

І. О. Проценко, член-кореспондент НАН України Д. М. Говорун
Конформаційні властивості молекули кверцетину:
квантово-хімічне дослідження

На рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) вперше показано, що молекула кверцетину має 12 стійких планарних конформерів, відносна енергія Гіббса яких знаходиться в діапазоні 0–5,4 ккал/моль за нормальних умов. Наведено рівноважні геометричні характеристики для основного (енергетично найвигіднішого) конформера. Встановлено, що при переході в кристалічний стан молекула кверцетину значно деформується, набуваючи неплоскої будови.

Кверцетин — біологічно активна сполука, що належить до класу біофлаваноїдів. Він відіграє важливу роль у метаболізмі багатьох рослин, зокрема таких, як цибуля, часник, кмин, морква, чорниця та ін. [1].

Кверцетин широко використовується в медицині та фармації для профілактики і лікування деяких онкологічних захворювань [2]. Він, зокрема, стримує ріст лейкемії та раку молочної залози [3]. Як і інші біофлаваноїди, захищає серцево-судинну систему від шкідливого впливу холестерину, навіть краще, ніж вітамін Е, зміцнює стінки судин. Він також сприяє утворенню в організмі людини кортизону — гормону синтезу вуглеводнів [4].

Кверцетин через погану розчинність у воді [5] зазвичай використовують у медицині в кристалічному стані (гранули в таблетках). Постає надзвичайно важливе з біологічної та медичної точки зору питання — які фізико-хімічні властивості молекули кверцетину забезпечують її поліфункціональність?

Відповідь на поставлене питання може міститися в аналізі конформаційних властивостей цієї молекули. Беручи до уваги просторову будову кверцетину [6] та враховуючи кількість одинарних хімічних зв'язків, відносно яких можливе загальмоване обертання на кут 180° її структурних фрагментів, неважко отримати максимально можливу кількість конформерів — 64. Можна припустити, що кожна із цих 64 можливих конформацій кверцетину як біологічно активної сполуки відповідає за ту чи іншу її поліфункціональну властивість.

Ми ставили за мету дослідити конформаційні властивості молекули кверцетину у вільному стані новітніми методами квантової хімії. Результати таких досліджень дадуть можливість відповісти на вищезгадане біологічно важливе питання.

Методи дослідження. Розрахунки проводили на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) без будь-яких структурних обмежень. Належність тієї чи іншої конформації до одного з локальних мінімумів на гіперповерхні потенціальної енергії контролювали за відсутністю уявних частот у їхніх коливальних спектрах, які розраховували в гармонійному наближенні. Початкову геометрію молекули кверцетину задавали, використовуючи результати роботи [7, 8]. Відносна енергія Гіббса отриманих конформерів кверцетину відповідає нормальним умовам. Розрахунки проводили за допомогою програмного пакета Gaussian 03 [9].

Результати та їхнє обговорення. Аналіз отриманих результатів (рис. 1, 2) дозволяє дійти таких висновків. Нами вперше показано, що молекула кверцетину має 12 стійких кон-

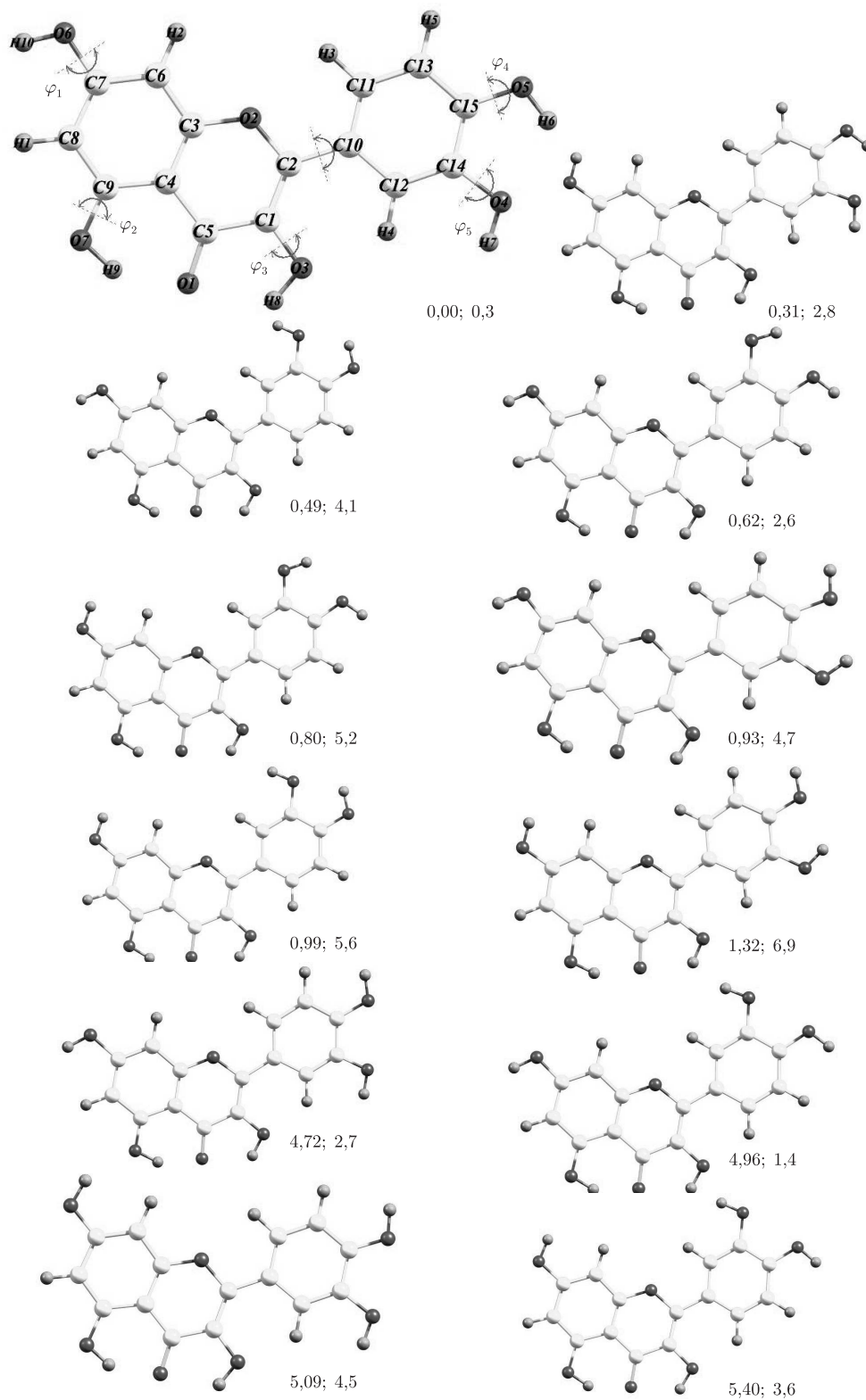


Рис. 1. Усі можливі конформації молекули кверцетину у вільному стані. Перше число біля кожного конформаера — відносна енергія Гіббса у ккал/моль, друге значення — дипольний момент у дебаях

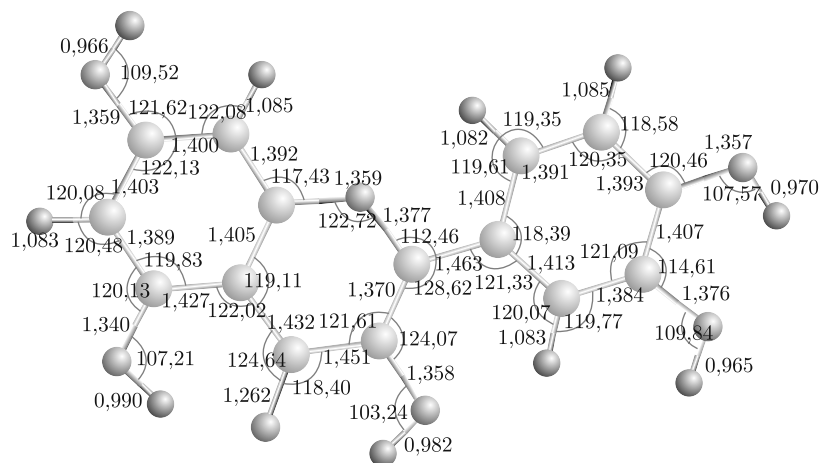


Рис. 2. Структурні характеристики енергетично найвигіднішого конформера молекули кверцетину. Довжини хімічних зв'язків наведено в Å, а значення валентних кутів — у градусах

формерів, відносна енергія Гіббса яких лежить у діапазоні 0–5,4 ккал/моль. Усі без винятку конформери є полярними структурами — їхні дипольні моменти змінюються від 0,3 D (це величина для енергетично найвигіднішого конформера, рівноважні геометричні характеристики якого подано на рис. 2) до 6,9 D. Усі без винятку конформери — планарні структури із симетрією C_s — кутове відхилення атомів від площини не перевищує 0,1 град. Цікаво, що всі конформери мають однакову будову структурного фрагмента, що включає карбонільну групу $C=O$ та дві сусідні гідроксильні групи OH , повернуті атомами водню до останньої. Це може вказувати на наявність у цьому фрагменті двох внутрішньомолекулярних H -зв'язків, які біфуркують на спільний карбонільний атом кисню (це питання ми плануємо детально висвітлити в подальшому). Становить інтерес також, що сусідні гідроксильні групи у шестичленному кінці молекули можуть набувати як цис-, так і транс-орієнтації одна відносно одної, причому остання ситуація реалізується в тих конформерах, які мають вищу енергію порівняно з енергією конформерів, де трактується перша ситуація. Причиною цього є, ймовірно, відштовхування вільних електронних пар сусідніх атомів кисню гідроксильних груп у другому випадку (транс-орієнтація) та можлива наявність внутрішньомолекулярного H -зв'язку $OH \dots O$ у першому випадку.

Цікаво порівняти отримані нами результати з даними рентгеноструктурних досліджень [10]. Виявляється, що при переході з вільного стану в кристалічній молекула кверцетину сильно деформується: вона стає непласкою (двогранний кут між фенільним кільцем і гетерокільцем $C_1-C_2-C_{10}-C_{11}$ становить $47,8^\circ$) при цьому всі гідроксильні групи виходять із площини своїх кілець: $C_6-C_7-O_6-H_{10}$, $C_8-C_9-O_7-H_9$, $C_2-C_1-O_3-H_8$ в гетерокільці та $C_{13}-C_{15}-O_5-H_6$, $C_{15}-C_{14}-O_4-H_7$ у фенільному кільці (див. рис. 1). Це зумовлено, з одного боку, структурною міцністю молекули, а з іншого — наявністю сил кристалічного пакування, зокрема міжмолекулярних H -зв'язків. Конформація молекули в кристалічному стані найбільше схожа на конформер з відносною енергією Гіббса 0,49 ккал/моль. Для підтвердження цього ми використали модель [11] кверцетину в кристалі і оптимізували цю геометрію без фіксації кутів, які є індикаторами, що відрізняють молекулу кверцетину в кристалі від кверцетину у вакуумі. Після чого оптимізована структура була вже планарною, і порівнявши її з 12-ма досліджуваними конформерами (див. рис. 1), ми віднайшли ту

конформацію, яка і відповідала молекулі кверцетину в кристалі. Саме геометрія конформера з відносною енергією Гіббса 0,49 ккал/моль і відповідає кверцетину в кристалічному стані. Це означає, що рентгеноструктурний аналіз не дає можливості отримати просторову будову кверцетину, притаманну його вільному стану.

На рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) вперше показано, що молекула кверцетину має 12 стійких планарних конформерів, відносна енергія Гіббса яких знаходиться в діапазоні 0–5,4 ккал/моль за нормальних умов. Наведено рівноважні геометричні характеристики для основного (енергетично найвигіднішого) конформера. Встановлено, що при переході в кристалічний стан молекула кверцетину значно деформується, набуваючи неплоскої будови.

Автори висловлюють вдячність корпорації “GAUSSIAN” (США) за наданий Д. М. Говоруну грант – програмний пакет “GAUSSIAN03” для платформи Win32.

1. Williamson G., Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – **81**. – P. 243–255.
2. Boots A. W., Haenen G. R., Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – **582**, No 2–3. – P. 325–337.
3. Lamson D. W., Brignall M. S. Antioxidants and cancer III: quercetin // *Alt. Med. Rev.* – 2000. – **5**, No 3. – P. 196–208.
4. 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.
5. Smith A. J., Kavuru P., Wojtas L. et al. Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability // *Mol. Pharm.* – 2011. – **8**, No 5. – P. 1867–1876.
6. Protein data bank: PDB Chemical Component QUE. – <http://www.pdb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=QUE&sid=1H11/>.
7. Protsenko I. O., Bulavin L. A., Hovorun D. M. Investigation of structural properties of quercetin by quantum chemistry methods // *WDS'10 Proc. Contributed Papers.* – 2010. – Pt 3. – P. 51–54.
8. Богдан Т. В., Тригубенко С. А., Говорун Д. М. та ін. Конформаційний аналіз молекули кверцетину // *Наук. зап. НаУКМА.* – 2001. – **19**. – С. 465–460.
9. *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.
10. Rossi M., Rickles L. F., Halpin W. A. The crystal and molecular structure of quercetin: A biologically active and naturally occurring flavonoid // *Bioorgan. Chem.* – 1986. – **14**, No 1. – P. 55–69.
11. Protein data bank: PDB Chemical Component QUE. – <http://ligand-expo.rcsb.org/reports/Q/QUE>.

И. А. Проценко, член-корреспондент НАН Украины **Д. Н. Говорун**

**Конформационные свойства молекулы кверцетина:
квантово-химическое исследование**

На уровне теории MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) впервые показано, что молекула кверцетина имеет 12 устойчивых планарных конформаций, относительная энергия Гиббса которых находится в диапазоне 0–5,4 ккал/моль при нормальных условиях. Приведены равновесные геометрические характеристики для основного (энергетически выгодного) конформера. Установлено, что при переходе в кристаллическое состояние молекула кверцетина существенно деформируется, приобретая вид неплоской структуры.

I. O. Protsenko, Corresponding Member of the NAS of Ukraine **D. M. Hovorun**

**Conformational properties of quercetin: quantum chemistry
investigation**

The conformational analysis performed at the MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory level reveals as many as 12 conformations of a quercetin molecule with relative Gibbs energies from 0 to 5.4 kcal/mole. The spatial structure of the most energetically favorable conformation and its geometric characteristics have been found. It is found that a molecule of quercetin in the crystal state becomes much deformed to a nonplanar structure.