

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

ГАЗОФАЗНІ КИСЛОТНО-ЛУЖНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛЯРНОГО ГІПОКСАНТИНУ

Напівемпіричним квантовохімічним методом АМ1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів розраховано енергію протонування екзоциклічного атома кисню карбонільної групи та ендациклічних атомів азоту, зв'язаних з атомами водню, а також енергію депротонування всіх NH- і CH-груп двох енергетично найвигодніших молекулярних таутомерів гіпоксантину (Нур) N9H і N7H у вільному стані. Встановлено, що найімовірнішим місцем протонування Нур є ендациклічний атом азоту імідазольного кільця, не зв'язаний з атомами водню; при цьому «амідна» група H1N1C606 Нур має кращі як протонодонорні, так і протоноакцепторні властивості, ніж «амідні» групи H3N3C404, H3N3C202 урацилу та H1N1C606, H1N1C202 ксантину. Запропоновано найбільш вірогідні схеми взаємодії Нур з електрично 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 теоретичному вивченню газофазних кислотно-лужних властивостей молекулярного гіпоксантину (Нур). Інтерес до цього вельми цікавого як з теоретичної, так і з практичної точки зору питання викликаний, перш за все, тим, що саме ці фізико-хімічні характеристики визначають комплексотвірну здатність, а разом з нею — і біологічну активність цієї мінорної нуклеотидної основи, що має важливе біологічне значення.

Матеріали і методи. Основні термодинамічні характеристики кислотно-лужних властивостей Нур — енергію протонування ΔE^+ і енергію депротонування ΔE^- визначали за класичними формулами [2]:

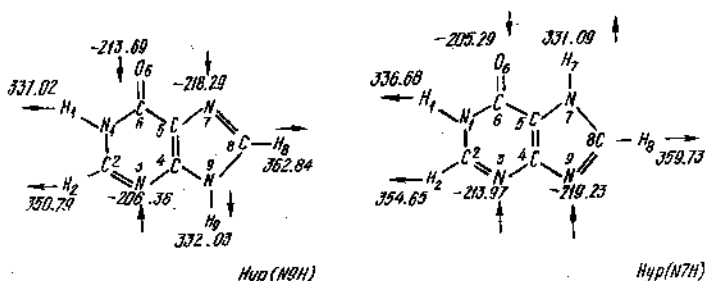
$$\Delta E^+ = \Delta H^+ - \Delta H - \Delta H(H^+); \quad (1)$$

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

де ΔH , ΔH^+ і ΔH^- — теплота утворення електрично нейтральної, протонуваної і депротонуваної молекули відповідно; $\Delta H(H^+) = 368,30$ ккал/моль — експериментальне значення теплоти утворення протона. При цьому величини ΔH , ΔH^+ і ΔH^- 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 дозволяє значно зменшити систематичну похибку визначення ΔE^+ і ΔE^- , пов'язану з обчисленням $\Delta H(H^+)$, і звести її до величини близько 6 ккал/моль; при цьому теоретичні значення ΔE^+ і ΔE^- слід розглядати як оцінку знизу [3].

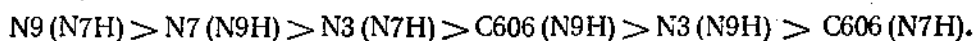
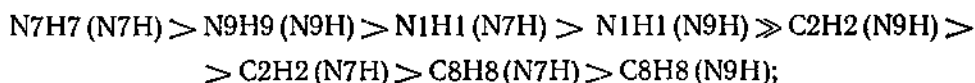
Результати і обговорення. Отримані енергії (ккал/моль) протонування екзоциклічного атома кисню карбонільної групи і ендациклічних атомів азоту, не зв'язаних з атомами водню, а також енергії депрото-

нування всіх NH- і CH-груп двох енергетично найвигідніших молекулярних таутомерів Нур [1] подані на схемі.



Від'ємний знак енергії протонування вказує на екзотермічний характер реакції протонування; депротонування є реакцією ендотермічною. Зазначимо, що атоми азоту іміногруп, а також π -електронна система як потенційні центри протонування відіграють для Нур другорядну роль, оскільки їхня прототільність значно нижча за таку карбонільної групи і ендотіклічних атомів азоту, не зв'язаних з атомами водню, і тут не розглядатимуться.

Одержані результати дозволяють побудувати ряди кислотних і лужних властивостей Нур:



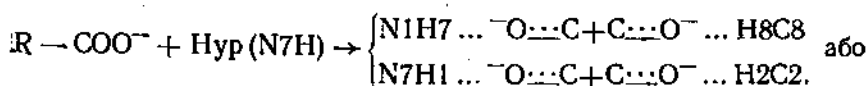
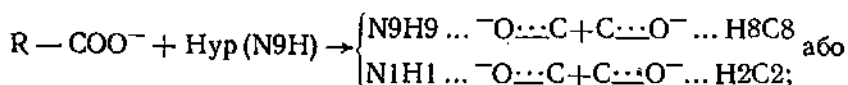
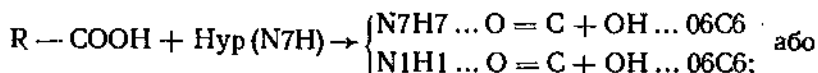
Ці ряди узгоджуються як з віднесенням сигналів в спектрі ПМР Нур [5], так і з інтерпретацією коливальних смуг в ІЧ спектрі Нур [6, 7], отриманому в умовах криогенної матричної ізоляції.

Порівняння протонодонорних-протоноакцепторних властивостей Нур з аналогічними властивостями молекули імідазолу (Im) [8] вказує на те, що електронні і геометричні характеристики імідазольного кільця Нур значно відрізняються від подібних параметрів молекулярного Im. Це пояснюється підвищенням спряженості імідазольного циклу при анелюванні за рахунок збільшення розмірів π -електронної системи [9, 10] та дією індуктивного ефекту [11]. В результаті імідазольне кільце Нур має набагато більшу NH- і CH-кислотність та значно меншу лужність, ніж молекула Im у вільному стані [8]. При цьому ендотіклічний атом азоту імідазольного кільця Нур, не зв'язаний з атомом водню, залишається, як і в Im, найімовірнішим місцем протонування (див. схему). З іншого боку, «амідна» група H1N1C6O6 Нур (N9H) має кращі як протонодонорні, так і протоноакцепторні властивості, ніж «амідні» групи H1N1C6O6, H1N1C2O2 ксантину (Xan) і H3N3C4O4, H3N3C2O2 урацилу (Ura), оскільки кислотність іміногруп N1H1 Нур перевищує таку іміногруп N1H1 і N3H3 Xan та Ura відповідно, а прототільність його карбонільної групи C6O6 вища за прототільність карбонільних груп C6O6, C2O2 Xan і C4O4, C2O2 Ura відповідно [8]. Це означає, що «амідна» група Нур є активнішим сайтом специфічного впізнання порівняно до відповідних «амідних» груп Xan і Ura.

Звертає на себе увагу істотно переважаюча кислотність групи C2H2 Нур порівняно з групою C8H8. Це є переконливим свідченням того, що воднево-дейтеро-третієвий обмін групи C8H8 Нур з водою при кислих і нейтральних рН відбувається не за прямим, а за опосередкованим механізмом [1].

Розраховані протонодонорно-протоноакцепторні властивості Нур у вільному стані, а також отримані раніше геометричні та електронні характеристики Нур [1] дозволяють у рамках адитивного наближення прогнозувати найвірогідніші схеми його високоспецифічної взаємодії за допомогою двох циклічних водневих зв'язків з електрично нейтраль-

ною і депротонованою карбоксильною групою — найактивнішим бічним радикалом амінокислот [5]:



Ці схеми взаємодії узгоджуються з експериментальними спектроскопічними результатами [5], якщо врахувати, що домінуючою таутомерною формою *Нур* у низькополярному апротонному розчиннику є *N9H* [1], а сильна високоспецифічна взаємодія *Нур* з депротонованою карбоксильною групою (карбоксилат-іоном) практично не порушує характеру таутомерної рівноваги.

Насамкінець зазначимо, що *Нур* є типовою *СН*-кислотою: згідно з розрахунками, його газова *СН*-кислотність практично співпадає з газоподібною *СН*-кислотністю такої «реперної» *СН*-кислоти, як 4-метилбензотіазол [3]. Скориставшись кореляційними співвідношеннями, наведеними в праці [3], легко визначити числове значення $pK=21,6$, що відбиває бруто-зміну енергії при депротонуванні групи *С2Н2 Нур (N9H)* у низькополярних розчинниках (тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, циклогексамін і т. п.), а також логарифм константи швидкості дейтерообміну *Нур (N9H)* з етанолом по зв'язку *С2Н2* ($\lg K=1,0$) при температурі 180 °С, що є мірою кінетичної *СН*-кислотності.

Роботу виконано при фінансовій підтримці Держкомітету України з питань науки і технологій.

Автори вдячні фірмі «Комп'ютер центр» (Київ) за люб'язне надання комп'ютерів «Texas Systems» для проведення розрахунків.

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

ACIDIC-BASIC PROPERTIES OF MOLECULAR HYPOXANTHINE IN VACUUM

Summary

By means of semiempirical quantum mechanical AM1 method with full parameters optimization there were calculated the energies of protonation of exocyclic oxygen atom of carbonyl group and of endocyclic proton free nitrogen atoms as well as energy of deprotonation NH- and CH-groups for two energetically prevalent hypoxanthine's (*Hyp*) tautomers *N7H* and *N9H* in vacuum. It was established, that endocyclic proton free nitrogen atom of imidazole ring is the most probable site of protonation; «amide» group *H1N1C606* of *Hyp* has the better protonodonor and protonoacceptor properties than the «amide» groups *H3N3C404*, *H3N3C202* of uracile and *H1N1C606*, *H1N1C202* of xanthine. The most probable schemes for *Hyp* 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. *Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В.* Прототропна молекулярно-циклеронна таутомерія гіпоксантину: розрахунок методом AM1 у вакуумному наближенні // Біополімери і клітина.— 1995.— 11, № 1.— С. 30—35.
2. *Белл Р.* Протон в хемії.— М.: Мир, 1977.— 381 с.

3. Тулицын И. Ф., Попов А. С., Шibaев 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.— 1992.— 254.— P. 481—491.
5. 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.
6. Шеина Г. Г., Радченко Е. Д., Степаньян С. Г. и др. Колебательные спектры гипоксантина // Биофизика.— 1986.— 31, № 4.— С. 555—560.
7. Sheina G. G., Stepanian S. G., Radchenko E. D., Blagoi Yu. P. IR spectra of guanine and hypoxanthine isolated molecules // J. Mol. Struct.— 1987.— 158.— P. 275—292.
8. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Кислотно-лужні властивості молекулярного ксантину та його комплексотвірна здатність // Біополімери і клітина.— 1994.— 10, № 6.— С. 61—64.
9. Петров Э. С. Равновесная NH-кислотность органических соединений // Успехи химии.— 1983.— 52, № 12.— С. 1974—1992.
10. Ромм И. П., Гурьянова Е. Н. Р_π-сопряжение в ароматических соединениях элементов V и VI групп // Там же.— 1986.— 55, № 2.— С. 225—250.
11. Верещагин А. Н. Индуктивный эффект.— М.: Наука, 1988.— 110 с.

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

Одержано 05.09.94