

УДК 577.113:541.49

О.В. Рогова, доцент, канд. физ.-мат. наук,

*Кафедра физики, Севастопольский национальный технический университет, Студгородок,
г. Севастополь, 99053, Украина;*

E-mail: rogovalov@mail.ru

А.А. Эрнандес Сантьяго, д-р философии

Департамент физики и математики, Автономный университет г. Пуэбла, 72570, Мексика

АНАЛИЗ РАССТОЯНИЯ МЕЖДУ ХРОМОФОРАМИ В КОМПЛЕКСАХ АРОМАТИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

На основании опубликованных расчетных значений предельных и индуцированных протонных химических сдвигов, предложен способ качественного анализа изменения расстояния между плоскостями хромофоров при образовании комплексов ароматических молекул.

Введение. К настоящему времени многочисленными исследовательскими группами надежно установлено, что низкомолекулярные ароматические соединения в водно-солевом растворе образуют «стопки» молекул, стабилизированные вертикальными стэкинг-взаимодействиями ароматических хромофоров [1]. В связи с этим в литературе накоплена достаточно подробная информация как о структуре, так и о термодинамике ассоциации ароматических соединений. Ароматические молекулы в целом подобны друг другу по строению ароматического хромофора, однако могут существенно различаться по структуре, размерам и физико-химическим особенностям боковых групп.

На рисунке 1 представлены структуры хромофоров наиболее распространенных ароматических соединений.

а) антрациклиновый хромофор

в) феноксазоновый хромофор

д) акридиновый хромофор

б) антрацендионовый хромофор

г) ксантиновый хромофор

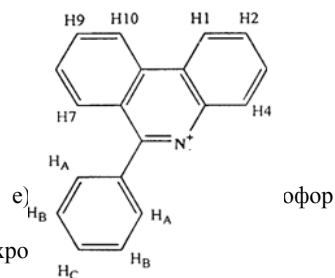


Рисунок 1 – Структуры некоторых типов ароматических хро

Многочисленные исследования показывают, что боковые группы оказывают значительное влияние на энергетику ассоциации молекул: в частности, заменой определенных групп у некоторых ароматических хромофоров можно добиться изменения по величине константы ассоциации почти на порядок [1,2]. Взаимосвязь энергетики ассоциации и вида боковых групп позволяет сделать предположение о том, что расстояние между хромофорами в 1:1 комплексах должно быть различным для различных ароматических молекул. Однако в подавляющем большинстве молекулярных систем, изученных ранее, это расстояние фиксировалось на уровне 0.34 нм [1-3]. Такое значение расстояния следует из кристаллографических исследований некоторых ароматических систем [4], из анализа магнитного экранирования в спектрах протонного ЯМР [1] и в целом хорошо согласуется с известным расстоянием между ароматическими группами, входящими в состав биополимеров [5]. Возможные отклонения от этой величины рассматривались, как исключение, в системах актиномицин D (AMD) [1], Актиноцин-Кофеин (Act+CAF) [6], моно- (EMB) и диазид этидия (EDC) в отсутствие [7] и присутствии [8] дауномицина (EMB+DAU, EDC+DAU); во всех остальных случаях этот вопрос не поднимался.

На основании накопленной к настоящему времени базы данных по ассоциации ароматических молекул представляется возможным произвести качественный анализ расстояния в 1:1 комплексах ароматических молекул с использованием опубликованных расчетных значений индуцированных химических сдвигов.

Результаты и обсуждение. На основании известных из расчета по концентрационным зависимостям протонных химических сдвигов предельных и индуцированных химических сдвигов, введем в рассмотрение среднее значение экранирования, приходящееся на каждый протон в 1:1 комплексе молекул как:

$$\overline{\Delta\delta} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\delta_{mi} - \delta_{(d,C)i}) \quad (1)$$

где N – количество ароматических протонов молекулы; δ_{mi} – химический сдвиг в мономере для текущего протона; $\delta_{(d,C)i}$ – химический сдвиг в димере (d) или 1:1 гетерокомплексе (C) для текущего протона.

На основании (1) далее можно составить таблицу 1, в которой представлено среднее магнитное экранирование, приходящееся на один протон, для опубликованных различными авторами систем.

Таблица 1 – Среднее магнитное экранирование (млн⁻¹), приходящееся на один протон в комплексах ароматических молекул

	PF	AO	EB	PI	EMB	EDC	CAF	DAU	AMD	Act	NOV
PF	0.68		0.73				0.44	1.08			
AO		0.57					0.13	0.6			
EB	0.69		0.43	0.9			0.57	0.55			
PI			0.81	0.42			0.78	0.68			
EMB					0.29			0.92			
EDC						0.18		0.66			
CAF	0.86	1.05	1.09	1.18			0.15	1.43	0.49	0.56	0.9
DAU	0.49	0.4	0.23	0.19	0.24	0.16	-	0.27			
AMD							0.32		0.18		
Act							0.07			0.23	
NOV							0.09				0.39

Примечания. PF – профлавин; AO – акридиновый оранжевый; EB – бромистый этидий; PI – йодистый пропиций; EMB – моноазид этидия; EDC – диазид этидия; CAF – кофеин; DAU – дауномицин; AMD – актиномицин D; Act – актиноцин; NOV – новантрон.

В таблице 1 на главной диагонали помещены значения среднего экранирования в 1:1 димерах. В строках таблицы помещены значения среднего экранирования протонов вещества строки в 1:1 комплексе с веществом в столбце. В столбцах таблицы находятся значения среднего экранирования протонов вещества в строках в 1:1 комплексе с веществом столбца.

Для анализа данных таблицы 1 воспользуемся следующим эмпирическим правилом для комплексообразования молекул X и Y:

$$\begin{aligned} \text{если } \overline{\Delta\delta}_{CY} & \begin{matrix} > \\ < \end{matrix} \overline{\Delta\delta}_{dX}, \text{ то } d_X & \begin{matrix} > \\ < \end{matrix} d_C \\ \text{если } \overline{\Delta\delta}_{CX} & \begin{matrix} > \\ < \end{matrix} \overline{\Delta\delta}_{dY}, \text{ то } d_Y & \begin{matrix} > \\ < \end{matrix} d_C, \end{aligned} \quad (2)$$

где $\overline{\Delta\delta}$ – обозначение величины среднего экранирования из таблицы 1; d – обозначение расстояния в 1:1 комплексе (d_X , d_Y – расстояния в димерах вещества X и Y, соответственно; d_C – расстояние в гетерокомплексе молекул X и Y).

Условия (2) основаны на следующих допущениях:

1. Ароматические хромофору X и Y не сильно различаются по геометрии, что в целом справедливо для молекул, представленных в таблице 1 и на рисунке 1.
2. Структуры димера (X или Y) и гетерокомплекса (C) подобны. Различие в структурах (например, угла закручивания хромофоров) частично компенсируется благодаря использованию в сравнительном анализе значений усредненных по хромофору химических сдвигов.

Запись формул (2) по физическому смыслу означает сравнение влияния магнитного поля хромофора X на протоны молекулы Y в гетерокомплексе и на протоны X в димере, и наоборот.

Определим соотношение расстояний в 1:1 комплексах для всех молекулярных систем в таблице 1 с использованием условий (2).

PF-EB	$\Delta\delta_{CY} = 0.69$	$\Delta\delta_{dX} = 0.68$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} \approx \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X \approx d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 0.73$	$\Delta\delta_{dY} = 0.43$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
EB-PI	$\Delta\delta_{CY} = 0.81$	$\Delta\delta_{dX} = 0.43$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 0.90$	$\Delta\delta_{dY} = 0.42$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-PF	$\Delta\delta_{CY} = 0.44$	$\Delta\delta_{dX} = 0.15$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 0.86$	$\Delta\delta_{dY} = 0.68$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} > \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-AO	$\Delta\delta_{CY} = 0.13$	$\Delta\delta_{dX} = 0.15$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} \approx \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X \approx d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 1.05$	$\Delta\delta_{dY} = 0.57$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-EB	$\Delta\delta_{CY} = 0.57$	$\Delta\delta_{dX} = 0.15$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 1.09$	$\Delta\delta_{dY} = 0.43$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-PI	$\Delta\delta_{CY} = 0.78$	$\Delta\delta_{dX} = 0.15$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 1.18$	$\Delta\delta_{dY} = 0.42$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-AMD	$\Delta\delta_{CY} = 0.32$	$\Delta\delta_{dX} = 0.15$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} > \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 0.49$	$\Delta\delta_{dY} = 0.18$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-Act	$\Delta\delta_{CY} = 0.07$	$\Delta\delta_{dX} = 0.15$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} \approx \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X \approx d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 0.56$	$\Delta\delta_{dY} = 0.23$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} > \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-NOV	$\Delta\delta_{CY} = 0.09$	$\Delta\delta_{dX} = 0.15$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} \approx \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X \approx d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 0.90$	$\Delta\delta_{dY} = 0.39$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
CAF-DAU	—	—		
DAU-PF	$\Delta\delta_{CX} = 1.43$	$\Delta\delta_{dY} = 0.27$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} >> \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y > d_C$
	$\Delta\delta_{CY} = 1.08$	$\Delta\delta_{dX} = 0.27$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
DAU-AO	$\Delta\delta_{CX} = 0.49$	$\Delta\delta_{dY} = 0.68$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} < \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y < d_C$
	$\Delta\delta_{CY} = 0.60$	$\Delta\delta_{dX} = 0.27$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
DAU-EB	$\Delta\delta_{CX} = 0.40$	$\Delta\delta_{dY} = 0.57$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} < \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y < d_C$
	$\Delta\delta_{CY} = 0.55$	$\Delta\delta_{dX} = 0.27$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
DAU-PI	$\Delta\delta_{CX} = 0.23$	$\Delta\delta_{dY} = 0.43$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} << \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y < d_C$
	$\Delta\delta_{CY} = 0.68$	$\Delta\delta_{dX} = 0.27$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
DAU-EMB	$\Delta\delta_{CX} = 0.19$	$\Delta\delta_{dY} = 0.42$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} << \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y < d_C$
	$\Delta\delta_{CY} = 0.92$	$\Delta\delta_{dX} = 0.27$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
DAU-EDC	$\Delta\delta_{CX} = 0.24$	$\Delta\delta_{dY} = 0.29$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} \approx \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y \approx d_C$
	$\Delta\delta_{CY} = 0.66$	$\Delta\delta_{dX} = 0.27$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CY} >> \Delta\delta_{dX}$	$\Rightarrow d_X > d_C$
	$\Delta\delta_{CX} = 0.16$	$\Delta\delta_{dY} = 0.18$	$\Rightarrow \Delta\delta_{CX} \approx \Delta\delta_{dY}$	$\Rightarrow d_Y \approx d_C$

Результаты могут быть объединены в таблицу 2. Анализ полученных соотношений расстояний позволяет сделать следующие выводы:

1. Из таблицы 2 следует, что: $d_{PF} < d_{EB}$, $d_{CAF} < d_{AO}$, d_{NOV} , d_{Act} .
2. Расстояние в 1:1 димере молекул DAU больше, чем в димерах других ароматических молекул.
3. Для DAU-систем расстояние между хромофорами в 1:1 гетерокомплексе занимает промежуточное положение между расстоянием в 1:1 димерах молекул X и Y.
4. Из таблицы 2 следует, что $d_{EMB-DAU} \approx d_{EMB}$, $d_{EDC-DAU} \approx d_{EDC}$, $d_{EB-DAU} > d_{EB}$. Необходимо отметить, что полученный результат не согласуется с результатами работ [7-9]: $d_{EMB-DAU} < d_{EMB}$, $d_{EDC-DAU} < d_{EDC}$, $d_{EB-DAU} = d_{EB}$. Причина состоит в том, что в указанных статьях оценка расстояний производилась из предположения о равенстве $d_{EB-DAU} = d_{EB} = 0.34\text{нм}$.

Таблица 2 – Соотношение расстояний в комплексах ароматических молекул

Комплексы с кофеином	Комплексы с дауномицином	Другие комплексы
$d_{CAF} > d_C < d_{PF}$	$d_{DAU} > d_C > d_{PF}$	$d_{PF} \approx d_C < d_{EB}$
$d_{CAF} \approx d_C < d_{AO}$	$d_{DAU} > d_C > d_{AO}$	$d_{EB} > d_C < d_{PI}$
$d_{CAF} > d_C < d_{EB}$	$d_{DAU} > d_C > d_{EB}$	
$d_{CAF} > d_C < d_{PI}$	$d_{DAU} > d_C > d_{PI}$	
$d_{CAF} > d_C < d_{AMD}$	$d_{DAU} > d_C \approx d_{EMB}$	
$d_{CAF} \approx d_C < d_{Act}$	$d_{DAU} > d_C \approx d_{EDC}$	
$d_{CAF} \approx d_C < d_{NOV}$	$d_{DAU} > d_C$ (DAU-CAF)	

Таким образом, проведенный анализ уточняет имеющиеся представления о структуре агрегатов ароматических молекул и указывает на необходимость учета возможности незначительного варьирования стандартного расстояния 0.34нм при построении структур комплексов. В целом предложенная методика

анализа соотношения расстояний в гомо- и гетерокомплексах ароматических молекул является дополнительным средством, которое может использоваться при исследовании межмолекулярных взаимодействий с участием ароматических соединений.

Библиографический список

1. Davies D.B. ^1H NMR investigation of self-association of aromatic drug molecules in aqueous solution / D.B. Davies, L.N. Djimant, A.N. Veselkov // J. Chem. Soc. Faraday Trans. — 1996. — V. 92. — P. 383–390.
2. Self-association of antitumour agent Novantrone (Mitoxantrone) and its hetero-association with Caffeine / D.B. Davies, D.A. Veselkov, M.P. Evstigneev, A.N. Veselkov // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 2001. — P. 61–67.
3. Hetero-association of caffeine and aromatic drugs and their competitive binding with a DNA oligomer / D.B. Davies, D.A. Veselkov, L.N. Djimant, A.N. Veselkov // Eur. Biophys. J. — 2001. — V. 30. — P. 354–366.
4. Obendorf S.K. Aggregation of acridine orange: crystal structure of acridine orange tetrachlozincate $2\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{ZnCl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ / S.K. Obendorf, H.M. Bermann, G.P. Glusker et al // Bioinorg. Chem. — 1976. — V. 6. — P. 29–44.
5. Meyer E. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition / E. Meyer, R.K. Castellano, F. Diederich // Angew. Chem. Int. Ed. — 2003. — V. 42. — P. 1210–1250.
6. ^1H ЯМР анализ гетероассоциации кофеина с антибиотиком актиноцил-бис (3-диметиламинопропиламином) в водном растворе / А.Н. Веселков, А.О. Лантушенко, Д.А. Веселков, Д.Б. Дэвис // Биоорг. химия. — 2002. — Т. 28. — С. 474–480.
7. Структурный и термодинамический анализ самоассоциации фенантридиновых красителей в водном растворе по данным ^1H ЯМР спектроскопии / А.Н. Веселков, А.О. Лантушенко, Д.А. Веселков, Д.Б. Дэвис // Журн. структур. химии. — 2002. — Т. 43. — С. 253–260.
8. ^1H NMR investigation of the hetero-association of phenanthridine dyes with daunomycin: effect of substitution of amino with azido groups in the dye chromophore / D.A. Veselkov, L. Karawajew, A.N. Veselkov, D.B. Davies // Molecular Phys. — 2004. — V. 102. — P. 1933–1942.
9. Веселков Д.А. Исследование гетероассоциации молекул дауномицина и бромистого этидия в водном растворе методом ^1H ЯМР-спектроскопии / Д.А. Веселков [и др.] // Физ. химия. — 2001. — Т. 75. — С. 879–884.

Поступила в редакцию 13.04.2007 г.