С целью рассмотрения применимости квантово-химических методов для изучения комплексообразования с участием макромолекул, а также для оценки влияния комплексообразования на конформационное строение непротонированной молекулы линкомицина нами моделировалось в газовой фазе взаимодействие непротонированной молекулы линкомицина с *para*-нитроанилином (1), *para*-нитрофенолом (2) и *para*-метоксинитробензолом (3). Расчеты проводились с использованием приближения RHF/3-21G(d).



При моделировании указанных комплексов помимо комплексообразования за счет водородных связей, нами рассматривалось комплексообразование по типу «гость-хозяин». При этом мы допускали, что, несмотря на недостаточный размер полости, в ходе комплексообразования непротонированная молекула линкомицина может претерпевать ещё большие искажения геометрии, которые будут компенсироваться слабыми

взаимодействиями, которые могут сделать выгодным комплекс «гость-хозяин». Изучаемые комплексы представляют ещё более сложный объект, чем сама непротонированная молекула линкомицина. Поэтому, для ускорения расчетов и процедур оптимизации, нами было смоделировано несколько «пробных» или исходных комплексов, ряд которых описывал гипотетический комплекс, образованный по типу «гость-хозяин». Расчетные параметры внутримолекулярной и межмолекулярной водородных связей и значения термодинамических характеристик реакций комплексообразования непротонированной молекулы линкомицина с паразамещенными нитробензолами представлены в табл.8-9.

Таблица 8

Значения длин и порядков внутримолекулярных и межмолекулярных водородных связей в комплексах непротонированной молекулы линкомицина с паразамещенными нитробензолами, полученные в приближении RHF/3-21G(d)

Комплекс	Межмолекулярная водородная связь			Внутримолекулярная водородная связь		
	Связь	R, Å	Порядок связи	Связь	R, Å	Порядок связи
4	O ₁₆ ...H(1)	1.85	0.11	N ₄₀ ...H ₂₀	1.91	0.10
				O ₃₆ ...H ₃₀	1.78	0.10
5	O ₁₆ ...H(2)	1.86	0.10	N ₄₀ ...H ₂₀	1.90	0.11
	H ₁₄ ...O(2)	1.58	0.16	O ₃₆ ...H ₃₀	1.78	0.10
				O ₁₉ ...H ₁₇	1.93	0.08
6	H ₁₄ ...O(3)	1.84	0.08	N ₄₀ ...H ₂₀	1.94	0.10
				O ₃₆ ...H ₃₀	1.78	0.10

Таблица 9

Экспериментальные и расчетные термодинамические параметры реакций комплексообразования непротонированной молекулы линкомицина с паразамещенными нитробензолами, полученные в приближении RHF/3-21G(d)

Комплекс	RHF/3-21G(d)			Экспериментальные данные ²		
	ΔG_r^{298} , кДж/моль	ΔH_r^{298} , кДж/моль	ΔS_r^{298} , Дж/моль·К	ΔG^{oa} , кДж/моль	ΔH^{oa} , кДж/моль	ΔS^{oa} , Дж/моль·К
4	-3.9	-47.7	-43	-16,9	2,71±0,82	65,7±5,8
5	-35.3	-81.6	-46	-15,6	15,7±1,6	105,0±8,0
6	-6.4	-49.0	-42	-18,2	4,52±0,51	76,2±6,2

a - растворитель 10% C₂H₅OH и pH=2.05

² В.Н. Гусаков, В.Н. Майстренко, Р.Р. Сафиуллин. Термодинамика образования молекулярных комплексов ароматических нитропроизводных с линкомицином и β-глицерризиновой кислотой // ЖОХ - 2001 - Т 71 - № 8 - С 1382-1386

Судя по представленным данным, комплексообразование непротонированной молекулы линкомицина с указанными паразамещенными нитробензолами осуществляется за счет образования одной межмолекулярной водородной связи в случае комплексов (4) и (6) или же двух межмолекулярных водородных связей в случае комплекса (5) (табл. 7). В результате комплексообразования в непротонированной молекуле линкомицина наблюдается существенные изменения геометрического строения, что отражается образованием дополнительных внутримолекулярных водородных связей.

Термодинамические параметры комплексов показывают, что комплекс непротонированной молекулы линкомицина с соединением (2) является наиболее устойчивым (-81.6 кДж/моль). С учетом энтальпии комплексообразования и числа вновь образованных водородных связей становится возможным рассчитать энергию водородной связи. Очевидно, что энтальпию комплексообразования следует рассматривать, как энергию вновь образованных водородных связей умноженное на их количество. Несложный расчет показывает, что во всех комплексах энергия водородной связи находится в пределах 20.5-24.5 кДж/моль, что совпадает с известными экспериментальными значениями энергии водородной связи (табл. 10).

Таблица 10

Расчетные значения энергий водородных связей в комплексах, образованных между линкомицином и паразамещенными нитробензолами

Комплекс	Количество дополнительно-образованных водородных связей	Энергия одной водородной связи, кДж/моль
4	2	23.9
5	2	20.4
6	4	24.5

3. Исследование конформационной подвижности протонированной молекулы линкомицина неэмпирическими методами

С целью приближения рассматриваемой модели к экспериментальным условиям нами было учтено протонирование молекулы линкомицина. Кроме

того, протонирование линкомицина может существенно сказаться на конформационной подвижности и способности к формированию полости.

Очевидно, в кислой среде протонирование линкомицина возможно как по атомам азота пирролидинового кольца и амидной группы, так и по атомам кислорода гидроксигрупп пиранозидного кольца и амидной группы. Поэтому предварительно нами в приближении B3LYP/6-31G(d',p) была рассмотрена региоселективность протонирования молекулы линкомицина (табл.11).

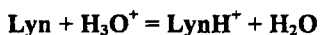


Таблица 11

Расчетные значения энтальпии реакции возможных карбокатионов в приближении B3LYP/6-31G(d',p) в газовой фазе.

Соединение	$\Delta_r H^0$, кДж/моль
$\text{LynH}^+(\text{H}^+-\text{N}^{40})$ (1)	-300.15
$\text{LynH}^+(\text{H}^+-\text{O}^{36})$ (2)	-274.02
$\text{LynH}^+(\text{H}^+-\text{O}^{13})$ (3)	-144.02
$\text{LynH}^+(\text{H}^+-\text{O}^{16})$ (4)	-147.47
$\text{LynH}^+(\text{H}^+-\text{N}^{24})$ (5)	-211.81

Судя по расчетным данным, наиболее выгодным является протонирование по атому азота пирролидинового цикла, что исключает возможность его участия в образовании внутримолекулярной водородной связи. Протонирование по гидроксильным или по амидной группам оказывается менее выгодным. Поэтому при последующем конформационном анализе нами рассматривалась молекула линкомицина, протонированная по атому азота пирролидинового цикла.

Таблица 12

Средняя абсолютная ошибка (САО) расчета геометрических параметров протонированной молекулы линкомицина в неэмпирических приближениях относительно РСА

Метод	RHF/3-21G(d)	B3LYP/6-31G(d)
Длина связи, Å	0.015 (1.0%)	0.017 (1.1%)
Валентный угол, °	1.69 (1.5%)	1.36 (1.2%)

Изменение геометрических параметров непротонированной молекулы линкомицина в результате протонирования рассмотрено путем сравнения данных расчетов геометрии непротонированной и протонированной молекул линкомицина, полученных в приближении B3LYP/6-31G(d',p). САО длин

связей и валентных углов, найденные для протонированной молекулы линкомицина относительно непротонированной молекулы, составляют 0.006 Å и 1.5° соответственно. Таким образом, протонирование молекулы линкомицина не оказывает существенного влияния на ее геометрические параметры (длину связи и валентные углы). При этом, как и в случае непротонированной молекулы линкомицина, неэмпирическое приближение RHF/3-21G(d) с достаточной точностью воспроизводит результаты расчетов геометрии протонированной молекулы линкомицина. САО расчета длин связей, валентных углов и диэдральных углов для RHF/3-21G(d) относительно B3LYP/6-31G(d',p) составляет 0.011 Å, 0.9° и 2.2° соответственно. Данные о влиянии протонирования на конформационную подвижность представлены в табл. 13-14.

Таблица 13

Относительная устойчивость конформеров протонированной молекулы линкомицина, рассчитанная в приближении RHF/3-21G(d) (углы даны в град.)

Конформер	α	$\Delta\alpha$	β	$\Delta\beta$	γ	$\Delta\gamma$	ΔE^0 , кДж/моль
3a	75.6	7.1	-69.8	99.6	-106.8	0.1	9.8
3b	170.6	87.9	-76.2	106.0	-96.7	10.0	32.7
3c	84.6	1.9	-23.0	52.8	-142.9	36.2	20.5
3d	82.7	0	29.8	0	-106.7	0	0
3e	83.2	0.5	146.9	117.1	91.8	161.5	20.3
3f	127.8	45.1	-57.3	87.1	-68.5	38.2	23.5

Таблица 14

Относительная устойчивость конформеров протонированной молекулы линкомицина, рассчитанная в приближении B3LYP/6-31G(d',p) (углы даны в град.)

Конформер	α	$\Delta\alpha$	β	$\Delta\beta$	γ	$\Delta\gamma$	ΔE^0 , кДж/моль
4a	75.7	2.9	-16.1	35.8	97.6	157.7	21.6
4b	81.6	3.0	161.5	141.8	88.1	167.2	17.9
4c	85.6	7.0	-25.8	45.5	-138.3	33.6	3.6
4d	78.6	0	19.7	0	-104.7	0	0
4e	127.4	48.8	-60.1	79.8	-71.3	33.4	7.8

Судя по расчетным данным, для протонированной молекулы линкомицина, существует ряд достаточно устойчивых конформеров, которые достаточно сильно отличаются диэдральными углами (α , β , γ). И в

протонированной молекуле линкомицина наиболее устойчивые конформеры (4d) и (3d), найденные в приближениях B3LYP/6-31G(d',p) и RHF/3-21G(d) соответственно, мало различаются по своему строению.

Таким образом, протонирование молекулы линкомицина не сказывается на ее конформационной подвижности, однако несколько изменяет взаимное расположение основных структурных фрагментов, о чем свидетельствует отличие в значениях диэдральных углов (α , β , γ), которое составляет 12.6°, 167.3° и 177.5° соответственно в приближении B3LYP/6-31G(d',p). Это происходит за счет того, что в протонированной молекуле линкомицина образуются внутримолекулярные водородные связи, отличные от непротонированной молекулы линкомицина (связь O₁₉...H₆₂ вместо связи N₄₀...H₂₀).

Как и в случае непротонированной молекулы линкомицина, формирование полости, образованной пиранозидным и пирролидиновым циклами и плоскостью, содержащей амидную группу, оценивалась по значениям угла θ (рис 2) Также была рассмотрена возможность образования внутримолекулярной водородной связи в различных конформерах. Расчетные параметры найденной внутримолекулярной водородной связи и значения угла θ и представлены в табл. 15-16.

Таблица 15

Значения длин и порядков внутримолекулярных водородных связей в конформерах протонированной молекулы линкомицина, полученные в различных приближениях

RHF/3-21G(d)			B3LYP/6-31G(d',p)		
Конформер	R, Å	Порядок связи	Конформер	R, Å	Порядок связи
3a (O ₃₆ ...H ₆₂)	1.76	0.139	4a (O ₃₆ ...H ₆₂)	1.78	0.149
3b (O ₃₆ ...H ₆₂)	1.75	0.146	4b (O ₃₆ ...H ₃₀)	1.86	0.089
3c (O ₃₆ ...H ₆₂)	1.75	0.140	4c (O ₃₆ ...H ₆₂)	1.72	0.172
3d (O ₁₉ ...H ₆₂)	1.64	0.179	4d (O ₁₉ ...H ₆₂)	1.77	0.144
3e (O ₂ ...H ₆₂)	1.79	0.146	4e (O ₃₆ ...H ₆₂)	1.76	0.156
3f (O ₃₆ ...H ₆₂)	1.79	0.124		-	

Таблица 16

Значения диэдральных углов θ и ϕ (град.), найденные для наиболее устойчивых конформеров протонированной молекулы линкомицина в различных приближениях

RHF/3-21G(d)		B3LYP/6-31G(d',p)	
Конформер	θ	Конформер	θ
3a	46.0	4a	-73.7
3b	83.0	4b	-54.9
3c	-133.4	4c	-131.1
3d	51.0	4d	56.2
3e	-52.5		
3f	93.5		

Таким образом, возможность образования полости сохраняется и в случае протонированной молекулы линкомицина. Однако сечение полости оказывается даже меньше, чем в непротонированной молекуле линкомицина, о чем свидетельствуют данные табл. 17.

Таблица 17

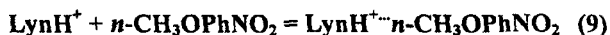
Сечение полости между атомами пиранового и пироллидинового колец, ограничивающих внутримолекулярную полость в протонированной молекуле линкомицина

RHF/3-21G(d)		B3LYP/6-31G(d',p)	
Конформер	R, Å	Конформер	R, Å
3c (O ₁₉ -H ₄₄)	2.18	4a (H ₂₀ -H ₄₄)	2.62
3d (O ₁₉ -H ₆₂)	1.64	4b (O ₁₉ -H ₅₁)	2.51
3e (O ₁₉ -H ₅₁)	2.37	4c (O ₁₉ -H ₄₄)	2.30
3f (O ₃₆ -H ₂₀)	1.86	4d (O ₁₉ -H ₆₂)	1.77

Из полученных данных следует, что в наиболее устойчивом конформере 4d сечение полости составляет уже 1,77 Å вместо 2,79 Å, а полость наибольшего размера 2,62 Å наблюдается в менее устойчивом конформере 4a. Протонирование молекулы линкомицина приводит к уменьшению размера полости на 1,02 Å по сравнению с непротонированной молекулой линкомицина.

4. Комплексообразование протонированной молекулы линкомицина с паразамещенными нитробензолами

При моделировании комплексообразования с участием протонированной молекулы линкомицина, мы также допускали возможность образования комплексов по типу «гость-хозяин» из тех соображений, что и в случае комплексообразования с участием непротонированной молекулы линкомицина. Нами рассматривались следующие реакции комплексообразования.



Расчетные параметры межмолекулярных водородных связей и значения термодинамических характеристик реакций комплексообразования протонированной молекулы линкомицина с паразамещенными нитробензолами представлены в табл.18.

Таблица 18

Значения длин и порядков межмолекулярных водородных связей и термодинамические параметры комплексообразования протонированной молекулы линкомицина с паразамещенными нитробензолами, полученные в приближении RHF/3-21G(d)

Комплекс	Межмолекулярная водородная связь			ΔG_r^{298} , кДж/моль	ΔH_r^{298} , кДж/моль	ΔS_r^{298} , Дж/моль·К
	Связь	R, Å	Порядок связи			
7	H ₆₂ ...N(1)	2.021	0.09	11.5	-24.3	-36
8	H ₆₂ ...O(2)	2.095	0.07	8.5	-28.6	-46
9	H ₆₂ ...O(3)	1.668	0.17	6.7	-39.8	-37

Представленные данные показывают, что квантово-химические методы хорошо описывая геометрическое строение молекулы линкомицина, её конформационных особенностей, а также изменение в конформационном строении весьма посредственно воспроизводят термохимические параметры реакций комплексообразования. Одной из причин объясняющих такое посредственное воспроизведение термохимических параметров является проведение расчетов в газовой фазе без влияния учета растворителя.

В этой связи нами было рассмотрено комплексообразование протонированной молекулы линкомицина с *para*-нитроанилином с учетом растворителя методом «супермолекулы». Расчетами в приближении RHF/3-21G(d) показано, что в случае гидратной оболочки из шести молекул энтальпия образования комплекса *para*-нитроанилина с протонированной молекулой линкомицина составляет 7.3 кДж/моль и находится в удовлетворительном соответствии с экспериментальным значением (2.7 ± 0.8 кДж/моль). Исследование комплекса с большим количеством молекул воды на данном этапе не представляется возможным.

Также учет растворителя проводился с использованием континуальной модели COSMO. В этом случае энтальпия комплексообразования в водной среде составляет 0.5 кДж/моль. Несмотря на лучший результат, который дает модель COSMO, мы считаем её неподходящей, ввиду того, что она не учитывает специфическую сольватацию, играющую важную роль в нашем случае.

Анализ строения комплексов показывает, что комплексообразование приводит к значительным изменениям расположения основных структурных фрагментов молекулы линкомицина в пространстве (рис.3-4). В газовой фазе протонированная и непротонированная молекулы линкомицина представляются как достаточно компактные структуры за счет формирования полости, образованной пиранозидным и пирролидиновым циклами, и стабилизированной внутримолекулярной водородной связью. Комплексообразование приводит к значительному удалению пиранозидного и пирролидинового циклов друг от друга, при этом молекула линкомицина теряет компактность. Такое пространственное расположение основных структурных фрагментов хорошо совпадает с данными PCA и экспериментальными сведениями по конформационному строению линкомицина в растворе.

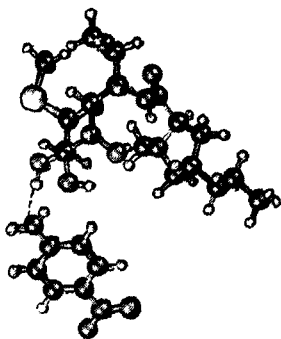


Рис.3. Структура комплекса 4.

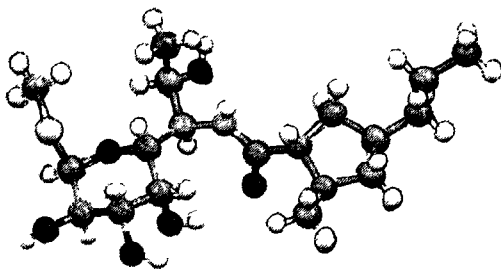


Рис. 4. Структура линкомицина в кристаллическом состоянии (по данным PCA [(Lyn)H⁺]Cl·1H₂O).

Выводы

1. Расчетами в газовой фазе в эмпирических приближениях RHF/3-21G(d) и B3LYP/6-31G(d',p) установлено, что непротонированная и протонированная молекулы линкомицина обладают высокой конформационной подвижностью и способны к формированию полости, ограниченной пиранозидным и пирролидиновыми циклами, а также плоскостью, содержащей амидную группу. Показано, что конформеры, содержащие полость, являются наиболее выгодными, а их дополнительная стабилизация осуществляется за счет внутримолекулярной водородной связи.
2. Показано, что непротонированная и протонированная молекулы линкомицина образуют комплексы с паразамещенными нитробензолами за счет водородных связей и не склонны к образованию комплексов по типу «гость-хозяин». Расчетные значения энергий водородных связей, найденных в комплексах, находятся в хорошем соответствии с известными экспериментальными данными.
3. В результате комплексообразования полость в молекуле линкомицина не формируется, так как пиранозидный и пирролидиновый циклы значительно удалены друг от друга. Такое пространственное расположение основных структурных фрагментов хорошо совпадает с данными PCA и

экспериментальными данными по конформационному строению линкомицина в растворе.

4. Показано, что для корректного описания термохимических параметров комплексообразования необходим учет растворителя. В случае использования метода «супермолекулы» энтальпия образования комплекса *пара*-нитроанилина с протонированной молекулой линкомицина в водной среде составляет 7.3 кДж/моль. Полученный результат находится в удовлетворительном соответствии с экспериментальным значением, найденным как 2.7 ± 0.8 кДж/моль.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов, Т.Я. Гадомский. Квантово-химическое исследование геометрического строения линкомицина // Вестник Башкирского университета. - 2004. - №4 - С.20-22.
2. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, Р.Ф. Талипов, И.С. Шепелевич. Влияние особенностей строения протонированной молекулы линкомицина на механизм ее комплексообразования с органическими соединениями // Журнал структурной химии. - 2005. - Т.46, №6. - С 1025-1030.
3. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов. Квантово-химическое исследование особенностей комплексообразования линкомицина с паразамещенными нитробензолами в газовой фазе // Башкирский химический журнал. - 2005 - Т 12, №4. - С.15-17.
4. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов. Квантово-химическое исследование геометрического строения линкомицина // Сб. материалов II Всероссийской научной Internet-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем». - г. Уфа: УГНТУ, 15 - 30 декабря 2003 г. - С. 46.
5. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов. Квантово-химическое исследование геометрического строения линкомицина полуэмпирическими и неэмпирическими методами // Сб. материалов XLII Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». - г. Новосибирск. изд. Химия Новосиб. гос. ун-т, 2004. - С. 147-148.

6. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов. Квантово-химическое исследование особенностей протонирования молекулы линкомицина // Сб. материалов XVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». - г.Уфа, 12-14 октября 2004 г. - Т.1. - С.82-83.
7. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов. Квантово-химическое исследование особенностей геометрического строения линкомицина // Сб. материалов Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2004». - г. Москва, 12-15 апреля 2004 г. - секция химия, Т.2. - С.158.
8. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов. Конформационный анализ протонированной и непротонированной молекулы линкомицина // Сб. научных статей международной научно-технической конференции. - г. Уфа, 23-24 ноября 2004 г. - С.164-166.
9. А.С. Хамидуллина. Конформационный анализ протонированной молекулы линкомицина // Сб. материалов XLIII Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс»: ». -г. Новосибирск: изд. Химия Новосиб. гос. ун-т., 2005. - С. 146-147
10. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, И.С. Шепелевич, Р.Ф. Талипов. Влияние особенностей строения протонированной молекулы линкомицина на механизм его комплексообразования с органическими соединениями // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. - г Казань, 22-26 июня 2005 г. - С.159.
11. А.С. Хамидуллина, И.В. Вакулин, Р.Ф. Талипов. Квантово-химическое моделирование участия линкомицина в комплексообразовании с органическими соединениями по типу «гость-хозяин» // Тезисы докладов Четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования». - г. Санкт-Петербург, 27-30 июня, 2005 г. - С.384-385.

Автор выражает признательность разработчикам использованной при расчетах программы job к.х.н. И.В. Вакулину и М.Р. Талипову.

Хамидуллина Альбина Салимьяновна

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ
ЛИНКОМИЦИНА С ПАРАЗАМЕЩЕННЫМИ
НИТРОБЕНЗОЛАМИ**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

*Лицензия на издательскую деятельность
ЛР № 021319 от 05.01.99 г.*

Подписано в печать 15.12.2005 г. Бумага офсетная. Формат 60x84/16.
Гарнитура Times. Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. 1,38.
Уч.-изд. л. 1,22. Тираж 110 экз. Заказ 931.

*Редакционно-издательский центр
Башкирского государственного университета
450074, РБ, г.Уфа, ул.Фрунзе, 32.*

*Отпечатано на множительном участке
Башкирского государственного университета
450074, РБ, г.Уфа, ул.Фрунзе, 32.*

3

№ 26225

РНБ Русский фонд

2006-4

30296

1049