

УДК 577(322+323):543(424+424.4)

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

Прототропна молекулярно-цвітеріонна таутомерія пурину*

Напівемпіричним квантовохімічним методом AM1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів при нормі градієнта < 0,01 досліджено прототропну молекулярно-цвітеріонну таутомерію пурину (Pur) у вільно-му стані. Встановлено, що його таутомерне молекулярно-цвітеріонне сімейство, займаючи діапазон відносних енергій близько 102 ккал/моль, складається з 33 планарних дипольно-стійких ізомерів — 4 молекулярних і 29 цвітеріонних. При цьому молекулярні таутомери Pur утворюються внаслідок міграції імінопротона; в утворенні цвітеріонів беруть участь також і карбопротони. Основним і практично єдиним молекулярним таутомером Pur в газовій фазі є форма N9H (99,8% при кімнатній температурі). Серед таутомерів-цвітеріонів енергетично найвигіднішою є ілідна форма з локалізацією імінопротонів при атомах N7 і N9 без атома водню при атомі C8. З її існуванням автори пов'язують молекулярно-кінетичний механізм воднево-третієвого обміну групи C8H з водою при відповідних рН. У розчині з універсальним механізмом сольватації ($\epsilon \gg 1$) має місце, як показує кількісна оцінка в рамках класичної моделі Онзагера, таутомерна рівновага Pur (N9H) (98 %) \leftrightarrow Pur (N7H) (2 %). Порівняння результатів розрахунку з експериментом свідчить про їхню адекватність.

Вступ. У попередній нашій роботі [1] зафіксовано явище прототропної молекулярно-цвітеріонної таутомерії в імідазолі та піримідині. Встановлено, що в його основі лежить досить висока СН-кислотність (особливо групи С2Н) цих молекул у поєднанні з яскраво вираженою лужністю. Це дозволило з єдиних фізико-хімічних позицій пояснити молекулярно-кінетичний механізм воднево-третієвого обміну групи С2Н цих сполук з водою при відповідних рН та його особливості [2—5]: по суті ілідна форма, яка являє собою енергетично найвигідніший таутомер-цвітеріон, що характеризується відсутністю атома водню при атомі С2, є перехідним станом цієї реакції, причому енергетичний бар'єр Н \leftrightarrow Т-обміну в піримідині значно вищий, ніж в імідазолі.

По аналогії з імідазолом та піримідином [1] молекулярно-цвітеріонний характер прототропної таутомерії можна очікувати і в пурині (Pur), оскільки ця молекула теж є поліфункціональною сполукою, що поєднує в собі як лужні (N- і π -), так і кислотні (NH- і СН-) властивості [6].

Ця праця присвячена дослідженню прототропної молекулярно-цвітеріонної таутомерії вільного пурину з метою вивчення поширеності цього досить цікавого як з теоретичної [7], так і з практичної [2—5] точки зору явища серед біологічно важливого класу сполук — нуклеотидних основ. Традиційно цим ефектом при теоретичному аналізі прототропної таутомерії азотистих основ нехтують (див., наприклад, [8—10]).

Матеріали і методи. Методика розрахунків з використанням напівемпіричного квантовохімічного методу AM1 в режимі оптимізації всіх структурних параметрів з нормою градієнта < 0,01 детально викладена в попередніх наших роботах (див. [1] і наведену там бібліографію).

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

Результати і обговорення. Таутомерне молекулярно-цвітеріонне сімейство вільного Pur, займаючи діапазон відносних енергій близько 102 ккал/моль, складається з 33 планарних дипольно-стійких ізомерів — 4 молекулярних (I—III, V) і 29 цвітеріонних (IV, VI—XXXIII) (див. рисунок і табл. 1—3). При цьому відхилення атомів від площинності (найбільшими вони є для молекулярного таутомера III: $< 0,0018 \text{ \AA}$) значно менші за амплітуди непланарних теплових коливань.

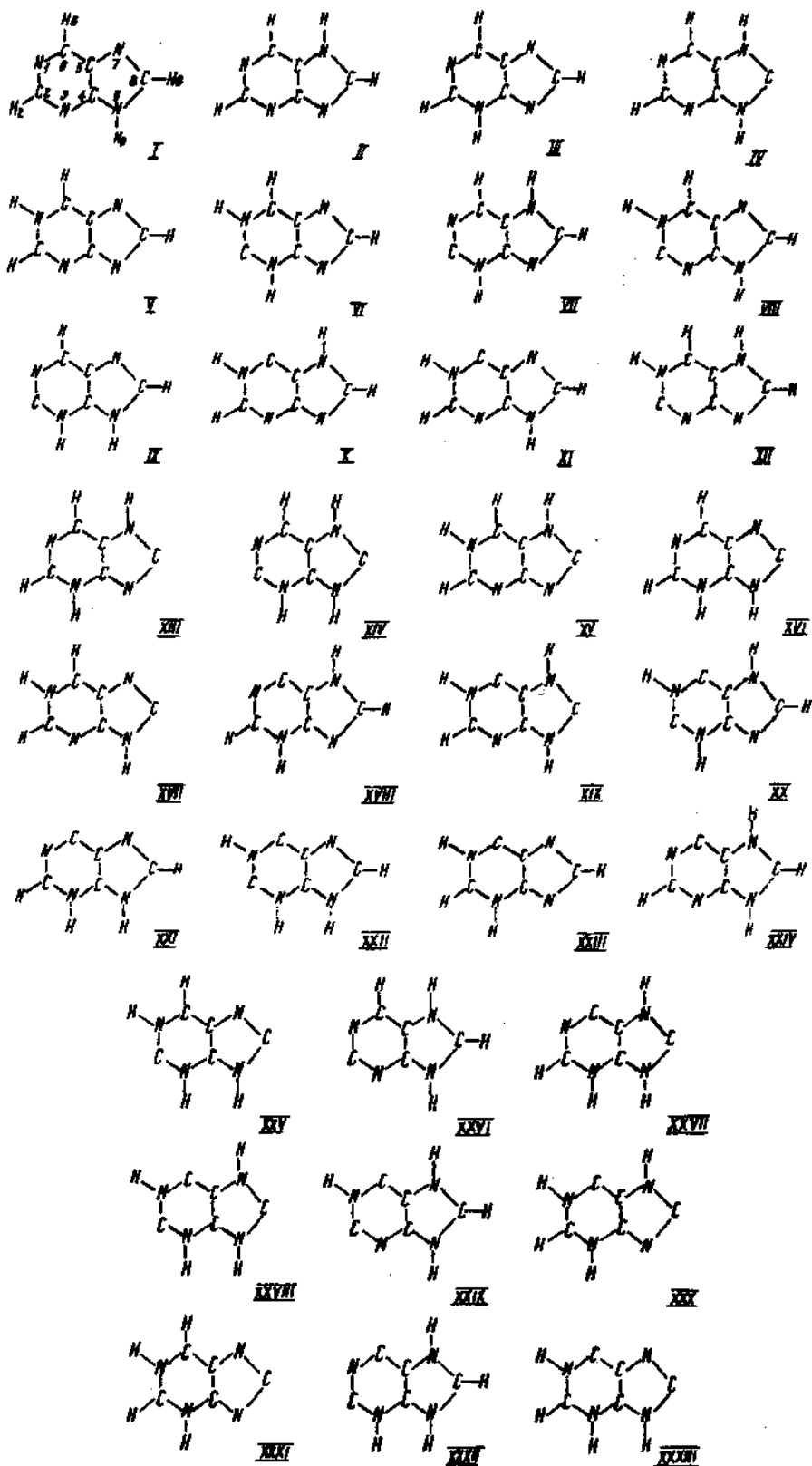
Як видно з табл. 1, молекулярні таутомери Pur займають діапазон відносних енергій 19,26 ккал/моль, при цьому їхні дипольні моменти лежать в межах 3,24 (I)—6,86 D (V), а перші адіабатичні потенціали іонізації змінюються від 9,49 (III) до 9,73 eV (II). Всі таутомери-цвітеріони, за винятком основної ілідної форми IV, є більш високоенергетичними, ніж молекулярні таутомери, структурами — вони займають більш ніж в чотири рази ширший діапазон відносних енергій ($\sim 87,2$ ккал/моль), маючи при цьому значно більші дипольні моменти, що лежать в межах 1,22 (IV) — 13,47 D (XXXI), і помітно менші потенціали іонізації, які змінюються від 7,55 (XXXII) до 9,75 eV (IV) (див. табл. 1). Молекулярні таутомери Pur утворюються внаслідок міграції імінопротона, в утворенні таутомерів-цвітеріонів беруть участь також і карбопротони. Серед таутомерів-цвітеріонів енергетично найвигіднішою є основна ілідна форма IV, що характеризується локалізацією імінопротонів при атомах N7 і N9 без атома водню при атомі C8 (див. рисунок і табл. 1—3).

Як молекулярні, так і цвітеріонні таутомери Pur є квазіжорсткими структурами — на це вказує наявність низькочастотних фундаментальних коливань в їхніх спектрах. Так, наприклад, частота найбільш низькоенергетичного непланарного коливання «метеликового» типу (згин кільця уздовж зв'язку C4—C5) для основного таутомера I становить 226 см^{-1} (немасштабоване значення розрахованої частоти). Отже, найвірогіднішою формою анізотропної агрегаційної мінливості Pur є згин пуринового кільця по зв'язку C4—C5 (енергетично найвигідніша деформація).

Отримані результати свідчать (див. рисунок і табл. 1—3), що прототропна таутомерія Pur у вільному стані зумовлена, в основному, таутомерією його імідазольного кільця. Основною і практично єдиною молекулярною формою Pur у газовій фазі є N9H (99,8 %) з локалізацією імінопротона при атомі N9 імідазольного кільця, при цьому основний таутомер N9H (I) є менш полярною молекулою, ніж таутомер N7H (II). Цей висновок повністю узгоджується як з експериментальними даними (див. [10] і наведену там бібліографію), так і з теоретичними *ab initio* — розрахунками в базисі 6—31 G* [10] (розраховані цим методом дипольні моменти таутомерів Pur N9H і N7H становлять 3,64 і 5,98 D відповідно, причому енергія таутомера N7H перевищує енергію основного молекулярного таутомера N9H (з урахуванням нульової ковальної енергії) на 22 кДж/моль), істотно розширюючи і доповнюючи останні.

Незважаючи на незначний вміст основної ілідної форми Pur IV, саме завдяки її існуванню стає можливим воднево-третієвий обмін групи C8H з водою при відповідних pH [2—5]: по суті основна ілідна форма Pur є перехідним станом цієї реакції.

Аналіз отриманих нами раніше [1], а також нинішніх результатів (див. табл. 1 і рисунок) показує, що з-поміж цвітеріонних таутомерів Pur, Pur та Im найменшу енергію мають ілідні форми, які утворюються шляхом міграції найкисліших карбопротонів на сусідній, валентно зв'язаний з атомом вуглецю ендациклічний атом азоту. При цьому відповідна ілідна форма має тим нижчу енергію, чим кисліший карбопротон, основніший ендациклічний атом азоту і спряженіший фрагмент молекули задіяні в її утворенні. На нашу думку, цей висновок має загальний характер для основ нуклеїнових



Кількість прототропних молекулярно-цвітеріонних таутомерів вільного пурину

Таблиця 1

Деякі фізико-хімічні характеристики прототропних молекулярно-цітеріонних таутомерів вільного пурину

Таутомер	Теплота утворення, ккал/моль	Дипольний момент, D	Потенціал іонізації, eВ
I	89,86*	3,24	9,64
II	93,88	5,30	9,73
III	103,14	4,15	9,49
IV	104,33	1,22	9,75
V	109,13	6,86	9,50
VI	119,28	3,23	9,61
VII	122,05	6,50	9,38
VIII	122,26	3,40	9,33
IX	122,70	6,66	9,49
X	128,15	2,56	9,07
XI	128,83	4,25	8,92
XII	129,90	8,70	9,27
XIII	130,35	5,09	9,59
XIV	137,73	3,41	9,55
XV	138,60	9,98	9,48
XVI	139,13	8,57	9,03
XVII	139,59	9,17	8,97
XVIII	140,39	4,20	8,52
XIX	141,11	3,37	9,22
XX	144,23	2,67	8,81
XXI	149,57	10,04	8,38
XXII	150,38	6,35	8,68
XXIII	153,28	8,88	8,84
XXIV	154,59	10,31	7,79
XXV	155,52	6,55	9,11
XXVI	155,56	13,32	7,93
XXVII	159,29	6,71	8,63
XXVIII	162,07	2,85	8,93
XXIX	171,76	9,86	7,88
XXX	180,12	9,65	8,92
XXXI	181,58	13,47	8,61
XXXII	190,49	13,37	7,55
XXXIII	191,51	11,97	8,42

* Повна енергія основного молекулярного таутомера I з нерухомими ядрами -35079,19 ккал/моль.

Таблиця 2

Структурні характеристики молекулярних таутомерів пурину I і III та основної лінійної форми IV*

Валентний зв'язок	I			III			Валентний кут	IV		
	I	II	IV	I	II	IV		I	II	IV
N1C2	1,372	1,373	1,361	N1C2N3	128,8	128,9	128,6			
C2N3	1,352	1,351	1,362	C2N1C6	117,9	117,7	117,8			
N3C4	1,365	1,364	1,354	N1C6C5	120,7	119,9	120,3			
C4C5	1,470	1,474	1,469	C6C5C4	116,2	118,2	117,2			
C5C6	1,413	1,410	1,402	C5C4N3	123,4	121,2	122,6			
N1C6	1,338	1,337	1,348	C4N3C2	113,0	114,1	113,5			
C5N7	1,402	1,391	1,405	C4C5N7	109,5	106,1	106,3			
N7C8	1,343	1,406	1,385	C5N7C8	105,1	106,2	110,0			
C8N9	1,411	1,343	1,388	N7C8N9	114,0	114,2	108,1			
C4N9	1,400	1,419	1,414	C8N9C4	106,0	105,1	109,9			
C2H2	1,111	1,111	1,111	N9C4C5	105,4	108,4	105,7			
C6H6	1,105	1,103	1,103	N3C2H2	115,6	115,7	115,3			
C8H8	1,098	1,099	—	N1C6H6	117,7	117,5	117,0			
N7H7	—	0,984	0,986	N9C8H8	121,1	124,3	—			
N9H9	0,985	—	0,988	C4N9H9	126,4	—	124,3			
				C5N7H7	—	126,5	124,4			

* Довжини валентних зв'язків наведені в ангстремах, величини валентних кутів — в градусах.

Таблиця 3

 Заряди на атомах (e) молекулярних таутомерів I і II та основної ілідної форми IV пурину

АТОМ	I	II	IV
N1	-0.185	-0.160	-0.167
C2	-0.020	-0.051	-0.033
N3	-0.159	-0.099	-0.150
C4	0.024	0.002	0.036
C5	-0.170	-0.149	-0.144
C6	0.031	-0.019	-0.019
N7	-0.110	-0.225	-0.243
C8	-0.033	-0.015	0.062
N9	-0.228	-0.116	-0.250
H2	0.194	0.196	0.197
H6	0.180	0.166	0.171
H7	—	0.265	0.266
H8	0.206	0.206	—
H9	0.272	—	0.274

кислот та їхніх аналогів.

Перехід Pur з газоподібного стану до розчину з універсальним механізмом сольватації («інертний» розчинник) змінює таутомерну рівновагу $N9H \leftrightarrow N7H$, істотно зсуваючи її вправо. Дійсно, енергетична щільність між молекулярними таутомерами Pur II ($N7H$) і Pur I ($N9H$) у розчині з $\epsilon > 1$, величина якої у вільному стані з урахуванням нульової коливальної енергії (59,45 і 59,29 ккал/моль для таутомерів I і II відповідно) становить $E_{II} - E_I = 3,85$ ккал/моль, зменшується, як показує оцінка в рамках класичної моделі Онзагера [11] ($a_1 \approx a_{II} = 4,5 \text{ \AA}$), порівняно з вільним станом на 1,39 ккал/моль. В результаті спостерігається рівновага молекулярних таутомерних форм Pur ($N9H$) (98 %) і Pur ($N7H$) (2 %) при кімнатній температурі.

Для порівняння зазначимо, що у воді (амфотерний розчинник), де гідратація Pur має специфічний характер, молекулярні таутомери $N9H$ та $N7H$ мають майже однаковий вміст, а в диметилсульфоксиді (апротонний диполарний розчинник), де сольватація Pur теж специфічна, вміст основної таутомерної форми $N9H$ майже вдвічі перевищує вміст таутомерної форми $N7H$ (див. [10] і наведену там бібліографію). Це пояснюється як відмінністю їхніх діелектричних проникностей, так і тим, що диметилсульфоксид має вищу лужність, ніж вода, причому остання, на відміну від першого, проявляє ще й досить сильні кислотні властивості [12, 13].

Насамкінець зазначимо, що, запобігаючи перевантаженню статті, ми привели числові характеристики геометричної та електронної структури лише трьох таутомерів (Pur) — двох молекулярних ($N9H$ і $N7H$) і одного цвітеріонного (основна ілідна форма) з усього сімейства молекулярно-цвітеріонних таутомерів. Решта цифрових масивів зберігається в комп'ютерному банку даних відділу молекулярної біофізики Інституту молекулярної біології та генетики НАН України.

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

PROTOTROPIC MOLECULAR-ZWITTERION TAUTOMERISM OF PURINE

Summary

The prototropic molecular-zwitterion tautomerism of purine (Pur) in vacuum was investigated by means of semiempirical quantum mechanical AM1 method with full optimization of all structural parameters. It was established that molecular-zwitterion family of Pur occupies the energetical range

about 102 kcal/mol and includes 33 dipole-stable isomers — 4 molecular and 29 zwitterion ones. Molecular tautomers of Pur are formed by iminoproton migration, in the case of zwitterions carboxprotons are involved as well. The N7H molecular tautomer is the main and practically the only tautomeric form of Pur in gas phase (99.8 % at the room temperature). Among the tautomer-zwitterions ilid form with the protons localization at N7 and N9 and C8H proton absence is the most favourable from energetic view. The authors relate this ilid form to molecular-kinetic mechanism of hydrogen-tritium exchange of C8H group with water under corresponding pH. In the solvent with universal mechanism of solvation ($\epsilon > 1$) there is the tautomeric Pur N9H (98%) \leftrightarrow Pur N7H (2%) equilibrium, as is evidenced by quantitative estimation in the frame of Onzager's classical model. The comparison of calculated and experimental data demonstrates an agreement between them.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Прототропна молекулярно-зwitteriонна таутомерія імідазолу та піримідину // Біополимери и клетка.—1995.—11, № 6.—С. 41—44.
2. Маслова Р. Н., Лесник Е. А., Варшавский Я. М. Кинетика и механизм $^1\text{H} \rightarrow ^3\text{H}$ -обмена в $\text{C}_8\text{H}_{(8)}$ -группах производных пурина // Молекуляр. биология.—1975.—9, № 2.—С. 310—320.
3. 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.
4. Benevides J. M., Lemeur 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.
5. Voerth D. W., Harding F. X., Jr. Theoretical investigation of acidity and isotope exchange in purine nucleotide cations // J. Amer. Chem. Soc.—1985.—107, N 10.—P. 2952—2969.
6. Говорун Д. М., Кондратюк І. В., Желтовський М. В. Кислотні-лужні властивості піримідину, імідазолу та пурину у вільному стані: розрахунок методом AM1 // Біополимери и клетка.—1995.—11, № 5.—С. 21—25.
7. Зефиоров Н. С., Трач С. С. Перегрупуировки и циклизации. XV. Таутомерия: общие проблемы, классификация, поиск новых топологических и реакционных типов // Журн. орг. химии.—1976.—12, № 4.—С. 697—718.
8. Norinder U. A theoretical reinvestigation of the nucleic bases adenine, guanine, cytosine, thymine and uracil using AM1 // J. Mol. Struct. (Theochem).—1987.—151.—P. 259—269.
9. Sabio M., Topiol S., Lumma W. C., Jr. An investigation of tautomerism in adenine and guanine // J. Phys. Chem.—1990.—94, N 4.—P. 1366—1372.
10. 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.
11. Самошин В. В., Зефиоров Н. С. Конформационные превращения органических молекул в растворах // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева.—1984.—29, № 5.—С. 521—530.
12. Курц А. Л. Роль растворителя в органических реакциях // Там же.—С. 530—540.
13. Филалов Ю. Я. Теория кислотно-основного взаимодействия в современной химии неводных растворов // Там же.—С. 510—514.