

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

**КИСЛОТНО-ЛУЖНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛЯРНОГО КСАНТИНУ ТА ЙОГО КОМПЛЕКСОТВІРНА ЗДАТНІСТЬ**

Напівемпіричним квантовохімічним методом АМ1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів розраховано енергію протонування екзоциклічних атомів кисню карбонільних груп та ендоциклічних атомів азоту, не зв'язаних з атомами водню, а також енергію депротонування NH- і SH-груп двох енергетично найвигодніших таутомерів ксантину (Хап) N9H і N7H, урацилу (Uга) в основній таутомерній дикетоформі та імідазолу (Ім). Встановлено, що найімовірнішим місцем протонування молекулярного Хап є ендоциклічний атом азоту імідазольного кільця не зв'язаний з атомом водню; при цьому урацильний фрагмент Хап N9H має кращі як протонодонорні, так і протоноакцепторні властивості ніж Uга. Автори дійшли висновку, що за рахунок урацильного фрагмента Хап N9H у вільному стані вступає у циклічне водневе спарювання з нуклеотидними основами за тими ж схемами взаємодії, що й Uга. Запропоновано найбільш вірогідні схеми взаємодії Хап з нейтральною і депротонованою карбоксильною групою за допомогою двох циклічних Н-зв'язків, які повністю узгоджуються з експериментальними результатами (М. В. Желтовський та ін., 1993).

**Вступ.** Ця праця є продовженням попереднього дослідження [1] і присвячена вивченню газофазних кислотно-лужних властивостей молекулярного ксантину (Хап) у порівнянні з аналогічними властивостями урацилу (Uга) та імідазолу (Ім). Інтерес до цього вельми цікавого питання пов'язаний, перш за все, з тим, що саме ці електронні характеристики лежать в основі комплексотвірної здатності і, значить, — біологічної активності важливого з точки зору молекулярної біології класу сполук — нуклеїнових кислот.

**Матеріали і методи.** Основні термодинамічні характеристики кислотно-лужних властивостей молекул — енергію протонування  $\Delta E^+$  і енергію депротонування  $\Delta E^-$  — визначали за класичними формулами [2]:

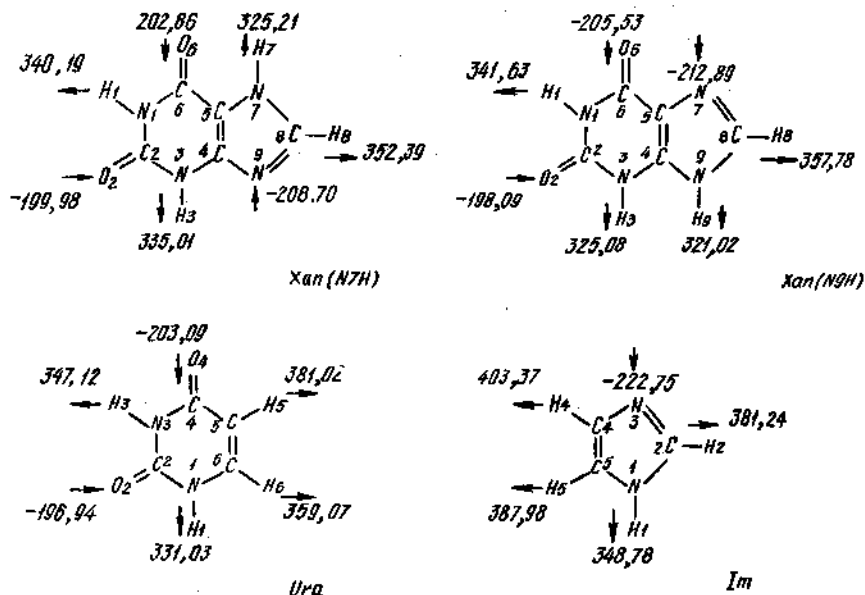
$$\Delta E^+ = \Delta H^+ - \Delta H - \Delta H(H^+), \quad (1)$$

$$\Delta E^- = \Delta H^- + \Delta H(H^+) - \Delta H, \quad (2)$$

де  $\Delta H$ ,  $\Delta H^+$  і  $\Delta H^-$  — теплота утворення електрично нейтральної, протонуваної і депротонуваної молекули відповідно;  $\Delta H(H^+) = 368,30$  ккал/моль — експериментальне значення теплоти утворення протона. При цьому величини  $\Delta H$ ,  $\Delta H^+$  і  $\Delta H^-$  досліджуваних молекул обчислювали напівемпіричним квантовохімічним методом АМ1, який добре зарекомендував себе для такого кола задач і об'єктів [3, 4]. Розрахунки проводили в режимі оптимізації всіх структурних параметрів при нормі градієнта  $< 0,01$ . Використання в робочих формулах (1), (2) замість розрахункової величини теплоти утворення протона (314,92 ккал/моль) її експериментального значення (368,30 ккал/моль) дозволяє нівелювати систематичну похибку визначення  $\Delta E^+$  і  $\Delta E^-$ , пов'язану з обчисленням  $\Delta H(H^+)$ , і звести її до величини близько 6 ккал/моль; при цьому теоретичні значення  $\Delta E^+$  і  $\Delta E^-$  слід розглядати як оцінку знизу [3].

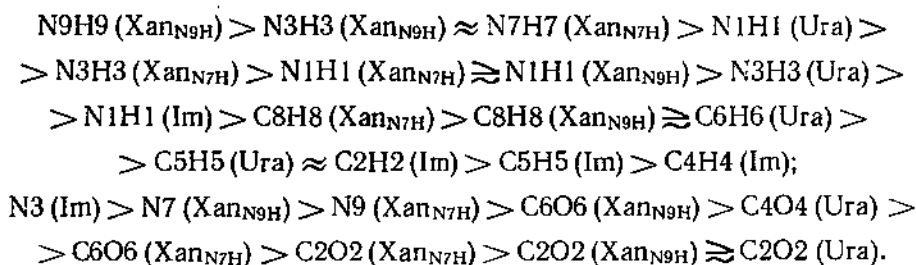
**Результати і обговорення.** Отримані енергії (в ккал/моль) протонування екзоциклічних атомів кисню карбонільних груп і ендоциклічних атомів азоту, не зв'язаних з атомами водню, а також енергії депротонування NH- і SH-груп двох енергетично найвигодніших тауто-

мерів молекулярного Хап N7H і N9H, Уга в основній таутомерній дієтоформі та Ім подані на рисунку. Від'ємний знак енергії протонування вказує на екзотермічний характер реакції протонування; депротонування є реакцією ендотермічною. Зазначимо, що атоми азоту іміногруп, а також  $\pi$ -електронна система як потенційні центри протонування відіграють для досліджуваних молекул другорядну роль, оскільки їх прототфільність значно нижча за таку карбонільних груп і ендоциклічних атомів азоту, не зв'язаних з атомами водню, і тут не розглядатимуться.



Енергії (ккал/моль) протонування ексциклічних атомів кисню карбонільних груп і ендоциклічних атомів азоту, не зв'язаних з атомами водню, а також енергії депротонування NH- і CH-груп двох енергетично найвигідніших таутомерів молекулярного Хап N7H і N9H, Уга в основній його таутомерній формі та Ім

Одержані результати дозволяють побудувати ряди кислотних і лужних властивостей Хап, Уга і Ім:

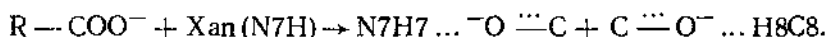
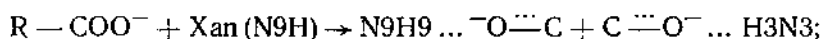
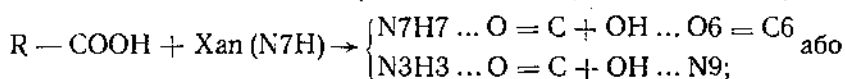
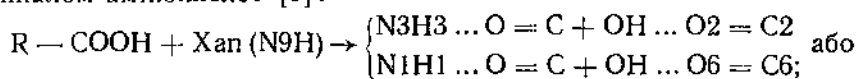


Ці ряди добре узгоджуються з отриманими нами раніше рядами [1] на основі розрахованих коливальних спектрів, суттєво їх доповнюючи.

Порівняння донорно-акцепторних властивостей Хап з такими Уга і Ім показує, що при конденсації Уга з Ім електронна структура імідазольного фрагмента зазнає сильніших збурень, ніж урацильного. Це пов'язано з тим, що Ім є значно більш спряженою системою, аніж Уга, причому їх аелювання підвищує спряженість імідазольного цикла за рахунок збільшення розмірів  $\pi$ -електронної системи [5, 6]. Окрім того, не виключається й те, що індуктивний ефект [7] урацилового фрагмента на імідазольний перевищує аналогічний ефект у зворотному напрямку. Це в сукупності призводить до того, що імідазольне кільце Хап має набагато більшу NH- і CH-кислотність і значно меншу лужність

ендоциклічного атома азоту, не зв'язаного з атомом водню, ніж молекула Im. При цьому ендоциклічний атом азоту імідазольного кільця Xan, не зв'язаний з атомом водню, залишається найімовірнішим місцем протонування. З іншого боку, Xan(N9H) має кращі як протонодонорні, так і протоноакцепторні властивості (а відтак — і комплексотвірну здатність) урацильного фрагмента, ніж Ura, оскільки кислотність його іміногруп N1H1 і N3H3 перевищує кислотність іміногруп N3H3 і N1H1 Ura відповідно, а прототільність його карбонільних груп C6O6 і C2O2 вища за прототільність карбонільних груп C4O4 і C2O2 Ura відповідно (див. рисунок). Це означає, що лише за допомогою урацильного фрагмента Xan N9H у вільному стані вступає у циклічне водневе спарювання з нуклеотидними основами за тими ж схемами взаємодії, що й Ura (див., наприклад, [8]).

Розраховані протонодонорні-протоноакцепторні властивості Xan у вільному стані дозволяють в рамках адитивного наближення спрогнозувати найвірогідніші схеми його високоспецифічної взаємодії за допомогою двох циклічних водневих зв'язків з електрично нейтральною і депротонованою карбоксильною групою — найбільш активним бічним радикалом амінокислот [9]:



Ці схеми взаємодії узгоджуються з експериментальними результатами [10], якщо врахувати, що домінуючою таутомерною формою Xan у слабкополярному апротонному розчиннику є N7H [1], а сильна високоспецифічна взаємодія Xan з депротонованою карбоксильною групою зсуває таутомерну рівновагу в бік таутомера N9H.

Насамкінець зазначимо, що Xan є типовою СН-кислотою: згідно з розрахунками, його газофазна СН-кислотність практично співпадає з газофазною СН-кислотністю такої «реперної» СН-кислоти, як 4-толуолнітріл [3]. Скориставшись кореляційними співвідношеннями, наведеними в роботі [3], легко визначити числове значення  $pK=28,3$ , що відбиває брутто-зміну енергії при депротонуванні групи C8H Xan N9H у слабкополярних розчинниках (тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, циклогексиламін і т. п.), а також логарифм константи швидкості дейтерообміну Xan N9H з етанолом по зв'язку C8H ( $-\lg K=1,42$ ) при температурі 180 °С, що є мірою кінетичної СН-кислотності.

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

#### ACIDIC-BASIC PROPERTIES OF MOLECULAR XANTHINE AND ITS COMPLEX FORMATION ABILITY

##### Summary

By means of semiempirical quantum mechanical AM1 method with full parameters optimization there were calculated the energies of protonation of exocyclic oxygen atoms of carbonyl groups and of endocyclic nitrogen atoms as well as energy of deprotonation NH- and CH-groups for two energetically prevalent xanthine's (Xan) tautomers N7H and N9H, for the main diketofrom of uracile (Ura) and for imidazole (Im). It was established, that endocyclic proton free nitrogen atom of Im ring of Xan is the most probable site of protonation; pyrimidine ring of Xan N9H is the better protonodonor and protonoacceptor than Ura. It was suggested that in vacuum Xan N9H forms cyclic H-pairing (for example, with nucleotide bases) through pyrimidine fragment as well as Ura. The most probable schemes for Xan interaction through two cyclic H-bonds with neutral and deprotonated carboxylic group are proposed; they are in agree with experimental results (N. V. Zheltovsky et al., 1993).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кондратюк І. В., Говорун Д. М., Желтовський М. В. Прототропія молекулярно-цивітеронна таутомерія ксантину: розрахунок методом АМ1 // Біополімери і клітина.— 1994.— 10, № 6.— С. 52—60.
2. Белл Р. Протон в химии.— М.: Мир, 1977.— 381 с.
3. 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.
4. Del Valle J. C., De Paz J. L. G. A theoretical study of the acidity of nitrogen heterocycles // J. Mol. Struct. (Theochem).— 1992.— 254.— P. 481—491.
5. Петров Э. С. Равновесная NH-кислотность органических соединений // Успехи химии.— 1983.— 111, № 12.— С. 1974—1992.
6. Ромм И. П., Гурьянова Е. Н. рН-сопряжение в ароматических соединениях элементов V и VI групп // Там же.— 1986.— LV, № 2.— С. 225—250.
7. Верещакин А. Н. Индуктивный эффект.— М.: Наука, 1988.— 110 с.
8. Хобза П., Заградник Р. Межмолекулярные комплексы. Роль Ван-дер-Ваальсовых систем в физической химии и биодисциплинах.— М.: Мир, 1989.— 376 с.
9. Zheltovsky N. V., Samoilenko S. A., Kolomiets I. N. et al. Some structural aspects of protein—nucleic acid recognition point mechanisms involving amino acid carboxylic groups // J. Mol. Struct.— 1989.— 214, N 15.— P. 15—26.
10. Желтовський М. В., Самійленко С. П., Коломієць І. М. та ін. Дослідження взаємодії гіпоксантину, ксантину та їх метил- і глікозилпохідних з карбоксильною групою амінокислот спектроскопічними методами // Біополімери і клітина.— 1993.— 9, № 3.— С. 72—77.

Ін-т молекуляр біології і генетики НАН України, Київ

Одержано 07.06.94