

# Структурні та енергетичні властивості молекули (3S,4R)-3,4,5-тригідроксипентаналу за даними квантово-механічних розрахунків

Т.Ю. Ніколаєнко<sup>1</sup>, Л.А. Булавін<sup>1</sup>, Д.М. Говорун<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
просп. Академіка Глушкова, 4, Київ, 03022, Україна

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

<sup>3</sup> Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка  
просп. Академіка Глушкова, 2, корп. 5, Київ, 03022, Україна

**Резюме.** На рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) проведено повний конформаційний аналіз (3S,4R)-3,4,5-тригідроксипентаналу — альдегідної (лінійної) форми біологічно важливої молекули 2-дезоксид-рибози. Одержано 670 її конформерів із відносними енергіями Гіббса за нормальних умов у межах 0÷11,4 ккал/моль. Визначено бар'єри перетворення в газовій фазі 2-дезоксид-рибози з лінійної форми у форму фуранозного (29,5 ккал/моль для  $\alpha$ - і 28,1 ккал/моль для  $\beta$ -аномера) і піранозного (39,1 ккал/моль для  $\alpha$ - та 30,7 ккал/моль для  $\beta$ -аномера) кілець. Встановлено істотну роль квантових ефектів у цих процесах. За методом Мерца-Коллмана розраховано ефективні атомні заряди і показано, що усереднені за всіма конформерами їхні значення задовільно передають дипольний момент молекули. Зафіксовано лінійну кореляцію  $E^{HB}[\text{ккал/моль}] = 219 \cdot \rho^{sp}[\text{ат.од.}] - 0,43$  між енергією  $E^{HB}$  внутрішньомолекулярних диводневих зв'язків та густиною  $\rho^{sp}$  електронного заряду в критичній точці типу (3,-1) на відповідній лінії зв'язку.

**Ключові слова:** (3S,4R)-3,4,5-тригідроксипентанал, 2-дезоксид-рибоза, конформаційний аналіз, реакція аномеризації, атомні заряди, диводневі зв'язки.

**Вступ.** Молекула (3S,4R)-3,4,5-тригідроксипентаналу (ТГП) є альдегідною формою біологічно важливої молекули 2-дезоксид-рибози (брутто-формула  $C_5H_{10}O_4$ ). Інтерес до вивчення її фізичних властивостей пов'язаний, зокрема, із тим, що вона є складовою рибофлавіну (вітаміну B2), знаходить своє застосування в синтезі тетрагідроквінолінів [1] і відіграє роль інтермедіату в процесі аномеризації вуглеводів [2, 3]. Вивчення фізичних властивостей молекули ТГП — її конформаційно-

го різноманіття та ефективних зарядів атомів — є запорукою адекватної інтерпретації кінетики хімічних реакції за її участю.

**Об'єкти і методи дослідження.** Конформацію молекули ТГП (рис. 1) описували за допомогою 7 торсійних кутів, три з яких ( $\theta_1 = C_2C_3O_3H_3$ ,  $\theta_2 = C_3C_4O_4H_4$  і  $\theta_3 = C_4C_5O_5H_5$ ) задавали орієнтацію гідроксильних груп, а решта чотири ( $\phi_1 = O_1C_1C_2C_3$ ,  $\phi_2 = C_1C_2C_3C_4$ ,  $\phi_3 = C_2C_3C_4C_5$  і  $\phi_4 = C_3C_4C_5O_5$ ) — конформацію її вуглецевого хребта.

Вихідні конформації будували, використовуючи стандартні довжини міжатомних зв'язків і валентних кутів. При цьому кожен із кутів  $\phi_i$  та  $\theta_j$  ( $i=1,4$ ,  $j=1,3$ ) набував кожного з трьох

\* Corresponding author.

Tel.: +38097-4524557

E-mail address: tim\_mail@ukr.net

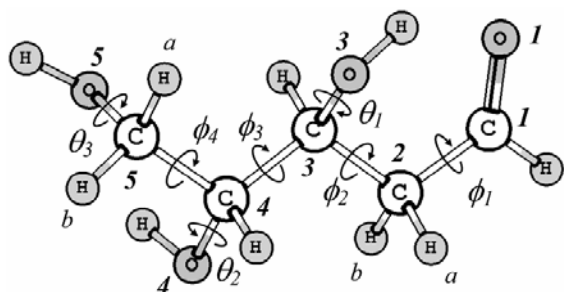


Рис. 1. Структура молекули (3*S*,4*R*)-3,4,5-тригідроксипентаналу і нумерація її атомів.

значень:  $+60^\circ$ ,  $-60^\circ$  і  $180^\circ$ . Геометрії створених у такий спосіб 2185 стартових конформацій було зоптимізовано у пакеті Gaussian 03 [4] квантово-механічним методом функціоналу густини (DFT) із використанням обмінно-кореляційного функціоналу B3LYP і базисного набору 6-31G(d) з налаштуваннями точності обчислень за замовчуванням. На цьому ж рівні теорії розраховано коливальні спектри з метою визначення коливальної складової енергії Гіббса, що припадає на одну молекулу в газовій фазі, та — відсіювання нестійких структур у разі наявності у їхніх спектрах уявних частот.

Після оптимізації геометрії ті конформери, у яких торсійні всі кути  $\phi_i$  та  $\theta_j$  відрізнялися не більше, ніж на  $5^\circ$ , вважали однаковими і залишали з них по одній «унікальній» структурі. Геометрії одержаних 672 конформерів було додатково оптимізовано на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p) з використанням жорстких умов збіжності (*opt=tight*) та сітки інтегрування підвищеної точності (*int=ultrafine*); на цьо-

му ж рівні теорії розраховано коливальні спектри. Це дозволило досягти більшої точності у визначенні частот найбільш низькочастотних нормальних коливань молекули і, як наслідок, у визначенні внеску коливальних ступенів вільності до енергії Гіббса.

Електронні енергії одержаних 670 стійких унікальних структур при оптимізованих геометріях розраховано методом MP2 із використанням базисного набору 6-311++G(d,p) для коректного врахування енергії дисперсійних взаємодій.

Визначення ефективних атомних зарядів [5] проводили на тому ж рівні теорії, що й остаточну оптимізацію геометрії (DFT B3LYP/6-31G(d,p)): за схемами Муллікена [6], NPA-аналізу [7], Мерца-Коллмана [8] (без жодних додаткових умов щодо мультипольних моментів молекули) та з тензору атомної поляризованості (APT-заряди) [9].

Внутрішньомолекулярні водневі (H-) і ди-водневі (HN-) зв'язки та контакти Ван-дер-Ваальса виявляли шляхом аналізу топології просторового розподілу густини електронного заряду за методом QTAIM [12] із використанням програмного пакета AimAll [13]. Енергії  $E^{HB}$  цих взаємодій визначали методом [14].

**Результати та їхній аналіз.** На рис. 2 наведено так звані конформаційні кільця, які зображають у полярних координатах розподіл значень конформаційних параметрів (торсійних кутів  $\phi_i$  та  $\theta_j$ ) в усіх 670 конформерах молекули ТГП.

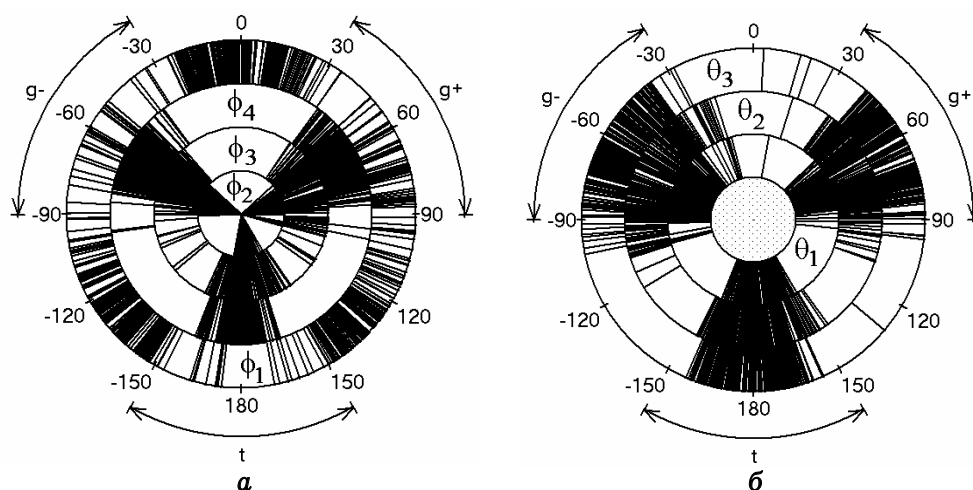


Рис. 2. Розподіл значень торсійних кутів (град), що описують повороти атомних груп молекули (3*S*,4*R*)-3,4,5-тригідроксипентаналу навколо зв'язків C—C (а) і C—O (б) у 670 її конформерах за даними квантово-механічних розрахунків (рівень теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p)).

Структурні та енергетичні параметри вибраних конформерів молекули (3S,4R)-3,4,5-тригідроксипентаналу (розрахунок на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p))

№ конф.	Торсійні кути, град							Енергія, ккал/моль	
	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$	$\phi_4$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$	$\Delta E$	$\Delta G$
1	11,2	-179,1	-178,8	174,0	60,7	-164,8	-168,4	0,83	<b>0,00</b>
2	12,4	-180,0	176,1	67,4	57,7	-84,7	-83,4	0,91	0,06
3	15,1	-174,1	-57,7	71,0	54,6	44,1	48,0	<b>0,00</b>	0,19
4	10,5	-178,8	-175,8	71,6	62,4	-85,6	171,3	1,10	0,36
5	12,5	-170,5	-58,6	-177,7	55,0	53,3	-48,5	0,67	0,48
6	11,2	-178,7	-176,7	170,9	61,0	-158,8	76,1	1,19	0,62
7	-12,7	-71,7	-176,3	174,3	-54,7	-164,4	-168,3	1,56	0,89
8	12,9	-170,0	-54,1	-51,6	54,9	46,7	-172,7	1,61	1,07
9	11,4	-179,3	177,9	-73,9	62,0	175,2	52,5	1,45	1,08
10	12,7	-178,8	77,9	75,6	60,0	-90,6	-61,3	0,79	1,14
11	11,5	179,1	56,4	173,4	65,0	-42,0	-43,0	1,22	1,26
12	-9,8	-73,7	178,0	67,4	-55,2	-84,1	-84,5	1,88	1,37
13	143,4	174,4	58,4	167,5	-172,9	-159,8	-162,6	2,50	1,43
14	12,7	-169,8	-55,8	-52,3	54,1	46,6	-67,7	1,86	1,43
15	-10,3	-71,6	-173,8	71,7	-54,9	-85,3	172,7	1,93	1,45
16	-12,7	-70,9	-174,1	171,0	-54,3	-158,3	75,4	1,89	1,47
17	74,7	-53,2	-161,3	-55,7	-175,0	78,4	169,9	1,37	1,59
18	-111,5	60,5	53,4	166,1	-167,8	-158,9	-166,6	2,52	1,62
19	-6,5	63,1	146,2	51,9	173,0	52,2	52,9	0,98	1,67
20	-3,0	66,6	55,9	167,2	-170,3	-161,2	-163,1	2,54	1,82
21	9,5	-178,2	-173,1	65,8	64,8	164,9	44,1	2,45	1,84
22	11,9	-178,4	60,7	-71,1	61,6	-42,5	-179,2	2,38	1,95
23	-18,3	160,4	59,1	168,8	-175,9	-160,9	-161,6	3,05	1,95
24	-5,1	87,0	-59,0	178,7	-80,9	-174,8	-169,1	2,75	1,99
62	19,0	-62,4	-47,3	70,3	-103,6	-50,4	62,9	2,24	2,82
70	-59,7	-67,5	-63,1	-176,7	-21,0	63,7	-49,4	3,06	2,90
92	-2,8	65,3	56,5	71,2	175,0	-105,3	-55,1	3,02	3,21
125	-95,9	87,3	-54,1	82,7	-83,5	-99,9	-93,1	2,39	3,64
190	12,5	178,0	62,1	-169,8	64,4	-48,3	-166,2	5,40	4,24
197	-17,5	168,8	-62,0	-61,7	152,9	46,9	80,9	6,31	4,29
205	-141,9	-85,6	61,0	168,8	-174,7	-162,5	-163,6	5,34	4,34
224	-141,8	-73,3	180,0	174,2	154,1	-166,7	-167,7	6,83	4,54
240	-0,8	66,9	59,2	-171,9	-172,0	87,8	-167,3	6,66	4,71
276	-145,6	-69,6	-168,4	-58,3	-172,5	88,2	169,3	7,02	5,02
280	87,4	84,7	-56,0	-49,7	61,0	48,6	-179,3	6,25	5,04
284	143,2	173,2	62,2	82,3	-175,3	-106,7	163,3	7,11	5,06
298	143,7	172,6	58,7	-171,2	-172,0	84,9	-168,0	7,48	5,13
335	83,1	88,2	-54,7	-48,8	58,3	46,9	-67,5	6,70	5,37
336	137,8	-169,9	-52,6	82,9	-82,7	-98,2	-82,2	6,08	5,38
337	13,2	179,3	68,1	64,3	57,5	48,3	-38,0	6,46	5,39
342	-131,0	-175,7	-52,6	84,1	-84,6	-99,4	-84,4	6,04	5,45
349	-142,4	-85,1	61,6	164,4	-174,9	-156,3	75,0	6,33	5,50
362	139,3	-177,4	-67,5	63,2	-70,8	170,0	179,5	7,76	5,64
380	-148,4	-72,5	179,8	175,4	158,8	96,9	-49,6	8,26	5,72
382	-85,9	-73,6	54,6	46,2	-66,5	-38,1	179,7	6,16	5,72
384	-4,0	63,9	56,7	178,7	-168,4	78,1	59,6	7,22	5,75
395	-146,5	-79,7	-74,1	178,4	-175,5	-168,1	-163,5	7,99	5,82
407	-142,6	-86,5	59,3	176,3	-170,2	79,5	-51,6	7,00	5,90
422	76,8	82,2	-53,8	-54,7	-79,3	152,6	173,2	7,90	6,06
448	-146,8	-87,9	58,2	69,9	172,2	-106,0	-52,1	6,37	6,23
457	7,3	-75,9	64,2	47,5	-89,3	-44,0	-99,5	5,53	6,33
485	-99,1	59,5	54,3	178,9	-165,7	78,9	72,2	8,57	6,59
550	1,7	67,1	59,5	-172,0	78,9	-51,4	-170,6	9,27	7,19
572	126,2	175,9	59,1	-172,7	-47,7	-45,8	-173,2	9,61	7,46
581	9,9	177,7	74,5	-174,8	62,4	53,6	56,8	9,47	7,58
628	-126,9	66,7	70,1	67,8	58,3	59,7	-44,0	11,01	8,50
635	167,3	-73,1	58,9	-67,6	-58,1	-37,2	179,7	9,39	8,67
642	1,5	66,6	58,0	-173,3	-56,6	-42,6	-173,6	10,80	8,92
669	96,0	64,7	-94,6	-57,3	63,7	-82,7	-66,3	13,08	10,92
670	25,6	-63,3	-49,7	-159,4	67,5	-46,9	-164,7	12,84	11,39

Примітка:  $\Delta E$  (електронні енергії) і  $\Delta G$  (енергії Гіббса, які припадають на 1 моль молекул у газовій фазі) відраховані від відповідних енергій конформера 1:  $\Delta E_i = E_i^{MP2} - E_1^{MP2}$ ,  $\Delta G_i = G_i - G_1$  ( $i$  — номер конформера). При цьому  $E_i^{MP2}$  розраховували методом MP2/6-311++G(d,p) за геометріями, зоптимізованими на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p), а енергію Гіббса  $G_i$  обчислювали як  $G_i = G_i^{DFT} - E_i^{DFT} + E_i^{MP2}$ , де внесок  $G_i^{DFT} - E_i^{DFT}$  трансляційних, обертальних і коливальних ступенів вільності молекули розраховували на тому ж рівні теорії, на якому проводили оптимізацію геометрії; використано частоти нормальних коливань, розраховані в гармонійному наближенні без застосування будь-яких масштабних множників.

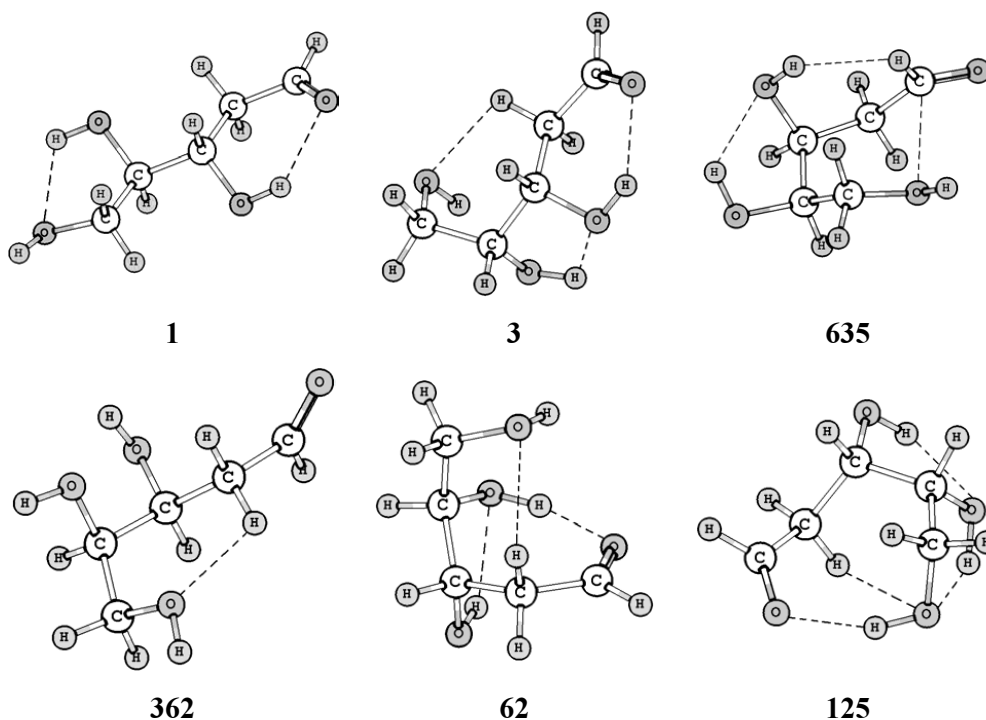


Рис. 3. Структура вибраних конформерів молекули (3*S*,4*R*)-3,4,5-тригідроксипентаналу: енергетично найвигодніших (**1**, **3**), із НН-зв'язком найбільшої енергії (**635**), із найбільшим (**362**, 6,48 D) та найменшим (**3**, 0,81 D) значенням дипольного моменту, з найменшою відстанню між атомами O<sub>1</sub> і H<sub>O4</sub> (**62**) та O<sub>1</sub> і H<sub>O5</sub> (**125**). Внутрішньомолекулярні нековалентні зв'язки показано пунктиром.

Розподіли всіх за винятком  $\phi_1$  кутів мають чітко виражену секторну структуру: переважна більшість їхніх значень знаходиться в класичних  $g^+$  ( $60^\circ \pm 30^\circ$ ),  $g^-$  ( $-60^\circ \pm 30^\circ$ ) і  $trans$  ( $180^\circ \pm 30^\circ$ ) секторах. Особливий характер розподілу  $\phi_1$  обумовлений тим, що карбонільна група O<sub>1</sub>C<sub>1</sub>H<sub>1</sub> є плоскою, на відміну від решти груп хребта молекули.

Кореляційний аналіз, проведений за методикою [10] для усіх можливих пар торсійних кутів  $\phi_i$  та  $\theta_j$ , показав, що коефіцієнт лінійної кореляції  $r$  є більшим за 0,15 лише в одному випадку:  $r(\phi_1, \phi_2) = 0,31$ . Таким чином, обрані конформаційні параметри є статистично незалежними.

У табл. 1 наведено значення конформаційних параметрів і відносні енергії вибраних конформерів молекули ТГП. До них, зокрема, належать: конформер із найнижчою з усіх електронною енергією (**3**), найнижчою (**1**) і найвищою (**670**,  $\Delta G = 11,4$  ккал/моль) енергіями Гіббса за нормальних умов ( $T = 298,15$  К,  $p = 1$  атм). Структури конформерів **1** і **3** (рис. 3) стабілізовані внутрішньомолекулярними Н-зв'язками типу OH...O і CH...O.

За відсутності процесів аномеризації су-

марна заселеність конформерів **1-24** молекули ТГП у газовій фазі становить 85 % (за нормальних умов).

Відзначимо, що різниця електронних енергій конформера **3** молекули ТГП і енергетично найвигоднішого конформера **1** молекули 2-дезоксид- $\alpha$ -D-рибопіранози [11] рівна  $E_{thp(3)} - E_{min(pyr-a)} = 9,65$  ккал/моль, а їхніх енергій Гіббса за нормальних умов —  $G_{thp(3)} - G_{min(pyr-a)} = 5,46$  ккал/моль (розрахунок на рівні теорії MP2/cc-pVQZ//DFT B3LYP/6-31G(d,p)). Це означає, що після досягнення газом із молекул ТГП термодинамічної рівноваги останні перебуватимуть у ньому в трьох аномерних формах: фуранозній, піранозній і лінійній (альдегідній). Сумарна заселеність усіх 670 конформерів молекули ТГП за  $T = 298,15$  К становитиме в такому випадку 1,0 % (розрахунок на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p)).

**Механізм взаємного перетворення аномерів 2-дезоксид-D-рибози.** Хоча кінетику перетворення молекули 2-дезоксид-D-рибози з однієї форми в іншу у водному розчині досить добре вивчено [2, 3, 15], мало з'ясованим залишається питання про можливість таких процесів без участі розчинника. Тому значний

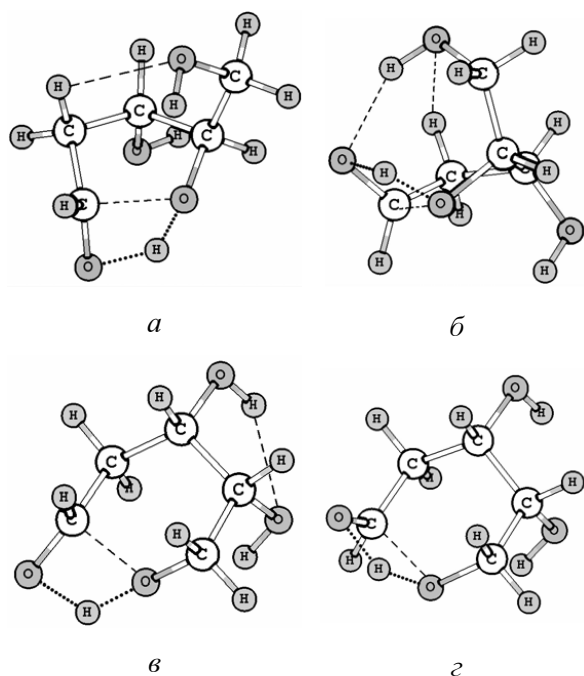


Рис. 4. Структура перехідних станів, що відповідають перетворенню молекули (3*S*,4*R*)-3,4,5-тригідроксипентаналу в молекулу 2-дезоксi- $\alpha$ -D-рибофуранози (а), 2-дезоксi- $\beta$ -D-рибофуранози (б), 2-дезоксi- $\alpha$ -D-рибопіранози (в) і 2-дезоксi- $\beta$ -D-рибопіранози (г).

інтерес становить дослідження можливості процесів аномеризації у вакуумному наближенні, коли вплив сторонніх молекул виключений.

З цієї метою з повного сімейства конформерів молекули ТГП було відібрано конформери **62** і **125** (табл. 1, рис. 3), у яких досягає мінімуму відстань між атомами  $O_1$  і  $H_{O_4}$  (1,777 Å) та  $O_1$  і  $H_{O_5}$  (1,848 Å) відповідно. Очікується, що перетворення саме цих двох структур у форми 2-дезоксi-D-рибофуранози та 2-дезоксi-D-рибопіранози є енергетично найменш затратним, оскільки відомо [2, 16], що замикання лінійної молекули ТГП у 5- або 6-членне кільце відбувається перенесенням протона з гідроксильної ( $O_4H_{O_4}$  або  $O_5H_{O_5}$ ) до альдегідної (карбонільної) групи молекули. Окрім того, саме в конформерах **62** і **125** реалізуються Н-зв'язки типів  $O_4H_{O_4}\cdots O_1$  ( $E^{HB}=9,3$  ккал/моль) і  $O_5H_{O_5}\cdots O_1$  ( $E^{HB}=7,8$  ккал/моль) відповідно з найбільшою енергією.

У кожному з цих конформерів переносили протон із гідроксильної групи до карбонільної, після чого орієнтацію останньої (кут  $\phi_1$ ) змінювали таким чином, щоб вона набула  $\alpha$ - (на

рис. 3 атом  $O_1$  нижче, ніж  $H_1$ ) або  $\beta$ - (на рис. 3 атом  $O_1$  вище, ніж  $H_1$ ) орієнтації. Геометрії чотирьох утворених у такий спосіб структур було зоптимізовано на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p), у результаті чого одержано стійкі конформери молекул 2-дезоксi- $\alpha$ -D-рибофуранози ( $\alpha\Phi$ ), 2-дезоксi- $\beta$ -D-рибофуранози ( $\beta\Phi$ ), 2-дезоксi- $\alpha$ -D-рибопіранози ( $\alpha\Pi$ ) і 2-дезоксi- $\beta$ -D-рибопіранози ( $\beta\Pi$ ), структури яких збіглися з конформерами **6** (див. табл. 1 в [17]), **2** (див. табл. 2 в [17]), **3** (див. табл. 1 в [11]) та **1** (див. табл. 2 в [11]) цих молекул відповідно.

Після цього методом QST2 [18] локалізували перехідні стани, що відповідають переходам ТГП<sub>62</sub>  $\leftrightarrow$   $\alpha\Phi_6$  (індекс внизу позначає номер конформера і надалі в тексті не наводиться за для скорочення), ТГП<sub>62</sub>  $\leftrightarrow$   $\beta\Phi_2$ , ТГП<sub>125</sub>  $\leftrightarrow$   $\alpha\Pi_3$  та ТГП<sub>125</sub>  $\leftrightarrow$   $\beta\Pi_1$ . Геометрії одержаних перехідних станів зображено на рис. 4 а-г; їхні електронні енергії при знайдених геометрія розраховано на рівні теорії MP2/6-311++G(d,p).

В усіх перехідних станах присутнє єдине нормальне коливання з уявною частотою (1769, 1655, 1673 і 1768  $\text{cm}^{-1}$  для переходів ТГП  $\leftrightarrow$   $\alpha\Phi$ , ТГП  $\leftrightarrow$   $\beta\Phi$ , ТГП  $\leftrightarrow$   $\alpha\Pi$  і ТГП  $\leftrightarrow$   $\beta\Pi$  відповідно), яке відповідає рухові протона  $H_1$  між двома атомами кисню, зв'язки з якими, виявлені методом QTAİM, на рис. 4 позначено крапками. В усіх перехідних станах зафіксовано наявність ван-дер-ваальсового контакту типу  $C_1\cdots O$ .

Висоти бар'єрів переходів ТГП  $\rightarrow$   $\alpha\Phi$ , ТГП  $\rightarrow$   $\beta\Phi$ , ТГП  $\rightarrow$   $\alpha\Pi$  та ТГП  $\rightarrow$   $\beta\Pi$  становлять відповідно 43,7, 40,9, 48,2 і 42,5 ккал/моль за електронною енергією ( $\Delta E$ ) та 41,1, 40,0, 46,2 та 40,3 ккал/моль за енергією Гіббса ( $\Delta G$ ) за  $T=298,15$  К. Оскільки в усіх чотирьох перехідних станах модуль  $\nu_{TS}\sim 1700$   $\text{cm}^{-1}$  уявної частоти  $i\nu_{TS}$  нормального коливання, що відповідає рухові вздовж координати реакції, є великим, порівняно з  $k_B T/h\approx 207$   $\text{cm}^{-1}$ , то істотний вкладу у розглядувані процеси аномеризації дають так звані «підбар'єрні» переходи. Врахування можливості підбар'єрного тунелювання, виконане нами за методикою [19], зменшує ефективну висоту бар'єру переходу  $\Delta G$  до величини  $\Delta G^{ef}=\Delta G-k_B T \ln \kappa(T)$ , де  $\kappa(T)$  — відношення швидкостей реакції з урахуванням підбар'єрних переходів до її швидкості без їхнього врахування. Розрахунки дають на-

Середні значення  $\bar{q}$  ефективних атомних зарядів молекули (3S,4R)-3,4,5-тригідроксипентаналу (віднесені до модуля заряду електрона), визначені різними способами, та їхні середньоквадратичні відхилення  $\sigma_q$ , обумовлені залежністю від конформації

Атом	Mull		APT		NPA		ESP	
	$\bar{q}$	$\sigma_q$	$\bar{q}$	$\sigma_q$	$\bar{q}$	$\sigma_q$	$\bar{q}$	$\sigma_q$
C <sub>1</sub>	0,304	0,012	0,744	0,028	0,421	0,009	0,466	0,045
C <sub>2</sub>	-0,270	0,014	-0,135	0,027	-0,600	0,007	-0,247	0,108
C <sub>3</sub>	0,158	0,020	0,478	0,036	0,071	0,008	0,264	0,118
C <sub>4</sub>	0,141	0,023	0,397	0,030	0,044	0,008	0,103	0,112
C <sub>5</sub>	0,045	0,021	0,450	0,025	-0,131	0,007	0,135	0,080
H <sub>1</sub>	0,077	0,013	-0,080	0,020	0,152	0,010	-0,018	0,017
H <sub>aC2</sub>	0,133	0,017	0,010	0,023	0,268	0,013	0,089	0,029
H <sub>bC2</sub>	0,131	0,018	0,007	0,026	0,265	0,013	0,084	0,032
H <sub>c3</sub>	0,098	0,020	-0,064	0,032	0,229	0,016	0,029	0,036
H <sub>c4</sub>	0,092	0,021	-0,071	0,032	0,224	0,016	0,055	0,038
H <sub>aC5</sub>	0,099	0,019	-0,055	0,030	0,213	0,015	0,038	0,035
H <sub>bC5</sub>	0,100	0,020	-0,054	0,030	0,214	0,016	0,038	0,036
H <sub>O3</sub>	0,315	0,008	0,274	0,039	0,489	0,009	0,395	0,020
H <sub>O4</sub>	0,316	0,007	0,275	0,038	0,490	0,008	0,394	0,022
H <sub>O5</sub>	0,315	0,007	0,266	0,033	0,487	0,008	0,396	0,017
O <sub>1</sub>	-0,402	0,012	-0,618	0,020	-0,535	0,016	-0,440	0,016
O <sub>3</sub>	-0,554	0,011	-0,615	0,024	-0,768	0,011	-0,607	0,033
O <sub>4</sub>	-0,553	0,012	-0,613	0,024	-0,769	0,012	-0,584	0,032
O <sub>5</sub>	-0,545	0,010	-0,597	0,021	-0,764	0,011	-0,590	0,027

Примітки: 1) способи визначення ефективних зарядів атомів: Mull — за Муллікеном [6], APT — за тензором поляризованості [9], NPA — за результатами природного NPA-аналізу заселеності [7], ESP — за результатами апроксимації точного електростатичного потенціалу молекули системою точкових зарядів за методом Мерца-Коллмана [8] без додаткових умов щодо мультипольних моментів молекули; 2) літери «а» та «б» на початку нижніх індексів позначають один із атомів водню при атомах вуглецю C<sub>5</sub> і C<sub>2</sub> згідно з рис. 1.

ступні ефективні висоти  $\Delta\Delta G^{ef}$  бар'єрів переходу (за  $T=298,15$  К) для реакцій ТГП $\rightarrow\alpha$ Ф, ТГП $\rightarrow\beta$ Ф, ТГП $\rightarrow\alpha$ П та ТГП $\rightarrow\beta$ П: 29,5, 28,1, 39,1 та 30,7 ккал/моль відповідно. При цьому характерна величина поправки  $k_B T \ln \kappa(T)$  становить 11 ккал/моль.

Одержані висоти бар'єрів переходів доцільно зіставити із аналогічними величинами для процесів аномеризації подібних молекул. Так, в роботі [20] для процесу замикання молекули 2-тетрагідропіранолу з лінійної форми у  $\alpha$ - та  $\beta$ -піранозне кільця одержано значення  $\Delta\Delta E$  40,4 ккал/моль і 36,1 ккал/моль відповідно. Ці величини є дещо меншими (на  $\sim 7$  ккал/моль), аніж одержані нами для молекули ТГП. Через наявність єдиної гідроксильної групи у 2-тетрагідропіранолі визначення висот бар'єрів для переходу цієї молекули в форму фуранозного кільця є неможливим.

Водночас у [21] показано, що бар'єри  $\Delta\Delta G$  у

реакціях розриву кілець циклопентану та циклогексану складають  $\sim 80$  ккал/моль, що значно більше, аніж одержані нами для молекули ТГП, що обумовлено відмінністю фізичних властивостей зв'язків С-Н і О-Н.

Згідно з даними [2], експериментально визначена висота  $\Delta\Delta G$  бар'єра аномеризації фуранозного кільця у водному розчині складає  $8 \pm 2$  ккал/моль, що на  $\delta G_{sol} \sim 20$  ккал/моль нижче, аніж аналогічне значення, одержане нами для молекули ТГП. Це вказує на визначальну роль молекул розчинника на перебіг аномеризації. Це підтверджується і даними [20], згідно з якими взаємодія (утворення Н-зв'язків) 2-тетрагідропіранолу із молекулою мурашиної кислоти (НСООН) знижує висоту бар'єра замикання піранозного кільця на  $\sim 30$  ккал/моль. Окрім того, одержана на рівні теорії ВЗРВ91/6-31G(d,p) у [22] висота  $\Delta\Delta G$  бар'єру реакції аномеризації глюкопіранози через посеред-

Статистичні характеристики точності відтворення дипольного моменту системою точкових ефективних атомних зарядів

Метод	$\left\langle \frac{\ \vec{d}_q - \vec{d}_\rho\ }{ \vec{d}_\rho } \right\rangle$	$\max \left\{ \frac{\ \vec{d}_q - \vec{d}_\rho\ }{ \vec{d}_\rho } \right\}$	$\langle \varphi_d \rangle$ , град	$\max \{ \varphi_d \}$ , град
ESP	0,17	0,82	7,25	44,0
Mulliken	0,25	1,60	17,0	120
APT	0,24	1,94	17,7	126
NPA	0,76	2,71	17,2	121

Примітка:  $\varphi_d = (\vec{d}_q \wedge \vec{d}_\rho)$  – кут між векторами  $\vec{d}_q$  дипольного моменту системи ефективних точкових атомних зарядів і  $\vec{d}_\rho = \int \vec{r} \cdot \rho(\vec{r}) \cdot d\vec{r}$  дипольного моменту, обчислено інтегруванням просторового розподілу густини заряду молекули; кутові дужки позначають усереднення за всіма конформерами.

ництво її лінійної форми становить 25 ккал/моль, що збігається з експериментально визначеною [16].

Таким чином, можна очікувати, що за наявності води висота бар'єру реакції перетворення молекули ТГП з однієї форми в іншу буде на  $\delta G_{sol}$  нижчою, аніж за її відсутності і тому у газовій фазі ці реакції протікатимуть у  $e^{-\delta G_{sol}/k_B T}$  разів повільніше, а характерні часи релаксації (~60 хв [15]) збільшаться у  $e^{+\delta G_{sol}/k_B T} \sim 10^{15}$  разів.

**Ефективні заряди атомів.** Важливе значення для якісної інтерпретації взаємодії молекули ТГП з іншими молекулами (наприклад, розчинника) мають величини ефективних зарядів її атомів. У табл. 2 наведено одержані нами значення цих зарядів, розрахованих різними методиками, і усереднені за всіма можливими конформерами молекули ТГП.

Наведені дані свідчать, що заряди різних атомів вуглецю мають різний знак (від'ємний у атома С<sub>2</sub> метиленової групи і додатний у решті). Заряди атомів кисню в складі усіх трьох гідроксильних груп молекули приблизно однакові ( $q \approx -0,5e$ , де  $e$  — модуль заряду електрона) і дещо менший за модулем в складі карбонільної (альдегідної) групи. Заряди атомів водню, хімічно зв'язаних із атомами вуглецю, близькі до нуля (за винятком їх значень, одержаних методом NPA), а з'єднаних з атомами кисню — досягають +0,4e (ESP).

Середня величина середньоквадратичного відхилення ефективних зарядів від їхніх середніх за усіма конформерами значень дорівнює 0,025e. При цьому характерна різниця  $q_{max} - q_{min}$  максимального і мінімального вияв-

леного значень заряду кожного з атомів становить 0,15e.

Для практичного застосування того чи іншого методу визначення ефективних атомних зарядів при аналізі міжмолекулярних взаємодій важливо знати, наскільки точно вони передають мультипольні моменти молекули.

Залежно від конформації молекули ТГП її дипольний момент змінюється від 0,81 D (конформер **3**, рис. 3) до 6,48 D (конформер **362**, рис. 3), а його середнє за усіма конформерами значення складає 3,64 D.

Відомо [5], що попри добру з хімічної точки зору обґрунтованість методів Mull, APT і, особливо, NPA, лише ESP-заряди, отримані з умови якнайкращої апроксимації електростатичного потенціалу молекули, у змозі передати мультипольні моменти молекули.

Це підтверджують і дані табл. 3. У ній наведено усереднені за усіма конформерами молекули ТГП величини, що характеризують відмінність між векторами  $\vec{d}_\rho = \int \vec{r} \cdot \rho(\vec{r}) \cdot d\vec{r}$  її дипольного моменту, отриманим шляхом інтегрування густини заряду молекули, визначеної з квантово-механічних розрахунків, та  $\vec{d}_q$ , розрахованим для системи ефективних точкових атомних зарядів, використовуючи їхні середні значенні з табл. 2.

З одержаних даних випливає, що ефективні атомні заряди, розраховані методом ESP, передають дипольний момент молекули найточніше, а методом NPA — найменш точно (помилка визначення модуля дипольного моменту досягає 270 %). Однак, навіть у рамках

Фізичні властивості внутрішньомолекулярних НН-зв'язків

Зв'язок	Конформери	$\rho^{cp}$ , ат.од.		$\nabla^2 \rho^{cp}$ , ат.од.		Еліптичність		$E^{HB}$ , ккал/ моль	
		min	max	min	max	min	max	min	max
$C_3H_{aC_5} \cdots H_1C_1$	205, 280, 335, 349, 407, 422	0,66	0,78	2,71	3,07	0,44	1,11	1,05	1,27
$C_3H_{aC_5} \cdots H_{bC_2}C_2$	197, 240, 384, 485, 550, 642	0,87	0,95	3,55	3,95	0,96	3,62	1,44	1,61
$C_3H_{aC_5} \cdots H_{aC_2}C_2$	70, 284, 337, 395	0,79	0,86	3,18	3,50	2,43	4,36	1,29	1,42
$C_3H_{aC_2} \cdots H_{bC_5}C_5$	190, 298, 572, 581	0,82	0,93	3,24	3,77	1,20	8,69	1,34	1,56
$C_3H_{aC_4} \cdots H_1C_1$	224, 276, 380	0,72	0,75	2,89	2,93	1,28	4,99	1,17	1,20
$C_3H_{aC_5} \cdots H_{bC_2}C_2$	92, 628	0,81	0,91	3,31	3,76	2,96	4,75	1,32	1,51
$C_3H_{aC_5} \cdots H_1C_1$	382, 448	0,82	0,88	3,16	3,46	0,11	0,62	1,32	1,46
$C_3H_{bC_2} \cdots H_{aO_3}$	336	0,91		3,79		0,89		1,68	
$O_3H_{O_3} \cdots H_1C_1$	635	0,96		4,12		1,07		1,93	
$O_3H_{O_3} \cdots H_{bC_2}C_2$	342	1,01		4,08		0,43		1,92	
$C_3H_1 \cdots H_{O_4}O_4$	669	0,61		2,53		0,77		1,03	

Примітки: 1)  $\rho^{cp}$  і  $\nabla^2 \rho^{cp}$  — відповідно, густина електронного заряду та значення оператора Лапласа від неї, обчислені в критичній точці типу (3,-1), що лежить на лінії зв'язку; еліптичність зв'язку:  $\epsilon = \lambda_1 / \lambda_2 - 1$  ( $\lambda_1, \lambda_2$  — від'ємні власні значення матриці Гессе  $H_{ij} = \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_i \partial x_j} \Big|_{cp}$ ,  $i, j = x, y, z$ ,  $|\lambda_1| > |\lambda_2|$ ); min, max — відповідно найменше та найбільше за всіма зв'язками даного типу значення параметра.

2) Літери «а» та «б» на початку нижніх індексів позначають один із атомів водню при атомах вуглецю  $C_5$  і  $C_2$  згідно з рис. 1.

найточнішого методу ESP відносна помилка у визначенні модуля дипольного моменту досягає в окремих конформерах 80 %. Можливість покращення точності передачі мультипольних моментів полягає у введенні додаткових точкових зарядів для моделювання неподілених електронних пар атомів кисню [23].

**Внутрішньомолекулярні НН-зв'язки.** Серед внутрішньомолекулярних нековалентних взаємодій, виявлених нами методом QTAİM в усіх можливих конформерах молекули ТГП, 31 належить до диводневих (НН-) зв'язків. Їхні фізичні параметри резюмовано у табл. 4.

Відзначимо, що між густиною  $\rho^{cp}$  електронного заряду в критичній точці типу (3,-1), що лежить на лінії НН-зв'язку, та його енергією  $E^{HB}$  зафіксовано лінійну кореляцію

$E^{HB}[\text{ккал/моль}] = a \cdot \rho^{cp}[\text{ат.од.}] - b$ , де за вказаної розмірності  $a = 219 \pm 14$  і  $b = 0,43 \pm 0,12$  (коефіцієнт кореляції 0,947, середньоквадратична похибка апроксимації 0,07 ккал/моль).

НН-зв'язок із найбільшою енергією ( $O_3H_{O_3} \cdots H_1C_1$ ) зафіксовано у конформері **635** (рис. 3).

**Висновки.** На рівні теорії MP2/6-311++G(d,p) //DFT B3LYP/6-31G(d,p) одержано й охарактеризовано повне сімейство із 670 конформерів молекули (3S,4R)-3,4,5-тригідроксипентаналу, відносні енергії Гіббса яких за нормаль-

них умов лежать у межах 0+11,4 ккал/моль. Визначено висоти бар'єрів у реакціях її переходу із лінійної форми у форму фуранозного (29,5 ккал/моль для  $\alpha$ - і 28,1 ккал/моль для  $\beta$ -аномерної форми) і піранозного (39,1 ккал/моль для  $\alpha$ - та 30,7 ккал/моль для  $\beta$ -аномерної форми) кілець. Встановлено істотну роль квантових ефектів у цих процесах. Показано, що усереднені за усіма конформерами значення ефективних атомних зарядів, розрахованих за схемою Мерца-Коллмана, задовільно передають модуль і орієнтацію вектора дипольного моменту усіх конформерів молекули ТГП. Зафіксовано лінійну кореляцію між енергією внутрішньомолекулярних НН-зв'язків та густиною  $\rho^{cp}$  електронного заряду у критичній точці типу (3,-1), що лежить на відповідній лінії зв'язку.

Насамкінець автори висловлюють вдячність співробітникам Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України за люб'язно надане програмне забезпечення та обчислювальні ресурси для проведення розрахунків, а також Prof. Laurens Anderson (University of Wisconsin-Madison) за інформаційну підтримку.

Надійшла в редакцію 15.11.2010 р.



## Structural properties of the (3S,4R)-3,4,5-trihydroxypentanal molecule: quantum-mechanical investigation

T.Yu. Nikolaienko<sup>1</sup>, L.A. Bulavin<sup>1</sup>, D.M. Hovorun<sup>2,3</sup><sup>1</sup> National Taras Shevchenko University of Kyiv  
4, Hlushkova Ave., Kyiv, 03022, Ukraine<sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine  
150, Zabolotny Str., Kyiv, 03680, Ukraine<sup>3</sup> Institute of High Technologies of Taras Shevchenko Kyiv National University  
2, Hlushkova Ave., build. 5, Kyiv, 03127, Ukraine

**Summary.** The exhaustive conformational analysis of the (3S,4R)-3,4,5-trihydroxypentanal, the aldehyde (linear) form of the biologically important 2-deoxy-D-ribose molecule, has been performed at the MP2/6-311++G(d,p)//DFT B3LYP/6-31G(d,p) theory level. As many as 670 its conformations with relative Gibbs energies under standard conditions lying within 0÷11,4 kcal/mole have been revealed. The heights of the energetic barriers for the interconversion of 2-deoxy-D-ribose from its linear form into furanose (29,5 kcal/mole for  $\alpha$ - and 28,1 kcal/mole for  $\beta$ -anomere) and pyranose (39,1 kcal/mole for  $\alpha$ - and 30,7 kcal/mole for  $\beta$ -anomere) forms in gas phase are calculated and the importance of tunneling corrections in this processes is demonstrated. Effective atomic charges obtained by the Merz-Kollman method and averaged over all possible conformations of the molecule are shown to reproduce its dipole moment satisfactory. Linear correlation between the intramolecular dihydrogen bond energy  $E^{HB}$  and the electron charge density  $\rho^{\oplus}$  at the (3,-1)-type critical point at the bond path in the form of  $E^{HB}[\text{kcal/mol}] = 219 \cdot \rho^{\oplus}[\text{a.u.}] - 0,43$  has been established.

**Keywords:** (3S,4R)-3,4,5-trihydroxypentanal, 2-deoxy-D-ribose, conformational analysis, anomerization reaction, atomic charges, dihydrogen bonds.

## Перелік літератури

- Li Z., Zhang J., Li C.-J. // Tetrahedron Letters. — 2003. — 44. — P. 153-156.
- Serianni A. S., Pierce J., Huang S.-G., Barker R. // J. Am. Chem. Soc. — 1982. — 104, No. 15. — P. 4037-4044.
- Pierce J., Serianni A. S., Barker R. // J. Am. Chem. Soc. — 1985. — 107. — P. 2448-2456.
- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H. B., Scuse-ria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. Gaussian 03, Revision E.01 / Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- Jensen F. Introduction to computational chemistry // Wiley. — 1999. — P. 217-234.
- Mulliken R.S. // J. Chem. Phys. — 1955. — 23, No. 10. — P. 1833-1840.
- Reed A.E., Weinstock R.B., Weinhold F. // J. Chem. Phys. — 1985. — 83, No. 2. — P. 735-746.
- Williams D.E. // Rev. Comput. Chem. — 1991. — Vol. 2. — P. 219-271.
- Cioslowski J.A. // J. Am. Chem. Soc. — 1989. — 111, No. 22. — P. 8333-8336.
- Kitamura K., Wakahara A., Mizuno H., Baba Y., Tomita K. // J. Amer. Chem. Soc. — 1981. — 103. — P. 3899-3904.
- Ніколаєнко Т.Ю., Булавін Л.А., Говорун Д.М. // Ukrainica Bioorganica Acta. — 2010. — 8, № 2. — С. 8-16.
- Бэйдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. — Москва: Мир, 2001. — 532 с.
- AIMAll (Version 08.11.29), Todd A. Keith, 2008 (aim.tkgristmill.com)
- Espinosa E., Molins E., Lecomte C. // Chem. Phys. Lett. — 1998. — 285. — P. 170-173.
- Lemieux R.U., Anderson L., Conner A.H. // Carbohydr. Res. — 1971. — 20. — P. 59-72.
- Isbell H. S., Pigman W. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. — 1969. — 24. — P. 13-65.
- Ніколаєнко Т.Ю., Булавін Л.А., Говорун Д.М. // Biopolymers and Cell. — 2011. — 27, No. 1. — С. 74-81.
- Peng C., Schlegel H.B. // Israel Journal of Chemistry. — 1993. — 33. — P. 449-454.
- Skodje R.T., Truhlar D.G. // J. Phys. Chem. — 1981. — 85. — P. 624-628.
- Morpurgo S., Brahim M., Bossa M., Morpurgo G.O. // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2000. — 2. — P. 2707-2713.
- Sirjean B., Glaude P.A., Ruiz-Lopez M.F., Fournet R. // arXiv:0904.4135v1 [physics.chem-ph]. — 2009.
- Lewis B.E., Choytun N., Schramm V.L., Bennett A.J. // J. Am. Chem. Soc. — 2006. — 128, No. 15. — P. 5049-5058.
- Legon A.C., Millen D.J. // Can. J. Chem. — 1989. — 67. — P. 1683-1686.