

УДК 548.31

## ВЛИЯНИЕ $\pi$ -СОПРЯЖЕНИЯ ДОНОРА И АКЦЕПТОРА ВОДОРОДНОЙ СВЯЗИ НА ТЕРМОСТОЙКОСТЬ ГИДРАТОВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

А.М. Банару, Ю.Л. Словохотов

*(кафедра физической химии; e-mail: banaru@mail.ru)*

Для молекул, образующих в кристалле водородные связи, стабилизированные  $\pi$ -сопряжением, предложен параметр, оценивающий меру  $\pi$ -стабилизации на основе теории резонанса. На примере азотистых оснований цитозина, тимина, гуанина и аденина показана корреляция данного параметра с термической устойчивостью кристаллов.

**Ключевые слова:** водородная связь,  $\pi$ -сопряжение, теория резонанса, нуклеозид, гидрат.

Водородная связь, стабилизированная  $\pi$ -сопряжением донора и акцептора водородной связи, стала объектом научных исследований достаточно давно [1–3]. Ее основное отличие от нестабилизированной водородной связи состоит в том, что взаимное сродство донора и акцептора существенно усилено, вследствие чего указанная связь формируется даже при наличии в молекуле иных, сопоставимых по силе центров водородной связи [4]. Обращает на себя внимание широкая распространенность  $\pi$ -стабилизированной водородной связи в биологических системах. В частности, комплементарные азотистые основания, взаимодействуя, образуют восьмичленные циклы с  $\pi$ -сопряжением двойных связей, а водородные связи амидогрупп в полипептидах организуют их вторичную структуру [5]. На резонансную стабилизацию водородных связей косвенно указывает их кооперативность. Так, прирост энергии цепочечного агломерата мочевины при добавлении нового звена растет с увеличением длины цепи [6]. Водородные связи комплементарных азотистых оснований также усиливают друг друга [7]. По-видимому, прочность водородных связей такого типа возрастает по мере увеличения степени делокализации  $\pi$ -электронов, приводя к росту термической устойчивости образованного ими соединения. В связи с этим представляется возможным оценить степень влияния  $\pi$ -сопряжения донора и акцептора водородной связи на ее прочность в кристаллах, используя экспериментально измеримую величину их температуры плавления ( $T_{пл}$ ). Этой оценке и посвящена настоящая работа.

Чтобы уменьшить число факторов, влияющих на  $T_{пл}$ , в качестве объектов исследования были выбраны следующие классы веществ: гидраты низкомолекулярных органических соединений и гидраты нукле-

озидов. В первой выборке гидратов все водородные связи органических молекул, как правило, насыщены, и вклад таких связей (а значит, и  $\pi$ -сопряжения донора и акцептора водородной связи) в потенциальную энергию кристалла максимален. В выборке гидратов нуклеозидов, обладающих высокими и при этом близкими молекулярными массами (ММ), минимизированы объективно существующие корреляции ММ с  $T_{пл}$ .

### Обработка данных

С помощью стандартного поискового запроса структурные данные извлекались из Кембриджского банка [8] и подвергались статистической обработке в программном приложении *StatistiXL* [9]. Анализ главных компонент (РСА) [10] проводился с построением корреляционной матрицы длин связей в исследуемом  $\pi$ -сопряженном молекулярном фрагменте. Используя элементы матрицы нагрузок, т.е. матрицы перехода от  $m$ -мерного евклидова пространства, где  $m$  – число анализируемых длин связей, к  $m'$ -мерному пространству выделенных главных компонент (РС), полный массив длин связей разбивали на несколько групп взаимно коррелированных величин. Длины двух различных связей относились к одной группе, если модули соответствующих нагрузок были близки. Практически это означало, что оба значения попадали в один из следующих интервалов: [0; 0,2), [0,2; 0,4), [0,4; 0,6), [0,6; 0,8). Для анализа оставляли лишь те компоненты, наибольшая нагрузка для которых составляла не меньше 0,6.

В рамках теории резонанса [11] волновую функцию молекулы представляют в виде линейной комбинации волновых функций резонансных структур с коэффициентами, определяющими вклад соответствующих

структур в промежуточную форму. Вклад эквивалентных резонансных форм пропорционален их числу. Наибольший вклад, как правило, вносят  $\pi$ -резонансные ионы с заряженными гетероатомами, поэтому если гетероатомы являются центрами водородной связи, а заряды на них усиливают ее ковалентный характер, то с ростом вклада таких резонансных структур прочность водородной связи должна увеличиваться. Следовательно, энергия кристалла должна зависеть от всякого параметра, характеризующего этот вклад.

В настоящей работе один из возможных параметров  $\Pi$  конструировали следующим способом. Строили  $\pi$ -резонансную структуру данной молекулы с разделением зарядов и все структуры, резонансные ей, считая, что

$$\Pi = \sum_{i=1}^N w_i n_i,$$

где  $N$  – общее число структур с разным разделением зарядов,  $w_i$  – весовой множитель,  $n_i$  – число структур с одинаковым ( $i$ -м) разделением зарядов. Принимали  $w_i = 1$ , если положения обоих зарядов соответствовали наблюдаемым положениям или центрам водородных связей в кристалле;  $w_i = 0,5$ , если положение одного заряда соответствовало наблюдаемому положению или центру водородной связи в кристалле;  $w_i = 0$  в остальных случаях. Весовой множитель резонансных структур с депротонированной группой – OH, выступающей и как донор, и как акцептор водородной связи, оценивался в 0,5. В рассмотрение не включались карбионы по причине их малого вклада в наблюдаемую структуру по сравнению с вкладом ионов с заряженными гетероатомами. На рис. 1 показаны значения  $w$  для резонансных структур цитозина и тимина.

### Обсуждение результатов

Анализ термической устойчивости гидратов простых классов молекул показал, что температура плавления (разложения) весьма чувствительна к молекулярной массе и менее чувствительна к стехиометрии гидрата, поскольку гидраты с разными гидратными числами ( $n = 0,33-10,75$ ) группируются на диаграмме  $T_{пл}$  (ММ) вблизи одной общей линии (рис. 2). Коэффициент корреляции по Пирсону составляет 0,913 (значимость корреляции  $1,14 \cdot 10^{-20}$ ). При этом группа точек, отвечающая мономинам, распадается на две: повышение степени гидратации до значений, соответствующих формированию трехмерно-

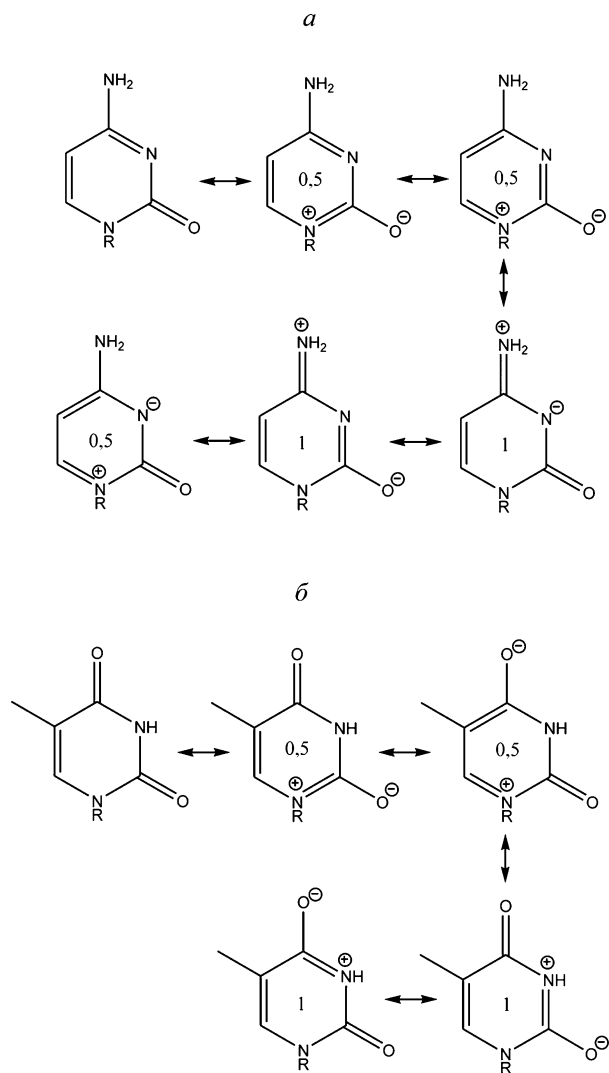


Рис. 1. Весовой вклад  $w$  резонансных структур цитозина (а) и тимина (б) при полном насыщении Н-связей

го каркаса из молекул воды, скачкообразно приближает значение  $T_{пл}$  к  $0^\circ\text{C}$ .

Выбор именно таких классов соединений (рис. 2) был обусловлен неравномерностью структурных данных по монофункциональным молекулам в Кембриджском банке. Например, благодаря широкому изучению терпенов и стероидов оказалась доступна большая выборка гидратов алкилдиолов, в то время как количество гидратов моноатомных спиртов мало (диолов – 29; триолов – 6; тетра-, гекса- и моноатомных спиртов – по 2).

На рис. 3 показана зависимость  $T_{пл}(\Pi)$  для моногидратов. Коэффициент корреляции Пирсона составляет 0,768 (значимость  $7,07 \cdot 10^{-9}$ ). Заметим, что так как число структур в Кембриджском банке быстро падает с ростом  $n$ , любая выборка полигидратов не бу-

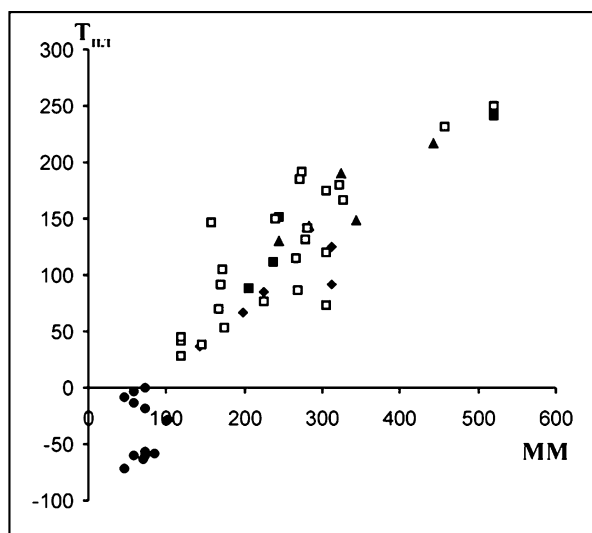


Рис. 2. Зависимость температуры плавления ( $^{\circ}\text{C}$ ) от молекулярной массы (а.е.м.) для гидратов алкилдиолов (незакрашенные квадраты), алкилмоно- и diketонов (закрашенные квадраты), третичных алкилдиамидов (треугольники), вторичных алкилтетраминнов (ромбы), первичных моноаминов (круги)

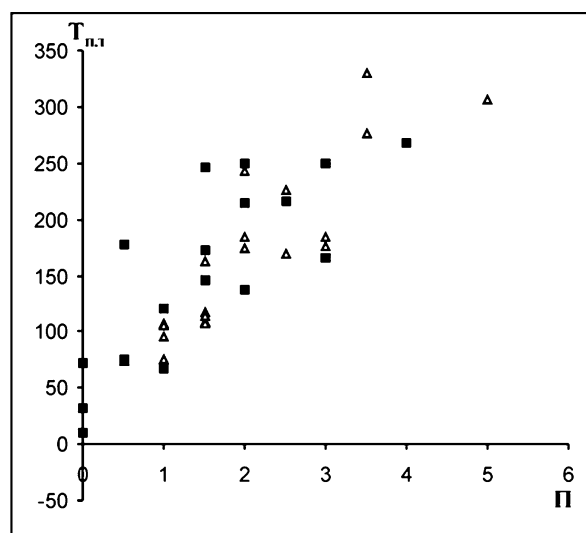


Рис. 3. Зависимость температуры плавления ( $^{\circ}\text{C}$ ) от  $\Pi$  для моногидратов без водных агрегатов (треугольники) и моногидратов с островными либо цепочечными водными агрегатами (квадраты) соединений с  $\text{MM } 100\text{-}300$  а.е.м.

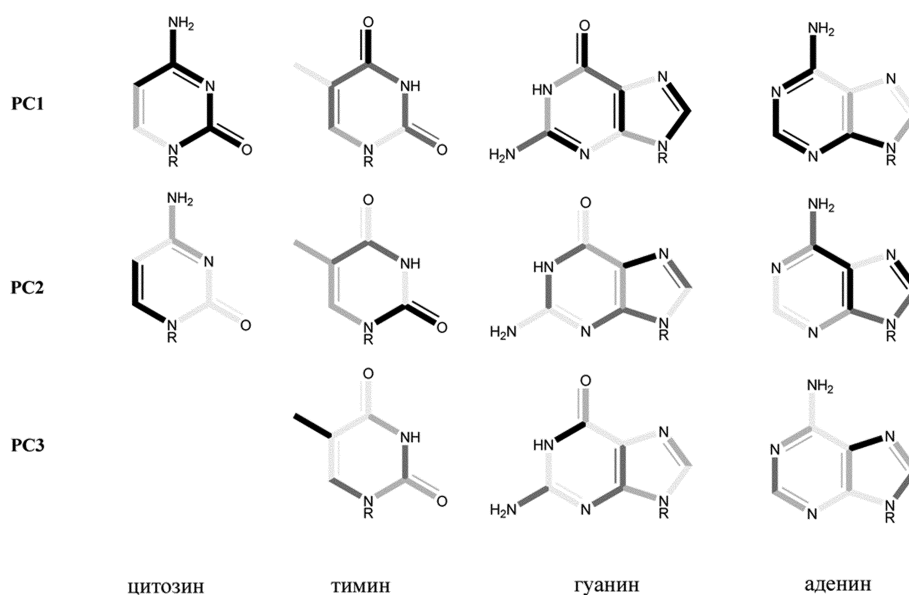


Рис. 4. Нагрузки длин связей в молекулах азотистых оснований для компонент PC1, PC2, PC3 по результатам анализа главных компонент с помощью построения корреляционной матрицы. Контрастность цвета пропорциональна модулю нагрузки длины связи для данной компоненты

дет представительной. Подтвердить возникшее предположение о том, что агрегация молекул воды понизит  $T_{\text{пл}}$ , не удалось (рис. 3).

Различие значений  $\Pi$ , рассчитанных при полном насыщении водородных связей, попарно у пиримидиновых и пуриновых оснований (рис. 4) приводит к различию в термической устойчивости гидратов соот-

ветствующих нуклеозидов с близкой молекулярной массой (таблица). Отметим, что и в случае гомомолекулярных нуклеозидов, одинаковых для тимина и цитозина,  $T_{\text{пл}}$  ощутимо различается: например, для пары NAGLEM ( $170^{\circ}\text{C}$ ) и NAGLIQ ( $200^{\circ}\text{C}$ ) (рис. 5), хотя  $T_{\text{пл}}$  чистых тимина и цитозина практически совпадает ( $315^{\circ}\text{C}$  [12]). При этом чистый гуанин

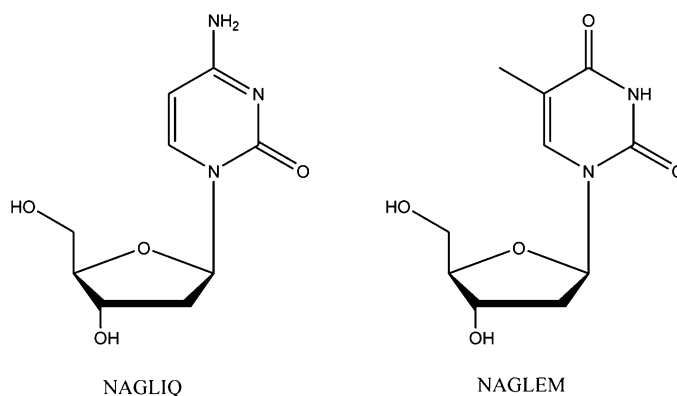


Рис. 5. Структурные формулы соединений с рефкодами NAGLIQ и NAGLEM

**Температуры плавления моногидратов нуклеозидов с близкой молекулярной массой по данным Кембриджского банка [8]**

Рефкод	Состав	ММ, а.е.м.	$T_{пл}$ , °C
пиримидиновые нуклеозиды			
N-замещенный цитозин (Π = 3,5)			
EDEVIS	$C_{10}H_{13}N_3O_3 \cdot H_2O$	223,23	200
LALKOZ	$C_{11}H_{13}N_3O_3 \cdot H_2O$	235,24	166
N-замещенный тимин (Π = 3)			
MAWBIV	$C_{11}H_{14}N_2O_6 \cdot H_2O$	270,24	120
QECCOQ	$C_{11}H_{16}N_2O_4S_2 \cdot H_2O$	304,39	83
RIGTEG	$C_{10}H_{13}N_3O_5 \cdot H_2O$	255,23	118
RIGTIK	$C_{11}H_{15}N_3O_5 \cdot H_2O$	269,26	122
пуриновые нуклеозиды			
N-замещенный гуанин (Π = 5)			
RECZAA	$C_{11}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$	265,27	290
YACGUE	$C_{10}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$	253,26	277
N-замещенный аденин (Π = 3,5)			
CECZOZ	$C_{12}H_{17}N_5O_2 \cdot H_2O$	263,30	232
MARBEM	$C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$	277,29	250
WIPWEX	$C_{10}H_{11}N_5O_2 \cdot H_2O$	233,23	173

(380°C) устойчивее, чем аденин (353°C). Анализ главных компонент по массиву структурных данных с  $R < 0,06$  (рис. 4) показывает, что в молекуле гуанина все двойные связи сопрягаются, обеспечивая резонансную стабилизацию водородных связей, образованных amino- и карбонильной группами. В молекуле аденина ароматическая система в гораздо меньшей степени является резонансно-стабилизирующей. Эти результаты подтверждают ранее сделанное заключение

аналогичного характера [13] на основании расчета *ab initio*.

### Заключение

Применение описанного метода учета влияния  $\pi$ -сопряжения в молекуле на термическую устойчивость вещества ограничено кругом кристаллических структур, в которых велик вклад водородного связывания и постоянного диполь-дипольного взаимодействия

ствия, что не позволяет использовать его для структур, имеющих сугубо ван-дер-ваальсов характер [14]. Кроме того, метод не учитывает индуктивный эффект и эффект сверхсопряжения и будет усовершен-

ствован нами в дальнейшем. Тем не менее уже в таком виде он может оказаться полезен в простых случаях для качественной оценки термической устойчивости многих биологически важных систем.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bertolasi V., Gilli P., Ferretti V., Gilli G. // Acta Cryst. 1998. **B54**. P. 50.
2. Gilli P., Bertolasi V., Ferretti V., Gilli G. // J. Am. Chem. Soc. 2000. **122**. P. 10405.
3. Банару А.М. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2008. **49**. С. 385.
4. Банару А.М., Словохотов Ю.Л. // Журн. структ. химии. 2009. **50**. С. 761.
5. Мецлер Д. Биохимия. Т. 1. М., 1980.
6. Masunov A., Dannenberg J.J. // J. Phys. Chem. B. 2000. **104**. P. 806.
7. Asensio A., Kobko N., Dannenberg J.J. // J. Phys. Chem. A. 2003. **107**. P. 6441.
8. Cambridge Structural Database. Version 5.28. University of Cambridge, UK.
9. Roberts A., Withers P. StatistiXL, release 1.7. Australia, University of Western Australia, 2007.
10. Murray-Rust P., Raftery J. // J. Mol. Graphics. 1985. **3**. P. 50.
11. Паулинг Л. Природа химической связи. М.;Л., 1947.
12. Beilstein Institut zur Forderung der Chemischen Wissenschaften licenced to Beilstein Chemie Daten und Software GmbH and MDL Information Systems GmbH, Version 4, December 2002.
13. Yirong M. // J. Mol. Model. 2006. **12**. P. 665.
14. Slovokhotov Yu. L., Neretin I.S., Howard J.A.K. // New. J. Chem. 2004. **28**. P. 967.

Поступила в редакцию 19.02.2009

## IMPACT OF $\pi$ -CONJUNCTION OF H-DONOR AND H-ACCEPTOR ON THERMAL STABILITY OF ORGANIC HYDRATES

A.M. Banaru, Yu.L. Slovokhotov

(Division of Physical Chemistry)

For the molecules forming in a crystal H-bonds stabilized by  $\pi$ -conjugation (RAHB), on the basis of resonance theory the value of such stabilization was introduced. For DNA bases cytosine, thymine, guanine, and adenine the correlation of this value with the melting point of a crystal was established.

**Keywords:** hydrogen bond,  $\pi$ -conjunction, resonance theory, nucleoside, hydrate.

**Сведения об авторах:** Банару Александр Михайлович – науч. сотр. кафедры физической химии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (banaru@mail.ru); Словохотов Юрий Леонидович – зав. лаборатории кристаллохимии кафедры физической химии химического факультета МГУ, докт. хим. наук (slov@phys.chem.msu.ru).