

# МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ НАСЫЩЕННЫХ 1,3-ГЕТЕРОЦИКЛОВ В ПРИСУТСТВИИ МОЛЕКУЛЫ ГЕКСАПЕПТИДА

Курамшина А.Е., Бочкор С.А., Кузнецов В.В.

Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа

Результаты исследования маршрутов конформационной изомеризации 1,3-диоксана и тетрагидро-1,3-оксазина в присутствии молекулы гексапептида с помощью расчетного метода AM1 свидетельствуют о заметном влиянии биомолекулы на конформационную изомеризацию, проявляющемся в снижении различий в энергии между конформерами кресла и 1,4-твист-, а также в стабилизации отдельных форм, соответствующих локальным максимумам на поверхности потенциальной энергии молекул исследованных 1,3-гетероциклов.

## Введение

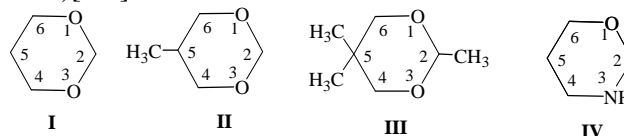
Интерес к кислород- и азотсодержащим гетероаналогам циклогексана обусловлен все более возрастающим значением этих соединений в тонком органическом синтезе (получение энантиомерных спиртов и полиенов, аминспиртов, эффективных катализаторов), а также комплексом практически полезных свойств (биологически активные вещества, ингибиторы коррозии, компоненты полимерных и горюче-смазочных материалов [1,2]) и особенностями строения (электронные и стерические внутримолекулярные взаимодействия). В частности, замещенные 1,3-диоксаны и тетрагидро-1,3-оксазины используются в качестве гербицидов, стимуляторов роста, инсектицидов, репеллентов, зооцидов, фунгицидов и бактерицидов. Наличие антимикробной и противовоспалительной активности позволяет применять их в косметических препаратах и медицине. Последняя область представляет особый интерес из-за разнообразия обнаруженных фармакологических свойств: нейролептических, антигистаминных и спазмолитических, расширяющих коронарные сосуды, гипогликемических, анестезирующих и антихолинергических. Обсуждаемые соединения оказывают также анальгетическое, бронхорасширяющее и противовоспалительное, антиконвульсивное и противоопухолевое, противозачаточное действия, могут использоваться также для лечения сердечной недостаточности, гипертонии, ожирения, при грибных отравлениях [1].

Однако надежное конформационное отнесение молекул рассматриваемых соединений, невзирая на большое число публикаций, в ряде случаев остается проблематичным, а порой и вовсе невозможным из-за неоднозначного понимания результатов эксперимента и противоречивых концепций, описывающих их конформационную динамику. Совершенно не исследовано и влияние на конформационные свойства обсуждаемых гетероциклов достаточно большой биомолекулы

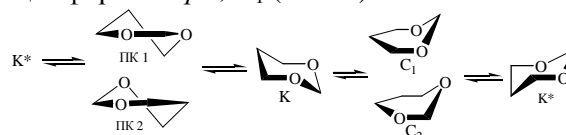
в системе "биологически активный субстрат - рецептор". Между тем знание основных принципов построения поверхности потенциальной энергии таких систем может объективно помочь в понимании тонких особенностей механизма действия лекарственных препаратов на их основе. В этой связи выявление основных закономерностей конформационной динамики 1,3-диоксанов и тетрагидро-1,3-оксазинов, а также моделирование взаимодействия молекул этих веществ с рецепторами остается очень важной и актуальной проблемой.

## 1. Моделирование поверхности потенциальной энергии изолированных молекул 1,3-диоксанов и тетрагидро-1,3-оксазинов

Нами с помощью эмпирического (ММ+), а также полумэмпирических и неэмпирических методов в рамках программного обеспечения HyperChem [3] исследована поверхность потенциальной энергии (ППЭ) молекул 1,3-диоксанов (**I-III**) и тетрагидро-1,3-оксазина (**IV**). Известно, что главному минимуму на ППЭ 1,3-диоксанов и тетрагидро-1,3-оксазинов отвечает конформер *кресла*, К (в случае соединения **II** – с преимущественно аксиальной ориентацией N-H протона, NHa)[4-7].



Методом ММ+ при использовании в качестве реакционной координаты отдельных внутрциклических торсионных углов показано, что при расчете изолированной молекулы 1,3-диоксана **I** в вакууме наиболее оптимальный маршрут инверсии цикла этого соединения:  $K \leftrightarrow K^*$  - проходит через переходное состояние (ПС), отвечающее форме *соффы*,  $C_1$  (табл.1).



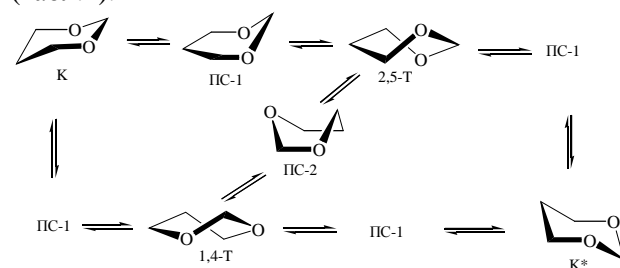
**Таблица 1.** Расчетные барьеры инверсии  $K \leftrightarrow K^*$  ( $\Delta E^\ddagger$ ) диоксана I, ккал/моль

Угол	1-6-4-3	1-2-4-5	3-4-5-6	2-3-4-5	1-2-3-4	2-1-6-4	1-2-3-5	4-5-6-2
$\Delta E^\ddagger$	17.4	17.9	7.8	10.6	11.9	11.4	19.6	8.5
ПС	ПК 1	ПК 1	$C_1$	$C_2$	ПК 2	ПК 2	$C_1$	$C_1$
ПМ	2,5-Т	1,4-Т	1,4-Т	1,4-Т	2,5-Т	1,4-Т	1,4-Т	1,4-Т

Менее вероятны пути инверсии, идущие через ПС  $C_2$ , ПК1 и ПК2 (формы *полукресла*). Экспериментальная величина  $\Delta G^\ddagger$  по данным [4] составляет 9.0-10.1 ккал/моль. Промежуточный минимум (ПМ) на ППЭ соответствует формам 1,4- либо 2,5-*твист*.

Исследование ППЭ соединения I с помощью полуэмпирических (AM1 и PM3) и неэмпирических (STO-3G и 6-31G) методов выявило более общую картину возможных конформационных превращений, а также характер промежуточных

минимумов (ПМ) и переходных состояний (ПС) (табл.2).

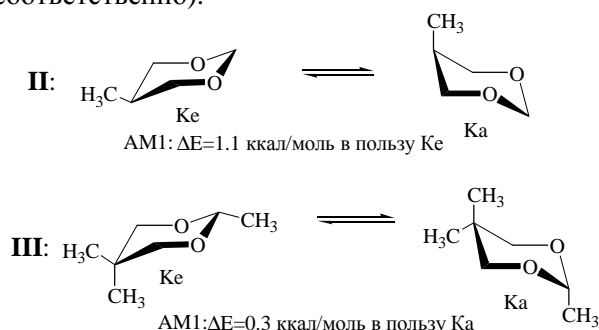


**Таблица 2.** Энергетические параметры инверсии  $K \leftrightarrow K^*$  (ккал/моль)

Методы	Параметры	2,5-Т	1,4-Т	ПС-1	ПС-2
AM1	$\Delta E$	2,9	2,3	-	-
	$\Delta E^\ddagger$	-	-	3,5	3,0
PM3	$\Delta E$	3,2	2,9	-	-
	$\Delta E^\ddagger$	-	-	3,3	3,4
STO-3G	$\Delta E$	3,6	4,5	-	-
	$\Delta E^\ddagger$	-	-	6,9	5,3
6-31G	$\Delta E$	4,4	4,8	-	-
	$\Delta E^\ddagger$	-	-	8,7	5,0

Полученные данные свидетельствуют о двух вероятных путях конформационной изомеризации  $K \leftrightarrow K^*$ , из которых в рамках полуэмпирических методов несколько более предпочтителен маршрут, идущий через промежуточный минимум 1,4-Т, а в неэмпирическом приближении - через 2,5-Т. Отмеченные гибкие формы способны превращаться друг в друга через переходное состояние ПС-2. Основному максимуму на ППЭ (ПС-1) отвечает форма *софы*.

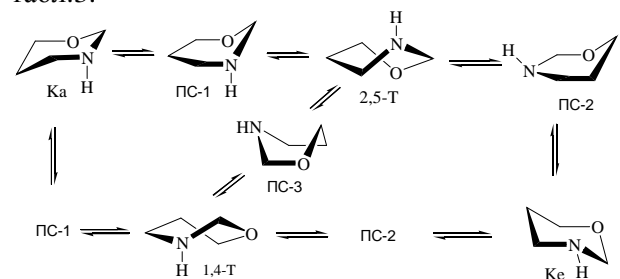
В случае соединений II и III исследованы только два основных минимума, отвечающих конформерам *кресла* с аксиально и экваториально ориентированными заместителями (Ka и Ke соответственно).



По данным литературы форма Ke более устойчива, чем Ka (величина  $\Delta G^0$   $C^5-CH_3$  составля-

ет 0.8-0.9 ккал/моль, а  $\Delta G^0$   $C^2-CH_3$  - 3.6-4.1 ккал/моль [4]). Результаты расчетов показывают, что метод AM1 достаточно корректно воспроизводит различия в энергии конформеров диоксана II, однако весьма неточен при оценке относительной стабильности форм Ka и Ke диоксана III, существенно завышая энергию экваториального конформера.

Исследование характера ППЭ молекул незамещенного тетрагидро-1,3-оксазина IV с помощью пакета HyperChem также выявило два вероятных маршрута конформационной изомеризации между невырожденными по энергии конформерами *кресла* Ka и Ke (форма Ka в согласии с данными ЯМР эксперимента более устойчива [5,6]). Полученные данные представлены в табл.3.



**Таблица 3.** Энергетические параметры инверсии Ка $\leftrightarrow$ Ке (ккал/моль)

Методы	Параметры	Ка	Ке	1,4-Т	2,5-Т	ПС-1	ПС-2	ПС-3
AM1	$\Delta E$	0	4.9	2.9	3.7	-	-	-
	$\Delta E^\ddagger$	-	-	-	-	4.3	6.9	7.1
STO-3G	$\Delta E$	0	3.1	6.4	6.1	-	-	-
	$\Delta E^\ddagger$	-	-	-	-	9.5	13.4	7.1

В этом случае на ППЭ присутствует три максимума; главному из них отвечает форма *соффы* ПС-2. Кроме того, гибкие формы 1,4-Т и 2,5-Т способны превращаться друг в друга через переходное состояние ПС-3 [8].

## 2. Моделирование поверхности потенциальной энергии 1,3-диоксанов и тетрагидро-1,3-оксазина в присутствии гексапептидов

Известно, что существующие биорецепторы относятся к белкам; при этом молекула активного (в частности, лекарственного) субстрата связывается определенным участком белковой молекулы. Однако природа, структура и конкретный характер рецепторов, принимающих участие в связывании молекул 1,3-диоксанов и тетрагидро-1,3-оксазинов, неизвестны. Очевидно лишь, что биомолекула оказывает большое влияние на лекарственный субстрат, существенно перестраивая энергетику конформационных превращений последнего. В этой связи с целью моделирования взаимодействия в системе "рецептор - субстрат" на начальном этапе связывания, нами исследовано конформационное поведение молекул соединений **I-IV** в присутствии произвольных ациклического (**П<sub>1</sub>**) и циклического (**П<sub>2</sub>**) гек-

сапептидов, построенных из остатков *L*-аминокислот, связанных по  $\beta$ -типу.

**П<sub>1</sub>**: ALA-GLY-SER-ASN-LEU-ASP

**П<sub>2</sub>**: LEU-ASN-PHE-TRP-ASP-MET

Сконструированные с помощью программного обеспечения HyperChem молекулы отмеченных гексапептидов с цвиттер-ионными концевыми группами, были оптимизированы в рамках эмпирической программы с силовым полем Amber, а затем - с помощью полуэмпирического метода AM1. Далее в различных положениях вблизи молекулы гексапептида размещались 1,3-диоксаны **I-III** либо оксазин **IV**, предварительно оптимизированные в рамках AM1, и система "гетероцикл - пептид" оптимизировалась с помощью приближения AM1. Полученные результаты представлены в табл.4-7 и на рис.1-3.

### Е (AM1), ккал/моль

Гексапептид: -7476.45;  $\sum E$  пепт. и E цикл.

1,3-диоксан (*кресло*): -1321.55;  $\sum = -8798.0$

1,3-диоксан (1,4-Т): -1319.21;  $\sum = -8795.66$

1,3-диоксан (НВ): -1318.56;  $\sum = -8795.01$

**Таблица 4.** Система: гексапептид П<sub>1</sub>- 1,3-диоксан

№ системы	Конформация 1,3-Д	-E (ккал/моль)	$\Delta E$
1	<i>кресло</i>	8801.26	3.3
2	<i>кресло</i>	8803.78	5.8
3	<i>кресло</i>	8806.63	8.6
4	<i>1,4-Т</i>	8807.88	12.2
5	<i>2,5-Т<math>\rightarrow</math>1,4-Т</i>	8797.98	0.0
6	<i>2,5-Т<math>\rightarrow</math>1,4-Т</i>	8807.03	11.4
7	<i>1,4-Т</i>	8802.75	7.1
8	<i>1,4-Т<math>\rightarrow</math>НВ</i>	8805.45	10.4

Тетрагидро-1,3-оксазин (*кресло*, NH а): -1376.97;  $\sum = -8853.42$ ;

Тетрагидро-1,3-оксазин (*кресло*, NH е): -1372.07;  $\sum = -8848.52$ ;

Тетрагидро-1,3-оксазин (1,4-твист, NHа): -1374.03;  $\sum = -8850.48$ ;

**Таблица 5.** Система: гексапептид П<sub>1</sub> - тетрагидро-1,3-оксазин

№ системы	Конформация 1,3-ОЗ	-Е (ккал/моль)	ΔЕ
1	<i>кресло NH a</i>	8862.20	8.8
2	<i>кресло NH e</i>	8853.92	5.4
3	<i>кресло NH a</i>	8859.71	6.3
4	<i>1,4-Т</i>	8860.18	9.7
5	<i>1,4-Т</i>	8863.16	12.7

Нетрудно видеть, что для системы "**П<sub>1</sub> - 1,3-диоксан**" наблюдается ряд важных закономерностей:

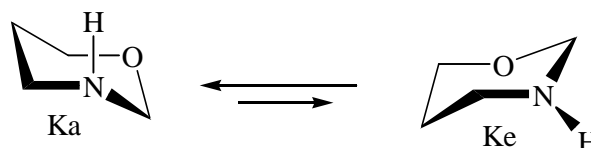
1. Выигрыш в энергии ΔЕ (по сравнению с суммой энергий изолированных молекул гексапептида и 1,3-диоксана) существенно зависит от взаимного расположения молекул и уменьшается в случае расположения диоксана со стороны цвиттер-ионных концевых групп.

2. Нивелируются различия в энергии между *креслом* и гибкой формой 1,4-Т (последняя обуславливает максимальное значение ΔЕ, табл.4); в то же время конформер, отвечающий другому промежуточному минимуму - 2,5-Т - не реализуется вовсе, а в ходе оптимизации превращается в 1,4-Т.

3. За счет межмолекулярных водородных связей становится возможной стабилизация формы, соответствующей переходному состоянию между 1,4-Т и 2,5-Т конформерами (несимметричная ванна НВ, рис.2).

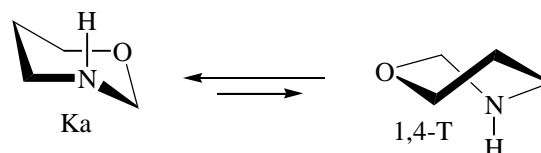
Несколько иные закономерности наблюдаются в системе "**П<sub>1</sub> - тетрагидро-1,3-оксазин**": уменьшение различий в энергии между аксиальным и экваториальным конформерами *кресла* и

увеличение ΔЕ между формами Ka и 1,4-Т (данные получены для соответственно одинаковых взаимных позиций оксазина и гексапептида (табл.5).



**В вакууме:** ΔЕ(NHa-NHe) = 4.9 ккал/моль

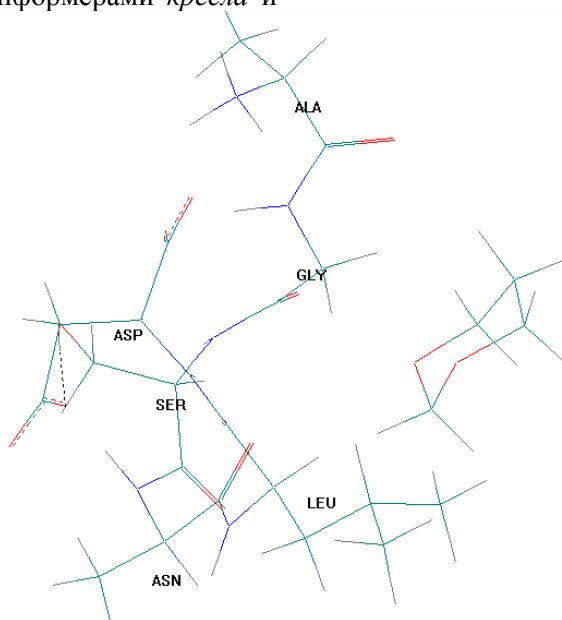
**В прис. гексапептида:** ΔЕ(NHa-NHe) = 3.4 ккал/моль



**В вакууме:** ΔЕ(К NHa-1,4-Т NHa) = 2.9 ккал/моль

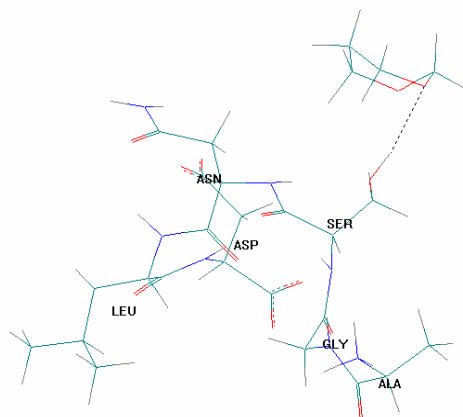
**В прис. гексапептида:** ΔЕ(К NHa-1,4-Т NHa) = 3.9 ккал/моль

Общая картина взаимного расположения молекул насыщенного гетероцикла (на примере 1,3-диоксана) и гексапептида иллюстрируется рис.1:



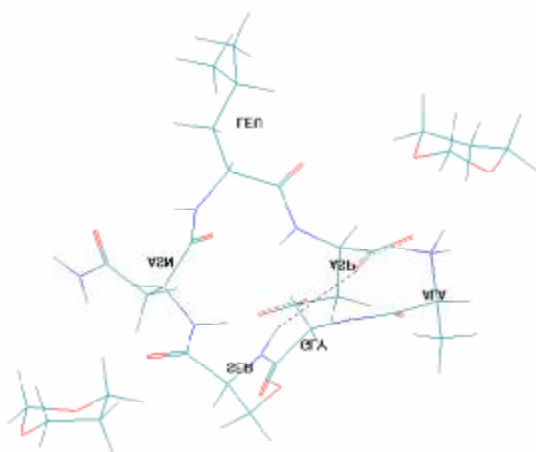
**Рисунок 1.** Общая картина взаимного расположения молекул насыщенного гетероцикла

На рис. 2 представлен пример стабилизации ПС – конформации НВ - за счет межмолекулярной водородной связи (показана пунктиром):



**Рисунок 2.** Пример стабилизации ПС – конформации НВ - за счет межмолекулярной водородной связи (показана пунктиром)

Для случая координации двух молекул 1,3-диоксана с пептидом **II**<sub>1</sub> выигрыш в энергии составляет 17.1 ккал/моль (рис.3):



**Рисунок 3.** Координации двух молекул 1,3-диоксана с пептидом **II**<sub>1</sub> выигрыш в энергии

В случае системы "**II**<sub>2</sub> - 1,3-гетероцикл" с циклическим гексапептидом выигрыш в энергии для 1,3-диоксанов **I-III** сравним с наблюдаемым для системы с пептидом **II**<sub>1</sub>; в то же время различие в энергии аксиальных и экваториальных конформеров соединений **II** и **III** ( $\Delta E'$ ) по сравнению с рассчитанным для изолированных молекул заметно возросло (табл.6).

**Таблица 6.** Система: гексапептид **II**<sub>2</sub> – 1,3-диоксаны **I** (№ 1-3), **II** (№ 4,5) и **III** (№ 6,7)

№ системы	Конформация 1,3-Д	-E (ккал/моль)	$\Delta E$	$\Delta E^*$
<b>1</b>	кресло	12246.40	4.4	-
<b>2</b>	кресло	12249.19	7.2	-
<b>3</b>	кресло	12248.09	6.1	-
<b>4</b>	кресло e	12531.40	8.8	1.0
<b>5</b>	кресло a	12530.43	9.0	
<b>6</b>	кресло e	13086.32	8.2	1.1
<b>7</b>	кресло a	13087.39	8.9	

\* В пользу Ke для диоксана **II** и Ka для диоксана **III**.

Для оксазина **IV** система с пептидом в ряде случаев менее выгодна по сравнению с суммой энергий изолированных молекул (отрицательные значения  $\Delta E$ , табл.7).

**Таблица 7.** Система: гексапептид  $P_2$  – 1,3-тетрагидрооксазин

№ системы	Конформация 1,3-Ох	-E (ккал/моль)	$\Delta E$
<b>1</b>	<i>кресло</i>	12299.23	1.8
<b>2</b>	<i>кресло</i>	12290.75	-6.6
<b>3</b>	<i>кресло</i>	12289.31	-8.1
<b>4</b>	<i>кресло</i>	12300.06	2.7
<b>5</b>	<i>1,4-T</i>	12298.98	1.6
<b>6</b>	<i>1,4-T</i>	12295.14	-2.3
<b>7</b>	<i>1,4-T</i>	12300.39	3.0
<b>8</b>	<i>1,4-T</i>	12296.79	-0.6

Наименьшее расстояние между молекулой гетероцикла и ближайшим фрагментом гексапептида во всех случаях составляет 2.2-2.3 Å, что является типичным для длины межмолекулярной водородной связи в большинстве органических молекул.

Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии молекулы пептида на характер конформационной изомеризации исследованных 1,3-гетероциклов и показывают, что в процесс связывания модельных соединений с бимолекулой вовлечены не только стабильные конформеры, но и формы, соответствующие локальным максимумам на ППЭ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Итоги науки и техники. Технология органических веществ. Т.5. Химия и технология 1,3-диоксациклоалканов //Д.Л. Рахманкулов, Р.А. Караханов, С.С. Злотский и др. //М.: ВИНТИ, 1979. - 288 с.
2. Романов И.А., Талипова Г.Р., Ханченко М.В. и др. //Основной органический синтез и

нефтехимия. Сб. научн. трудов. Вып. 26. Ярославль, 1990. - С.118-130.

3. HyperChem 5.02. Trial version. [www.hyper.com](http://www.hyper.com).

4. Внутреннее вращение молекул /под ред. В.Дж. Орвилл-Томаса. М.: Мир, 1975. – С.355.

5. Cook M.J., Jones R.A.Y., Katritzky A.R. et al. //J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1973. - N 4. - P.325-331.

6. Ferguson I.J., Katritzky A.R., Read D.M. //J. Chem. Soc. Chem. Comm. - 1975. - N 7. - P.255-256.

7. Файзуллин А.А. Материалы XXXVIII международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс". Химия. Новосибирск, 2000. - С.141.

8. Файзуллин А.А., Бочкор С.А., Кузнецов В.В. Четвертая Всероссийская научная интернет-конференция "Компьютерное и математическое моделирование в естественных и технических науках". Тамбов, 2002. - Вып.18. - С.55.

#### THE CONSTRUCTION OF POTENTIAL ENERGY SURFACE OF SATURATED HETEROCYCLES IN THE PRESENCE OF HEXAPEPTIDE MOLECULE

Kuramshina A.E., Bochkor S.A., Kuznetsov V.V.  
Ufa State Petroleum Technical University, Russia

AM1 Calculations of the system: hexapeptide – 1,3-dioxane (or tetrahydro-1,3-oxazine) – have been made to analyze the process of conformational isomerisation of saturated heterocycles in the presence of peptide molecule. The results demonstrate a noticeable decreasing of the energy differences between chair and 1,4-twist-forms of 1,3-heterocycles and stabilization of transition form corresponding to the local maximum (boat conformation) due to the effect of peptide molecule.