

УДК 577(322+323):543(424+424.4)

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

Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія імідазолу та піримідину*

Напісемпіричним квантовохімічним методом АМ1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів досліджено прототропну молекулярно-цвітеріонну таутомерію імідазолу (Іт) та піримідину (Руг) у вільному стані. Встановлено, що таутомерне молекулярно-цвітеріонне сімейство Іт займає енергетичку щільну близько 46 ккал/моль і складається з трьох планарних структурних ізомерів — одного молекулярного (основна таутомерна форма) і двох цвітеріонних. Аналогічне сімейство Руг, розміщуючись в енергетичній щільності ~ 116 ккал/моль, складається з 10 структурних ізомерів — одного молекулярного (основна таутомерна форма) і дев'яти цвітеріонних. Всі вони, за винятком пари цвітеріонів-енантіомерів, мають планарну будову. В обох сполуках іїдна форма, яка утворюється внаслідок переходу протона при атомі С2 на сусідній атом N3, є енергетично найвигіднішим таутомером-цвітеріоном, причому в Руг її відносна енергія удвічі перевищує аналогічну величину для Іт. На основі отриманих результатів автори доходять висновку, що у прототропній таутомерії Іт та Руг бере участь карбопротон при атомі С2, причому Іт має до цього ефекту значно більшу схильність, ніж Руг.

Вступ. Традиційно вважається (див., наприклад, [1]), що в прототропній таутомерії нуклеотидних основ та їхніх аналогів не беруть участі протони при атомах вуглецю. Таке наближення базується на повному нехтуванні рухливостю (кислотністю) карбопротонів. Нещодавно нами було з'ясовано, що нуклеотидні основи та їхні аналоги, зокрема, найпростіші з них — імідазол та піримідин проявляють досить сильні СН-кислотні властивості [2]. Це з необхідністю може спричинити участь карбопротонів цих молекул, з огляду на яскраво виражені лужні властивості останніх [3, 4], в прототропній таутомерії. З'ясуванню цього вельми цікавого як з теоретичної, так і з практичної точки зору питання присвячена ця праця.

Матеріали і методи. Методику обчислень детально викладено в попередніх наших роботах [2—4].

Результати і обговорення. Сімейство прототропних молекулярно-цвітеріонних таутомерів імідазолу (Іт), займаючи діапазон відносних енергій близько 46 ккал/моль, складається з трьох структурних ізомерів — одного молекулярного (I — основна таутомерна форма) і двох (II, III) цвітеріонних (рис. 1 і табл. 1). Всі вони є планарними (симетрія C_2), дипольно-стійкими структурами, при цьому відхилення атомів від площинності значно менші за амплітуди непланарних теплових коливань.

Сімейство прототропних молекулярно-цвітеріонних таутомерів піримідину (Руг), розміщуючись в діапазоні відносних енергій ~ 116 ккал/моль, складається з 10 структурних ізомерів — одного молекулярного (I — основна таутомерна форма) і дев'яти цвітеріонних (II—X) (рис. 2 і табл. 2). Всі вони, за винятком пари цвітеріонів-енантіомерів (VII, VIII), мають планарну (симетрія C_2) дипольно-стійку будову зі значно меншими за

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

Таблиця 1
Деякі фізико-хімічні характеристики молекулярно-цвітерійонних таутомерів вільного імідазолу

Таутомер	Теплота утворення, ккал/моль	Дипольний момент, D	Потенціал іонізації, eВ
I	50,76*	3,60	9,16
II	67,58	2,42	9,14
III	96,31	5,38	8,51

* Повна енергія основного молекулярного таутомера I з нерухомими ядрами -19642,11 ккал/моль.

Таблиця 2
Деякі фізико-хімічні характеристики молекулярно-цвітерійонних таутомерів вільного піримідину

Таутомер	Теплота утворення, ккал/моль	Дипольний момент, D	Потенціал іонізації, eВ
I	43,80*	2,05	10,58
II	77,41	5,22	9,36
III	83,24	2,07	8,91
IV	101,32	7,44	8,25
V	103,66	3,52	8,67
VI	108,86	5,66	8,01
VII, VIII	123,00	1,32	8,43
IX	132,99	6,72	8,11
X	159,87	8,74	7,61

* Повна енергія основного молекулярного таутомера I з нерухомими ядрами -22606,10 ккал/моль.

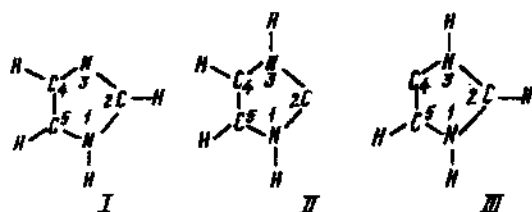


Рис. 1. Сімейство прототропних молекулярно-цвітерійонних таутомерів вільного імідазолу

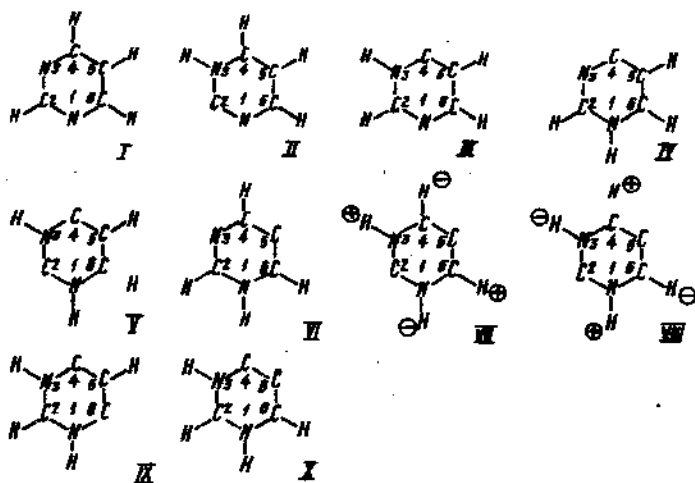


Рис. 2. Сімейство прототропних молекулярно-цвітерійонних таутомерів вільного імідазолу. Знаками \leftrightarrow і \longleftrightarrow позначено відхилення атомів від площинності.

амплітуди теплових непланарних коливань відхиленнями атомів від площинності. Слід зазначити, що цвітеріонні таутомери-енантіомери (в табл. 2 їхні порядкові номери подано через кому) мають тотожні скалярні фізико-хімічні характеристики і відрізняються лише просторовою орієнтацією дипольного моменту.

Привертає увагу, що більшість таутомерів-цвітеріонів Im та Pyr мають вищі, ніж молекулярна форма, дипольні моменти і менші перші потенціали іонізації (див. табл. 1, 2).

Молекулярно-цвітеріонні таутомери Im та Pyr є досить жорсткими структурами — частоти їхніх фундаментальних коливань, як свідчить розрахунок, лежать в діапазоні $> 365 \text{ см}^{-1}$ (Pyr), $> 452 \text{ см}^{-1}$ (Im). Отже, з-поміж усіх нуклеотидних основ та їхніх аналогів Im та Pyr мають найменшу агрегаційну мінливість.

Слід особливо наголосити, що для обох сполук ілідна форма II, яка утворюється в результаті переходу протона при атомі C2 на сусідній атом N3 (див. рис. 1, 2 і табл. 1, 2), є енергетично найвигіднішим таутомером-цвітеріоном, причому в Pyr її відносна енергія (33,6 ккал/моль) удвічі перевищує аналогічну величину для Im (16,8 ккал/моль). Характерно також, що ілідна форма II Pyr є полярнішою, ніж молекулярна форма I (див. табл. 2); в Im реалізується зворотня ситуація — молекулярна форма I є полярнішою, ніж ілідна форма II (див. табл. 1). Ці відмінності в електронних властивостях основної ілідної форми II Im та Pyr пов'язані, в основному, з тим, що Im є більш спряженою структурою, ніж Pyr [3,4].

Отримані результати переконливо свідчать, що саме з існуванням ілідної форми II слід пов'язувати молекулярно-кінетичний механізм воднево-третієвого обміну групи C2H Im з водою при відповідних значеннях рН (див., наприклад, [5—7] і цитовану там літературу). При цьому надзвичайно слабкий воднево-третієвий обмін групи C2H Pyr з водою при практично тих же рН [5—7] пояснюється значно вищим у порівнянні з Im бар'єром реакції.

Таким чином, участь карбопротона при атомі C2 в молекулярно-цвітеріонній таутомерії Im та Pyr (Im має до цього ефекту набагато більшу схильність, ніж Pyr) можна вважати доконаним фактом, що підтверджується як розрахунковими, так і експериментальними результатами [8].

Насамкінець зазначимо, що масиви повної числової інформації стосовно електронної та геометричної структури молекулярно-цвітеріонних таутомерів Im та Pyr зберігаються в комп'ютерному банку даних відділу молекулярної біофізики Інституту молекулярної біології та генетики НАН України.

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

PROTROPIC MOLECULAR-ZWITTERION TAUTOMERISM OF IMIDAZOLE AND PYRIMIDINE

Summary

The prototropic molecular-zwitterion tautomerism of imidazole (Im) and of pyrimidine (Pyr) was investigated in vacuum by means of semiempirical quantum mechanical AM1 method with full optimization of all parameters. It was established that molecular-zwitterion family of Im occupies an energetical range about 46 kcal/mol and consists of three planar structural isomers — one molecular one (the main tautomer) and two zwitterionic ones. Such family of Pyr occupies an energetical range 116 kcal/mole and consists of 10 structural isomers — one molecular one (the main tautomer) and 9 zwitterionic ones. All they, except the pair of zwitterionic-enantiomers, are planar. In both molecules — Im and Pyr — the ilid forms (result of proton transition from C2 atom to the neighbouring atom N3) are the most prevalent zwitterionic-tautomers. The relative energy of ilid form of Pyr is twice large as the Im one. From the data obtained the conclusion has been made that carboproton at the

C2 atom participates in the prototropic tautomerism of Im and of Pyr more probability of this effect being in the case of Im.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пюльман Б., Пюльман А. Квантовая биохимия. — М.: Мир, 1965.—654 с.
2. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Нуклеотидні основи як СН-кислоти // Біополімери и клетка.—1995.—11, № 5.—С. 15—20.
3. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Кислотньо-лужні властивості піримідину, імідазолу та пурину у вільному стані: розрахунок методом AM1 // Там же.—С. 21—23.
4. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Вплив протонування та депротонування на кислотньо-лужні властивості пурину, піримідину та імідазолу // Там же.— № 3—4.—С. 29—34.
5. Маслова Р. Н., Лесник Е. А., Варшавский Я. М. Кинетика и механизм $^1\text{H} \rightarrow ^3\text{H}$ -обмена в $\text{CH}_{(8)}$ -группах производных пурина // Молекуляр. биология.—1975.—9, № 2.—С. 310—320.
6. Агранович И. М. Конформационные особенности ДНК в растворе и в биологических объектах, выявляемые методом медленного $^1\text{H} \rightarrow ^3\text{H}$ -обмена: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — М: ИМБ АН СССР, 1985.—21 с.
7. Benevides J. M., Leteur D., Thomas G. J., Jr. Molecular conformation and 8-CH exchange rates of purine ribo- and deoxyribonucleotides: investigation by Raman spectroscopy // Biopolymers.—1984.—23, N 6.—P. 1011—1024.
8. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Про фізико-хімічний механізм воднево-третієвого обміну групи C8H8 нуклеотидних основ пуринового ряду з водою // Біополімери и клетка.—1995.—11, № 3—4.—С. 24—28.

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

Надійшла до редакції
20.04.95