

Конформаційний аналіз молекули метисазону: результати напівемпіричних квантовохімічних розрахунків

А. Л. Потягайло, О. І. Болсунова, Л. А. Заїка, А. І. Потопальський, Д. М. Говорун

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

Напівемпіричним квантовохімічним методом AM1 вперше проаналізовано гіперповерхню потенціальної енергії молекули метисазону. Встановлено, що вона має один глобальний і сім локальних мінімумів, яким відповідають чотири планарні конформації (одна з них є основною) і дві пари суттєво непланарних дзеркально-симетричних конформацій. Конформації знаходяться в діапазоні відносних енергій $\theta \div 14,7$ ккал/моль і є сильно полярними структурами. Найбільші дипольні моменти мають основна (6,8 D) та енергетично найнестабільніша (8,5 D) конформації. Напівемпіричним квантовохімічним методом MNDO/H вперше знайдено, що основна конформація стабілізується щонайменше двома внутрішньомолекулярними водневими зв'язками NH...O=C і NH...N з енергією, близькою до 2,5 ккал/моль кожний. Коливальний спектр молекули метисазону містить чотири низькі фундаментальні частоти — 39, 46, 69 і 81 см^{-1} : це свідчить про її структурну м'якість.

Вступ. Метил-ізатин- β -тіосемікарбазон або метисазон (марборан) — сполука, що має широку противірусну дію і може застосовуватися, зокрема, при захворюваннях на віспу [1]. Зазвичай вона проявляє високу токсичність [2]. Незважаючи на це, Потопальським та співавт. на основі метисазону розроблено малотоксичний противірусний, протипухлинний препарат ізатизон [4].

У той же час через непересічну біологічну значущість метисазону відомості про особливості його геометричної будови залишаються вкрай обмеженими. Так, зокрема, до цього часу не з'явилися роботи, які були б присвячені його конформаційному аналізу. Ця праця ставить за мету ліквідувати існуючі прогалини і дослідити конформаційні можливості молекули метисазону у вільному стані та виявити основні структурні чинники, які їх детермінують.

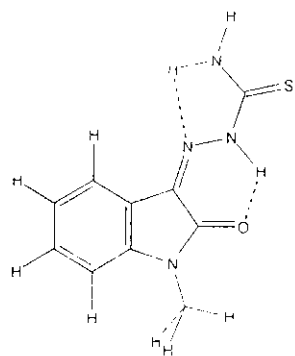
Матеріали і методи. Для цього ми скористалися напівемпіричними квантовохімічними методами

AM1 і MNDO/H, які добре себе зарекомендували для подібного кола задач і об'єктів [4, 5]. Методом AM1 у режимі оптимізації всіх структурних параметрів досліджували мінімуми гіперповерхні потенціальної енергії (ГППЕ) молекули, що відповідають її конформаціям, а методом MNDO/H вивчали наявність внутрішньомолекулярних водневих (H) зв'язків як стабілізуючих конформаційних чинників.

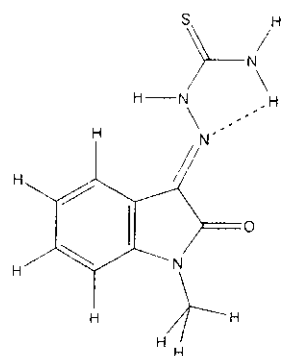
Коливальні спектри розраховували в гармонійному наближенні методом AM1.

Результати і обговорення. Вперше встановлено, що ГППЕ молекули метисазону має вісім мінімумів — один глобальний і сім локальних. Їм відповідають чотири планарні конформації (одна з яких є основною) і дві пари суттєво непланарних дзеркально-симетричних конформацій (рисунок). Конформації лежать у діапазоні відносних енергій $\theta \div 14,7$ ккал/моль і є сильно полярними структурами (рисунок). Найполярнішими з-поміж них є основна I (6,8 D) та енергетично найнестабільніша (8,5 D) конформація VIII.

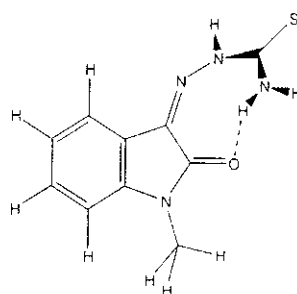
Вперше знайдено шляхи та встановлено енер-



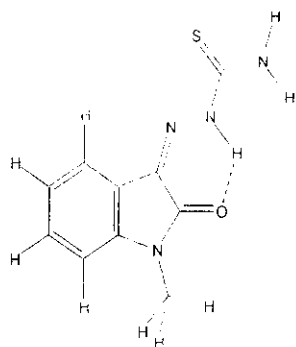
I
 $\Delta E = 0$
 $d = 6,8$



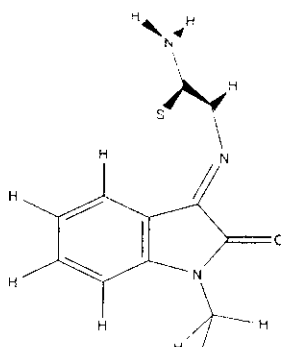
II
 $\Delta E = 2,9$
 $d = 4,2$



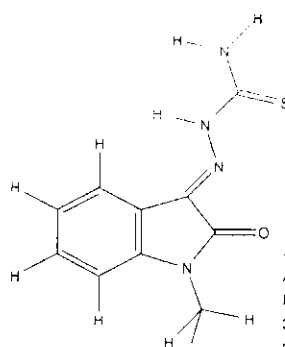
III, IV
 $\Delta E = 5,7$
 $d = 7,5$



V
 $\Delta E = 7,4$
 $d = 4,7$



VI, VII
 $\Delta E = 14,2$
 $d = 4,5$



VIII
 $\Delta E = 14,7$
 $d = 8,5$

Конформації молекули метисазону за даними налівемпіричного квантовохімічного методу AM1. Пунктирними лініями зображено внутрішньомолекулярні Н-зв'язки. Для дзеркально-симетричних пар III, IV і VI, VII подано лише одну конформацію. Позначення: ΔE — відносна енергія, ккал/моль; d — дипольний момент, D

гетику утворення високоенергетичних конформацій з основної. Так, конформація II утворюється з основної конформації I поворотом тіосемікарбозильної групи на 180° навколо скзоциклічного зв'язку C=N. Це взаємоперетворення характеризується дуже високим бар'єром (близько 47 ккал/моль), оскільки повертання відбувається навколо подвійного зв'язку. З відносно великим енергетичним бар'єром проходять також процеси рацемізації, тобто взаємоперетворення пар дзеркально-симетричних конформерів III і IV, а також VI і VII — 3,4 і 7,2 ккал/моль відповідно. Значні енергетичні бар'єри в цьому випадку пов'язані з помітними стеричними ускладненнями у планарній конфігурації, що є перехідним станом рацемізації, яка здійснюється за площинно-інверсним механізмом. Конформаційні переходи I→V і II→VIII, які відбуваються шляхом повороту фрагмента -SNH₂ навколо ординарного зв'язку C_s-N на кут 180° , мають бар'єри 7,8 і 8,7 ккал/моль відповідно. Енергетичні бар'єри близько 8 і 2,6 ккал/моль відповідають

конформаційним переходам I→V і VI, VII→VIII, які відбуваються за рахунок повороту тіосемікарбозильної групи на кут $< 180^\circ$ навколо ординарного зв'язку N-N. Невеликим енергетичним бар'єром ($\sim 0,6$ ккал/моль) характеризується внутрішнє обертання метильної групи навколо ординарного зв'язку C-N.

Характерною особливістю основної конформації I є те, що вона, на відміну від усіх інших, стабілізується двома внутрішньомолекулярними Н-зв'язками NH...O і NH...N з енергією 2,4 і 2,7 ккал/моль відповідно. Енергетично найнестабільніша конформація VIII зовсім не має внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, а дестабілізуючі фактори, зокрема, відштовхування вільних електронних пар сусідніх атомів сірки, азоту і кисню представлені в ній найповніше. Саме цими обставинами і пояснюється її найвища відносна енергія (14,7 ккал/моль).

Насамкінець звернемо увагу на одну, структурно-динамічну особливість молекули метисазо-

ну — її структурну м'якість: про це свідчить наявність чотирьох низьких частот фундаментальних коливань — 39, 46, 69 і 81 cm^{-1} у її коливальному спектрі. Очевидно, структурна м'якість поряд з конформаційними можливостями, а також здатність вступати у міжмолекулярні Н-зв'язки лежать в основі біологічної активності метисазону. Можна припустити, що саме наявність специфічного розчинника у складі ізатизону — ДМСО та поліетиленгліколю переводить молекулу з енергетично найвигіднішої конформації у високоенергетичну «робочу», тобто біологічно активну.

Автори планують найближчим часом у продовження цього дослідження провести неемпіричний квантовохімічний конформаційний аналіз молекули метисазону.

A. L. Potyaylo, O. I. Bolsunova, L. A. Zayika, A. I. Potopalsky, D. M. Hovorun

Conformational analysis of metisazone molecule: semi-empirical quantum chemical data

Summary

The potential energy hypersurface of metisazone, which is an antiviral preparation of a wide spectrum antiviral action has been first analyzed by semi-empirical quantum chemical method AM1. The hypersurface was shown to have one global and seven local minima corresponding to four planar conformations (one of which being a main conformation) and two pairs of substantially non-planar mirror-symmetrical conformations. All these conformations fall within the 0–14.7 kcal/mole range of relative energy and are highly polar structures. The highest dipole moments correspond to the basic conformation (6.8 D) and the most unstable conformation (8.5 D). It has been first established by semi-empirical quantum chemical method MNDO/H that the main conformation is stabilized by at least two intramolecular H-bonds NH...O=C and NH...N, each of them with the energy of 2.5 kcal/mole. Vibrational spectrum of metisazone contains four low fundamental frequencies (39, 46, 69 and 81 cm^{-1}), which evidences its structural nonrigidity.

A. L. Potyaylo, O. I. Bolsunova, L. A. Zayika, A. I. Potopalsky, D. M. Hovorun

Conformational analysis of metisazone molecule: results of semi-empirical quantum chemical calculations

Резюме

Полуемпіричним квантовохімічним методом AM1 вперше проаналізована гіперповерхня потенціальної енергії молекули метисазону — соединения с широким спектром противовирусного действия. Установлено, що вона має один глобальний і семь локальних мінімумів, котрим відповідають чотири планарні конформації (одна з них являється основною) і дві пари суттєво непланарних зеркально-симетричних конформацій. Конформації знаходяться в діапазоні відносительних енергій 0–14,7 ккал/моль і являються сильно полярними структурами. Найбільші дипольні моменти мають основна (6,8 D) і енергетично найменше стабільна (8,5 D) конформації. Полуемпіричним квантовохімічним методом MNDO/H вперше виявлено, що основна конформація стабілізується по меншій мірі двома внутримолекулярними водородними зв'язками NH...O=C і NH...N з енергією около 2,5 ккал/моль кожна. Колебательний спектр молекули метисазону содержит четыре низкие фундаментальные частоты — 39, 46, 69 и 81 cm^{-1} , что свидетельствует о ее структурной мягкости.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Thompson R. J. Chemoprophylaxis and chemotherapy of viral disease // Adv. Chemother.—1964.—1.—P. 85—88.
2. Rao R. A., McFadden J. A., Kamalaksi K. An isothiazole thiosemicarbazone in the treatment of variola major in man. A controlled clinical trial and laboratory investigations // Lancet.—1966.—1, N 7466.—P. 1068—1072.
3. Потопальский А. И., Лозюк Л. В., Миролюбова А. Н., Бесарабов Б. Ф. Противовирусный, противоопухолевый и антилейкозный препарат изатизон.—Киев: Наук. думка, 1991.—192 с.
4. Говорун Д. М. Фізико-хімічні механізми біомолекулярного впізнавання: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук.—Київ: ІМБіГ НАН України, 1999.—34 с.
5. 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 573.3

Надійшла до редакції 28.12.02