

Д. М. Говорун, І. В. Кондратюк, **М. В. Желтовський**

КИСЛОТНО-ЛУЖНІ ВЛАСТИВОСТІ ПІРИМІДИНУ, ІМІДАЗОЛУ ТА ПУРИНУ У ВІЛЬНОМУ СТАНІ: РОЗРАХУНОК МЕТОДОМ АМ1 *

Ніпівемпіричним квантовохімічним методом АМ1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів у вакуумному наближенні розраховано енергію протонування ендоциклічних атомів азоту, не зв'язаних з атомом водню, а також енергію депротонування всіх NH- і CH-груп енергетично найвигодніших молекулярних таутомерів піримідину (Pur), імідазолу (Im) та пурину (Pur). Встановлено, що найімовірнішим місцем протонування Pur є ендоциклічний атом азоту піримідинового кільця N1; при цьому піримідиновий фрагмент Pur має кращі як кислотні, так і лужні властивості, аніж молекула Pur. У той же час імідазольний фрагмент Pur має кращі кислотні властивості, ніж молекула Im, але гіршу, ніж остання, протофільність ендоциклічного атома азоту, не зв'язаного з атомом водню. На основі отриманих результатів автори доходять висновку, що найвірогіднішими схемами самоасоціації Pur та Im у вакуумі є водневе спарювання Pur за допомогою двох циклічних кооперативних H-зв'язків C2H...N1 (або C2H...N3, що одне й теж саме), а також утворення лінійних самоасоціатів Im за допомогою періодичних кооперативних H-зв'язків NH...N3.

Вступ. Ця праця є продовженням започаткованого нами раніше [1, 2] циклу робіт, присвяченого теоретичному вивченню кислотно-лужних властивостей вільних нуклеотидних основ та їх аналогів у контексті дослідження електронної природи їхньої комплексотвірної здатності. Саме інформація такого гатунку дозволяє не лише сформулювати фізико-хімічні уявлення про зв'язок кислотно-лужних властивостей основ як біфункціональних сполук з їхньою структурою [3], але й значною мірою вирішити важливу як з практичної, так і з теоретичної точки зору задачу кількісної оцінки ефектів сольватації, в тому числі специфічної, на кислотно-лужні взаємодії [4, 5]. Однак, незважаючи на фундаментальну значущість цієї проблеми в молекулярній і структурній біології, а також в молекулярній біофізиці, присвячена їй література продовжує залишатися надто обмеженою (див. [1–6] і наведеному там бібліографію).

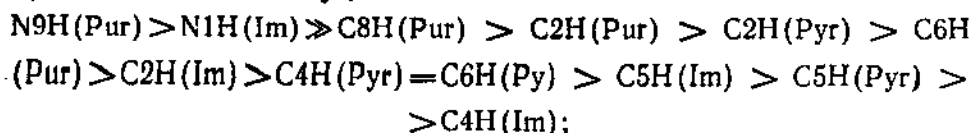
Матеріали і методи. Методика обчислень детально викладена в попередніх наших роботах [1, 2].

Результати і обговорення. Отримані енергії (в ккал/моль) протонування і депротонування основних молекулярних таутомерів Pur, Im [7] та Pur [8] подані на рисунку. Від'ємний знак енергії протонування вказує на екзотермічний характер цієї протолітичної реакції; депротонування є реакцією ендотермічною. ρ -Електронна система досліджених молекул, а також атом азоту іміногрупи як потенційні центри протонування відіграють у порівнянні з ендоциклічними атомами азоту другорядну роль [6], оскільки їхня протофільність значно нижча за протофільність останніх, і тому не розглядаються.

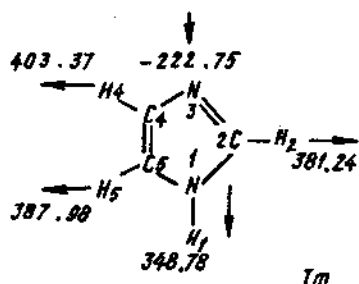
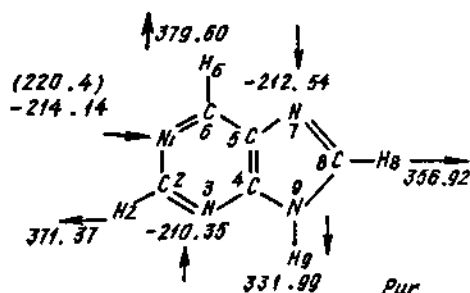
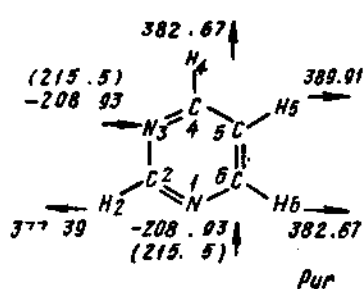
Одержані результати дозволяють побудувати ряди кислотних і

* Роботу виконано при фінансовій підтримці Державного комітету України з питань науки і технологій.

лужних властивостей Pur, Im та Pur:



Привертає до себе увагу, що атоми N1 і N3, а також зв'язки C4N і C6N в Pur є еквівалентними і мають відповідно однакову протофільність і кислотність (рисунок). Це є прямим наслідком симетрії молекули Pur (C_{2v}). В складі Pur піримідиновий фрагмент втрачає один



Енергії протонування і депротонування (ккал/моль) Pur, Pur та Im, отримані напівемпіричним квантовохімічним методом AM1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів з нормою градієнта $< 0,01$ (методику обчислень див. у [1, 2]) у вакуумному наближенні. В дужках наведено експериментальні значення протонної спорідненості [11].

з елементів симетрії (C_2), внаслідок чого атоми N1 і N3 стають нееквівалентними і мають істотно різну спорідненість з протоном (рисунок).

Порівняння кислотно-лужних властивостей Pur з аналогічними властивостями Pur та Im показує, що при конденсації Pur з Im електронна (а відтак і геометрична) структура імідазольного фрагмента зазнає більших збурень, ніж піримідинового. Це пов'язано з тим, що Im є значно сильніше спряженою молекулярною структурою, ніж Pur, причому їхнє анулювання ще більше підвищує спряженість імідазольного кільця за рахунок збільшення розмірів π -електронної системи [4, 5, 9]. Це разом з індуктивним ефектом [10] призводить до того, що імідазольне кільце Pur має значно більшу NH - і CH -кислотність та значно меншу лужність, ніж молекула Im. При цьому піримідиновий фрагмент Pur має помітно більшу лужність і CH -кислотність, ніж молекула Pur, внаслідок чого ендощиклічний атом N1 є найімовірнішим місцем протонування Pur у вакуумі.

Порівняння розрахункових даних з експериментальними [11] (див. рисунок) вказує на їхню адекватну кореляцію — при цьому теоретичні значення енергій протонування слід розглядати як оцінку знизу. Це дозволяє сподіватися, що розрахунок правильно передає весь ряд пріоритетності місць протонування Pur, Im та Pur у вільному стані, істотно доповнюючи експериментальні результати протонної спорідненості для найімовірніших місць протонування.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що найвірогіднішими схемами самоасоціації Pur та Im у вільному стані є водневе спарювання Pur за допомогою двох циклічних кооперативних H -зв'язків $C2H \dots N1$ (або $C2H \dots N3$, що одне й те ж саме), а також утворення

лінійних самоасоціатів Im за допомогою періодичних кооперативних Н-зв'язків N1H...N3.

Насамкінець зауважимо, що використовуючи отримані в цій праці енергії СН-депротонування, а також скориставшись кореляційними співвідношеннями, наведеними в [12], можна легко визначити числове значення рК для груп СН в Pur, Pur та Im у слабкополярних розчинниках, а також логарифм константи швидкості дейтерообміну з етаполом.

D. M. Govorun, I. V. Kondratyuk, N. V. Zheltovsky

ACIDIC-BASIC PROPERTIES OF PYRIMIDINE, IMIDAZOLE AND PURINE IN VACUUM: CALCULATION BY AM1 METHOD

Summary

The protonation energy of endocyclic nitrogen atoms, which is not bonded with hydrogen atoms, as well as the deprotonation energies of all NH- and CH-groups of the main molecular tautomers of pyrimidine (Pyr), imidazole (Im) and purine (Pur) were calculated in vacuum by means of semiempirical quantum mechanical AM1 method with full optimization of all structural parameters. It was established, that the nitrogen N1 atom of pyrimidine ring is the most probable site of protonation, the acidic and basic properties of the pyrimidine fragment of Pur are more pronounced than the ones of Pyr. Imidazole fragment of Pur possesses the better acidic properties, than molecule of Im, but the significantly worse protophilicity of endocyclic nitrogen atom free of hydrogen. From the data obtained the next conclusions about the most probable mechanisms of Pyr and of Im homoassociations in vacuum has been drawn: Pyr forms two cyclic cooperative H-bonds C2H...N1 (or C2...N3) and Im creates linear homoassociates through periodic cooperative H-bonds N1H...N3.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В.* Кислотно-лужні властивості молекулярного ксантину та його комплексотвірної здатність // *Биополимеры и клетка*.—1994.—10, № 6.—С. 61—64.
2. *Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В.* Газофазні кислотно-лужні властивості молекулярного гіпоксантину // *Там же*.—1995.—11, № 1.—С. 36—39.
3. *Пюльман Б., Пюльман А.* Квантовая биохимия.—М.: Мир, 1965.—654 с.
4. *Петров Э. С.* Равновесная NH-кислотность органических соединений // *Успехи химии*.—1983.—52, № 12.—С. 1974—1992.
5. *Пожарский А. Ф., Звездина Э. А.* Кислотные свойства аминогруппы // *Там же*.—1973.—42, № 1.—С. 65—101.
6. *Del Bene J. E.* Molecular orbital study of the protonation of DNA bases // *J. Phys. Chem.*—1983.—87, N 2.—P. 367—371.
7. *Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В.* Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія імідазолу та піримідину // *Биополимеры и клетка*.—1995.—11, № 6 (в друці).
8. *Nowak M. J., Lapinski L., Kwiatkowski J. S.* An infrared matrix isolation study of tautomerism in purine and adenine // *Chem. Phys. Letts.*—1989.—157, N 1, 2.—P. 14—18.
9. *Шорыгин П. П., Буриштейн К. Я.* Сопряжение и периодическая система элементов // *Успехи химии*.—1991.—60, № 1.—С. 3—44.
10. *Верещагин А. Н.* Индуктивный эффект.—М.: Наука, 1987.—С. 3—44.
11. *Meot-Ner (Mautner) M.* Ion thermochemistry of low-volatility compounds in the gase phase. 2. Intrinsic basicities and hydrogen-bonded dimers of nitrogen heterocyclic and nucleic bases // *J. Amer. Chem. Soc.*—1979.—101, N 9.—P. 2396—2403.
12. *Тупицын И. Ф., Попов А. С., Шибанов А. Ю.* Ароматические гетероциклы как СН-кислоты. 1. Метильные производные пяти- и шестичленных гетероциклов // *Журн. общ. химии*.—1992.—62 (124), № 9.—С. 2100—2111.

Ин-т молекуляр. біології та генетики
НАН України, Київ

Одержано 25.03.95