

УДК 541.62+547.918+547.972

DOI: 10.15372/KhUR2019139

Моделирование энергии связывания в гликозидах кверцетина и аномера *D*-глюкопиранозы или *L*-рамнопиранозы

С. Г. МАМЫЛОВ, О. И. ЛОМОВСКИЙ

*Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, Новосибирск (Россия)**E-mail: mamyllov@solid.nsc.ru*

Аннотация

Методом компьютерного моделирования рассмотрены структуры гликозидов, образующихся при взаимодействии полифенольного соединения кверцетина в качестве модельного агликона с аномером углевода на примерах *D*-глюкопиранозы и *L*-рамнопиранозы. Вероятность существования моделируемых структур оценивалась по энергии связывания (как изменение энергии системы) для различных вариантов соединения агликона и углевода. Предпочтительным типом образующихся структур является связывание 3,5,7-гидроксигруппы кверцетина с 1,4,6-гидроксигруппами *D*-глюкопиранозы или с 1,2,4-гидроксигруппами *L*-рамнопиранозы.

Ключевые слова: кверцетин, *D*-глюкопираноза, *L*-рамнопираноза, гликозиды, энергия системы

ВВЕДЕНИЕ

Биологически активные системы должны удовлетворять ряду взаимоисключающих требований. В частности, для обеспечения транспорта в живых организмах необходима растворимость биологически активных соединений (БАС) и систем в воде. С другой стороны, именно БАС часто являются нерастворимыми. Например, большая часть природных флавоноидов, одного из основных классов растительных соединений, практически нерастворима в воде [1] и, следовательно, биологически недоступна.

Существуют способы обеспечения растворимости флавоноидов, в том числе востребованного различными отраслями промышленности кверцетина. Образование гликозидов, состоящих из двух частей – малорастворимого агликона и растворимого углевода, позволяет повысить растворимость в воде и обеспечить биологическую доступность препаратов. Образование гликозидов из нерастворимых биофлавоноидов растительного сырья в ходе процессов механохимической экстракции существенно расширяет

сферу применения флавоноидов, повышает экологическую чистоту полученных препаратов и технологичность изготовления [2, 3].

Гликозилирование представляет собой реакцию взаимодействия углевода с контрагентом через кислород гидроксигрупп. Биологическая активность гликозидов определенного агликона зависит от типа входящего в состав углевода и от структуры гликозида. Поскольку и флавоноиды, и углеводы обладают сложным строением, возможны различные варианты взаимодействия и образования структур. Возникают следующие вопросы: а) какова численная мера реакционной способности гидроксигрупп углевода и агликона; б) можно ли получить гликозиды через все гидроксигруппы углевода без дополнительных воздействий (защитное метилирование и др.) и через все гидроксигруппы кверцетина прямым взаимодействием?

Рассмотренные вопросы решаются моделированием энергии связывания образующихся структур. Такой подход позволяет оценить возможность и направление гликозилирования в условиях механохимической обработки. Один

из показателей устойчивости образующихся соединений при модельном исследовании – потенциальная энергия системы.

Цель работы – модельное исследование изменения потенциальной энергии системы, состоящей из кверцетина и аномера *D*-глюкопиранозы или *L*-рамнопиранозы, определение предпочтительно образующейся структуры.

МОДЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Компьютерное моделирование структур гликозидов выполнялось методом молекулярной механики в программе Ghemical [4]. Также проводились оптимизация геометрии и расчет потенциальной энергии с использованием потенциала GhFF (Ghemical). Более вероятное состояние имело более низкое значение потенциальной энергии.

В создаваемой модели варьировался тип углевода (*D*-глюкопираноза или *L*-рамнопираноза), присоединяемого к молекуле кверцетина. Молекулы углеводов рассматривались только в циклической пиранозной форме, влияние открытой (линейной) и фуранозной форм не учитывалось. Глюкоза и рамноза в пиранозной форме рассматривались в α - и β -аномерных модификациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная сложная составляющая гликозида – кверцетин (брутто-формула – $C_{15}H_{10}O_7$, молекулярная масса $M = 302$ г/моль). 2D-структурная формула кверцетина представлена на рис. 1. Систематическое название вещества “кверцетин” – 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонол. В молекуле кверцетина различают кольца А, С и присоединенное кольцо В. Кверцетин при взаимодействии с углеводом выступает агликоном. Взаимодействие с молекулой углевода возможно по гидроксильным группировкам с образованием простой эфирной (в том числе гликозидной) связи.

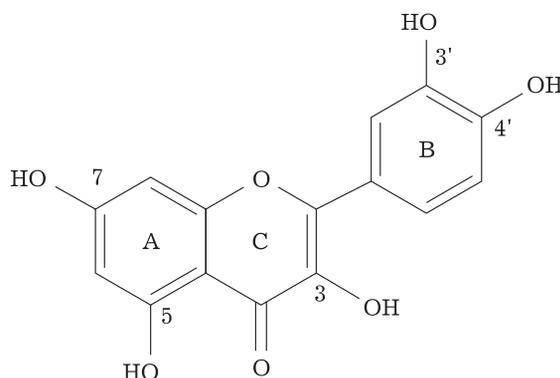


Рис. 1. Кверцетин.

Рассматриваемые углеводы: *D*-глюкопираноза (брутто-формула $C_6H_{12}O_6$, $M = 180$ г/моль); *L*-рамнопираноза (брутто-формула $C_6H_{12}O_5$, $M = 164$ г/моль). *D*-глюкоза – наиболее термодинамически устойчивая гексоза [5]. Шести-членные циклы обоих углеводов существуют в природе в сопоставимых количествах в форме двух α - и β -аномеров, находящихся в равновесии за счет мутаротации. Для *D*-глюкопиранозы более распространен α -аномер.

Дальнейшая детализация шестичленного цикла углевода указывает на существование различных конформеров. Пиранозный цикл имеет конформацию “кресло”. Для рассмотрения конформации можно провести плоскость через атомы C2, C3, C5, O. Считается, что для *D*-глюкопиранозы более стабильна конформация 4C_1 , когда атом C4 лежит над плоскостью, а атом C1 под ней. В *L*-рамнопиранозе более стабильна конформация 1C_4 [5].

Полученные модели структур молекул α - и β -*D*-глюкопиранозы и *L*-рамнопиранозы представлены на рис. 2. Они отличаются только положением гликозидного гидроксила при атоме C1: в α -аномере он находится перпендикулярно плоскости цикла (аксиальное положение), в β -аномере лежит примерно в плоскости цикла, поэтому в β -*D*-глюкопиранозе все заместители экваториальны.

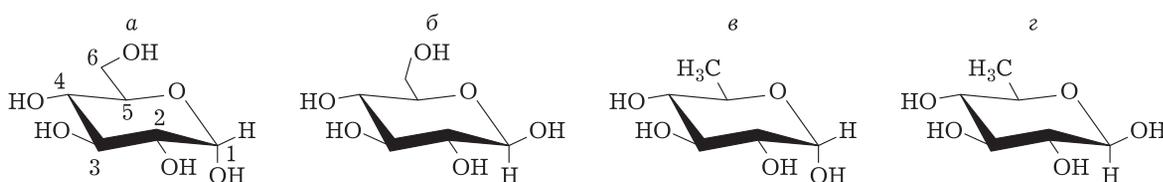
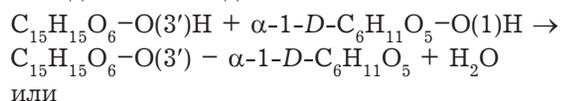


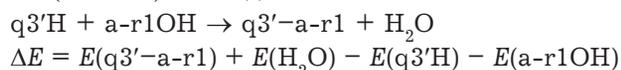
Рис. 2. Структурные формулы аномеров: α -*D*-глюкопираноза (а), β -*D*-глюкопираноза (б), α -*L*-рамнопираноза (в), β -*L*-рамнопираноза (г).

Примем следующие условные обозначения: $q3'H = C_{15}H_{15}O_6-O(3')H$ – молекула кверцетина, где активная гидроксильная группа находится при 3' атоме углерода; $a(b)-g1 = \alpha(\beta)-1-D-C_6H_{11}O_5-OH$ – молекула $\alpha(\beta)-D$ -глюкопиранозы с активным гидроксилем в положении при 1 атоме углерода. Тогда образованный гликозид α -аномера можно записать как $q3'-a-g1$. Соответственно, формальная реакция образования гликозида имеет вид



$q3'H + a-g1OH \rightarrow q3'-a-g1 + H_2O$
 $\Delta E = E(q3'-a-g1) + E(H_2O) - E(q3'H) - E(a-g1OH)$,
 где E – потенциальная энергия реагентов или продуктов; ΔE – изменение потенциальной энергии системы (энергия связывания).

Подобная сокращенная запись образования гликозида из кверцетина ($q3'H$) и α -аномера L -рамнопиранозы с активным гидроксилем при C1 ($a-r1OH$) выглядит как:



Аналогичным образом можно записать реакции для образования других гликозидов.

Найденные при моделировании значения энергии реакции ΔE (энергии связывания) представлены на рис. 3, 4. Определена (см. рис. 3, а) энергетически наиболее выгодная структура для комплекса “кверцетин – α - D -глюкопираноза”. Из двадцати пяти возможных положений энергетически выгодны следующие варианты

присоединения: $q3g1$, $q3g6$, $q5g6$, $q7g6$. Для этих вариантов $\Delta E < 0$, что указывает на значительную вероятность протекания реакции (гликозирования). Варианты образования гликозидов в положения 3' и 4' кольца В кверцетина наименее вероятны, так как сопровождаются заметным повышением энергии системы. Такая детерминированность может приводить к образованию длинных полисахаридных цепей с выраженным повторяющимся структурным элементом [5]. Для комплекса “кверцетин – β - D -глюкопираноза” (см. рис. 3, б), кроме вышеприведенных, разрешена комбинация $q4'g6$, но все обладают меньшими по абсолютной величине значениями энергии реакции и поэтому менее различимы стерически. Последний фактор важен при образовании олиго- и полигликозидов и приводит к получению разветвленных структур. Все остальные положения характеризуются $\Delta E > 0$.

При моделировании соединения кверцетина и рамнозы обнаружено, что из двадцати возможных положений (рис. 4) энергетически выгодны варианты ($\Delta E < 0$) $q3r1$, $q3r4$, $q5r4$ для α - и $q3r1$, $q3r2$ для β -аномеров.

При сопоставимых значениях ΔE реакции протекают по параллельным маршрутам с образованием различных продуктов. Поэтому для получения целевого соединения придется как проводить очистку продукта, так и применять различные меры при синтезе, в частности, защитное метилирование гидроксильных групп. В нашем случае будет происходить одновременное образование продуктов-гликозидов с $\Delta E < 0$.

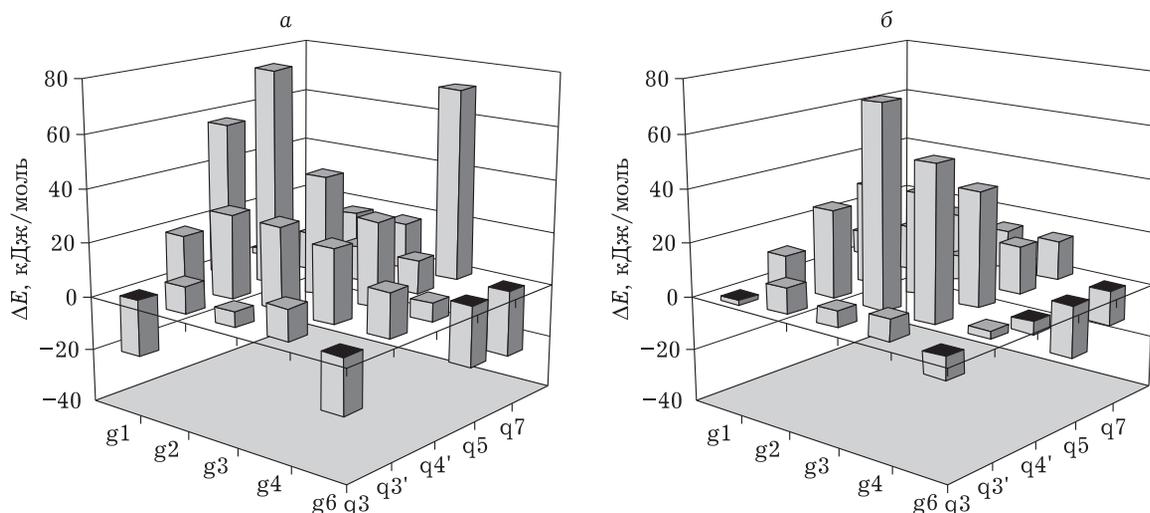


Рис. 3. Энергия связывания кверцетина и D -глюкопиранозы: α - (а) и β -аномеры (б); цифры обозначают позицию присоединения углевода (g) к агликону (q).

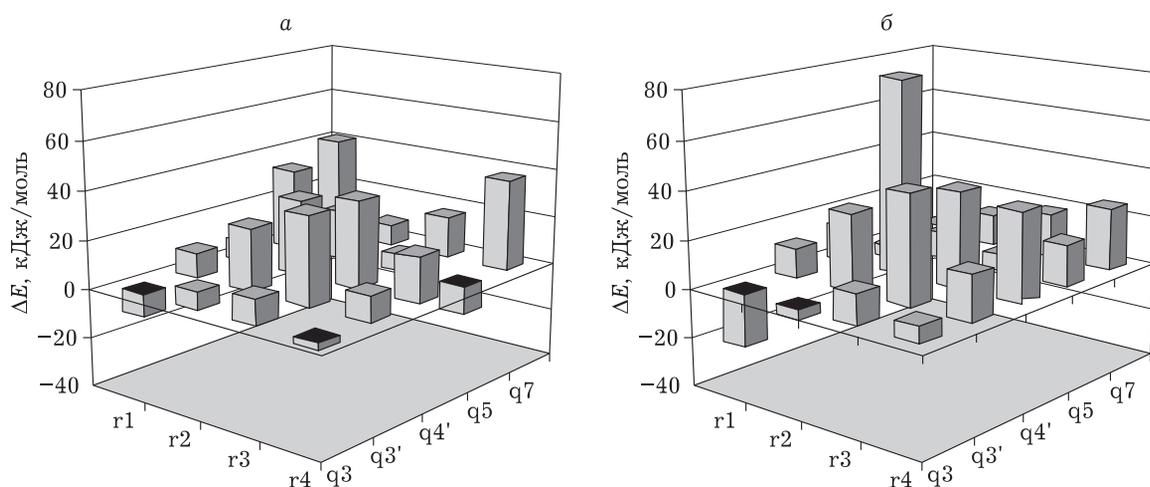


Рис. 4. Энергия связывания кверцетина и *L*-рамнопиранозы: α- (а) и β-аномеры (б); цифры указывают позицию присоединения углевода (r) к агликону (q).

Полученные результаты показывают изменение реакционной способности реагентов: у флавоноида кверцетина активность снижается в ряду положений атомов углерода $3 > 5 > 7 > 3', 4'$; у глюкопиранозы – в ряду $1, 6 > 4 > 2, 3$; названная активность зависит также и от типа аномера углевода (α- или β-).

Прогнозируемые “лидеры” по реакционной способности – кверцетин через гидроксигруппу при атоме углерода 3 и *D*-глюкопираноза через гидроксигруппу при атоме углерода 1 (α-аномер) и 6 (β-аномер) – взаимодействуют с заметным понижением энергии системы. В расчетном варианте (моделирование) реакция сопровождается образованием устойчивого продукта. Важный аргумент в пользу сопоставления моделирования с экспериментом заключается в том, что расчетные результаты объясняют существование природных соединений названных изомеров, например, изокверцитрина.

С другой стороны, можно ожидать, что образование изомеров с положительным значением изменения энергии системы будет запрещено в реакции прямого взаимодействия, например, при механохимическом синтезе.

Представленный результат отличается от полученных ранее данных моделирования взаимодействия кверцетина с кремнеземом. Если в системе “кверцетин – кремнезем” достаточно энергетически выгодным представляется взаимодействие кверцетина через гидроксигруппы при $C3'$ и $C4'$ кольца В [6], то в реакциях с углеводами самыми реакционноспособными оказы-

ваются гидроксильные группы в положениях атома углерода 3, 5, 7 кольца С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Методом молекулярной механики проведено моделирование структур гликозидов, образованных флавоноидом кверцетином и углеводом глюкозой или рамнозой.

2. По параметру “потенциальная энергия” определены наиболее вероятные структуры, которые могут образовываться при прямом взаимодействии реагентов.

3. Приведены сравнительные оценки реакционной способности различных положений гидроксигрупп флавоноида кверцетина и углеводов глюкозы и рамнозы.

Исследование выполнено при частичной поддержке Российского научного фонда (проект 16-13-10200).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Корулькин Д. Ю., Абилов Ж. А., Музычкина Р. А., Толстиков Г. А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое изд-во ГЕО, 2007. 232 с.
- 2 Lomovsky O., Lomovsky I. Enhancing Extraction Processes in the Food Industry / Eds. Lebovka N., Vorobiev E., Chemat F. London-NY, 2012. P. 361–385.
- 3 Tan D., Friscic T. // Eur. J. Org. Chem. 2018. No. 1. P. 18–33.
- 4 Hassinen T., Perakyla M. // J. Comput. Chem. NY. 2001. Vol. 22, No. 12. P. 1229–1242.
- 5 Бочков А. Ф., Афанасьев В. А., Зайков Г. Е. Углеводы. М.: Наука, 1980. 176 с.
- 6 Мамылов С. Г., Ломовский О. И. // Фундамент. проблемы совр. материаловедения. 2017. Т. 14. С. 113–117.