

MODELOWANIE WŁAŚCIWOŚCI WIĄZAŃ WODOROWYCH NA PRZYKŁADZIE KOMPLEKSÓW UKŁAD AMIDOWY - WODA

MODELING THE PROPERTIES OF HYDROGEN
BONDS. AN EXAMPLE OF AMIDE-WATER COMPLEX

**Kacper Rzepiela¹, Aneta Buczek¹, Teobald Kupka¹,
Tapas Kar², Małgorzata A. Broda¹ ***

¹*Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii, ul. Oleska 48, 45-052 Opole,*

²*Utah State University, Logan, United States*

**email: broda@uni.opole.pl*

Praca dedykowana

Panu Profesorowi Jerzemu Piotrowi Hawrankowi

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Kompleksy N-metyloacetamidu z cząsteczką wody

2. Kompleksy uracylu – woda

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Mgr Kacper Rzepiela jest absolwentem studiów magisterskich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2021 obronił pracę magisterską pt. „Modelowanie oddziaływań uracylu i fluorouracylu z cząsteczkami wody”. Obecnie jest doktorantem Szkoły Doktorskiej UO. Zajmuje się badaniem właściwości leków i ich niekowalencyjnych oddziaływań z wybranymi nośnikami molekularnym i nano-strukturalnymi.



Dr Aneta Buczek studiowała chemię w latach 2003 – 2008 na Uniwersytecie Opolskim, (Wydział Chemii, kierunek Chemia Podstawowa i Stosowana). W 2008 uzyskała tytuł magistra chemii (promotor: dr hab. Małgorzata Broda, prof. UO). W latach 2008 – 2014 - doktorantka Środowiskowego Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Opolskiego i Politechniki Wrocławskiej. W 2014 uzyskała tytuł doktora nauk chemicznych. Obecnie zatrudniona na stanowisku adiunkta w Instytucie Chemii UO w Katedrze Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego. Działalność naukowa: badania właściwości konformacyjnych pochodnych α,β -dehydrofenyloalaniny, badanie siły wiązań tworzonych przez modelowe dehydropeptydy, wyznaczenie częstości anharmonicznych małych molekuł.



Prof. dr hab. Teobald Kupka Tytuł magistra chemii uzyskał w roku 1978 w Instytucie Chemii Wydziału Matematyki-Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Od 1980 roku pracował w zespole profesora Jana O. Dziegielewskiego w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Radiacyjnej zajmując się głównie zastosowaniem spektroskopii NMR w badaniach związków organicznych i kompleksów metali przejściowych. Na podstawie wyników tych badań uzyskał w roku 1992 tytuł doktora nauk chemicznych. Pracował w zespołach dr Mika Pintara i Harta Peemoeller'a w Ontario, Kanada, w Argonne National Laboratory, Chicago (zespoły dr Bob Botto, Branko Ruscic i Larry Curtiss) oraz w Academia Sinica (Tajpei, Tajwan). W roku 2011 uzyskał stopień doktora habilitowanego na Wydziale Chemii, Uniwersytetu Wrocławskiego a w roku 2020 tytuł profesora nauk ścisłych i przyrodniczych (Instytut Chemii, UO Opole). Zainteresowania naukowe koncentrują się obecnie na badaniach eksperymentalnych z zastosowaniem technik NMR, IR i Ramana oraz modelowaniu molekularnym układów biologicznie ważnych i nanomateriałów.



<https://orcid.org/0000-0002-6252-3822>



Dr Tapas Kar uzyskał tytuł mgr inż w roku 1983 i stopień doktora w 1988 w Burdwan University, Indian Institute of Technology (Indie) pod kierunkiem prof. AB Sannigrahi. Od 1990 r. pracował w renomowanych ośrodkach naukowych w Europie Zachodniej, Brazylii i USA. Ponadto, w latach 1991-1993 przebywał na prestiżowym stypendium naukowym w Niemczech (Alexander von Humboldt Fellowship). Ostatnio pracował w zespole prof. Steve Scheiner w Utah State University w Logan (USA). Współpracuje z wieloma ośrodkami naukowymi, w tym z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Opolskiego.



<http://orcid.org/0000-0001-8493-4254>



Prof. dr hab. Małgorzata A. Broda

Studia magisterskie w latach 1977-1982 w Instytucie Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Od 1982 asystent w Zakładzie Chemii Fizycznej Uniwersytetu Wrocławskiego w zespole prof. J. P. Hawranka. Praca doktorska pt: „Relaksacja oscylacyjna w halogenofenolach” przygotowana pod kierunkiem prof. J. P. Hawranka. Habilitacja w 2009 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Tytuł rozprawy habilitacyjnej: „Stereoelektronowe właściwości pochodnych α,β -dehydroaminokwasów”. Od 1993 roku adiunkt w Katedrze Chemii Organicznej Uniwersytetu Opolskiego. Od 2011 – kierownik Zakładu Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego. W roku 2020 – tytuł profesora nauk chemicznych. Zainteresowania naukowe: Spektroskopia oscylacyjna układów z wiązaniem wodorowym; badanie relaksacji oscylacyjnej na podstawie analizy kształtu pasm; właściwości modelowych peptydów i α,β -dehydropeptydów; modelowanie molekularne właściwości strukturalnych i spektroskopowych związków o znaczeniu biologicznym.



<http://orcid.org/0000-0002-4092-3593>

ABSTRACT

The energy and structure of intermolecular hydrogen bonds between water molecule and *N*-methylamide (NMA) or uracil (U) are discussed on the basis of DFT calculations. Theoretical methods are applied to calculate properties of *cis*- and *trans*-NMA complexes with one water molecule. Subsequently, H-bonds in six uracil – water complexes are analyzed. The influence of dispersion interactions and the polar environment on the hydrogen bond energy was analyzed. Results obtained by B3LYP functional with and without Grimme D3 dispersion correction indicate that dispersion interaction plays a significant role in an association process. In addition, the polar solvent reduces the hydrogen bond energy and this reduction is directly proportional to the hydrogen bond energy.

Keywords: hydrogen bond, binding energy, Grimme D3 dispersion correction, uracil, amide bond

Słowa kluczowe: wiązanie wodorowe, energia oddziaływania, poprawka dyspersyjna Grimme'a, uracyl, wiązanie amidowe

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

B3LYP - hybrydowy funkcjonal gęstości (ang. Becke three parameter, Lee, Young i Parr)

DFT - teoria funkcjonału gęstości (ang. density functional theory)

NMA - *N*-metyloacetamid (ang. *N*-methylacetamide)

D3 - empiryczna poprawka Grimme'a na energię dyspersyjną

PCM - model rozpuszczalnika ciągłego (ang. polarized continuum model)

WCSS - Wrocławskie Centrum Sieciowo-Superkomputerowe

a.u. - jednostki atomowe (ang. atomic unit)

WPROWADZENIE

Wiązanie wodorowe odgrywa bardzo istotną rolę pośród oddziaływań stabilizujących układy molekularne i jest obiektem badań prowadzonych w wielu obszarach chemii, na przykład z zakresu nanotechnologii [1,2], projektowania leków [3,4] czy poszukiwania nowych materiałów [5-7]. Wiązanie wodorowe jest wyjątkowym, niekowalencyjnym oddziaływaniem występującym w wielu cząsteczkach organicznych. Najbardziej znanym i przytaczanym przykładem jest cząsteczka DNA będąca głównym nośnikiem informacji genetycznej. Rdzeń helisy DNA utrzymywany jest poprzez komplementarne pary zasad azotowych połączonych ze sobą za pomocą dwóch lub trzech wiązań wodorowych. Tworzenie podobnych oddziaływań w peptydach i białkach prowadzi do powstania fragmentów o regularnej strukturze, które określa się jako elementy struktury drugorzędowej. Są one o tyle ważne, że stają się rusztowaniem, wokół którego powstaje ostateczna struktura trójwymiarowa białka – struktura trzeciorzędowa, decydująca o jego funkcji. Ponadto wiązania wodorowe są niezbędne do tworzenia oddziaływań pomiędzy receptorami a ligandami, co ma ogromne znaczenie w działaniu leków.

Badanie właściwości wiązania wodorowego ma ponad 100 – letnią historię. Pierwsze wzmianki o tego typu oddziaływaniach pojawiły się w 1902 r. [8]. Natomiast Pauling w 1939 roku zauważył, że „w pewnych warunkach atom wodoru przyciągany jest przez dwa atomy zamiast jednego, co może świadczyć o rodzaju pewnej więzi pomiędzy nimi” [9]. Złożona natura tego oddziaływania spowodowała, że na przestrzeni wielu lat definicja wiązania wodorowego ewoluowała i nawet obecnie jest tematem wielu dyskusji [10-13]. Niemniej jednak najnowsza z nich wypracowana została przez IUPAC [14]. Wg niej wiązanie takie tworzy się zawsze pomiędzy atomem wodoru związanym kowalencyjnie z atomem lub jonem o większej od niego elektroujemności (X) a wolną parą elektronową drugiego atomu (Y) występującego w tej samej lub innej cząsteczce. Wiązanie to zaznacza się linią przerywaną $X-H\cdots Y-Z$. Pomiędzy atomami H i Y występuje głównie oddziaływanie elektrostatyczne. Ponadto dochodzi do przeniesienia ładunku z akceptora na atom wodoru i związane z nim atomy oraz do polaryzacji chmury elektronowej zarówno akceptora jak i donora wiązania wodorowego [15]. Energia wiązań wodorowych mieści się w granicach od ok. 1 do 40 kcal/mol [16]. Pod tym kątem można je sklasyfikować jako wiązania silne, umiarkowane i słabe.

Prace eksperymentalne dotyczące właściwości i różnorodnych skutków występowania wiązania wodorowego są wspomagane metodami modelowania molekularnego. Aby stwierdzić obecność wiązania wodorowego w układzie należy określić kryteria, na podstawie których można to stwierdzić w strukturach krystalicznych czy otrzymanych za pomocą modelowania molekularnego [17-22]. W większości prac dotyczących tego zagadnienia przyjmuje się że odległość pomiędzy atomami $H\cdots A$ powinna być krótsza niż suma promieni van der Waalsa akceptora i wodoru. Geometrię wiązań wodorowych określa się podając odległość pomiędzy atomami $H\cdots Y$ i $X\cdots Y$ oraz wartość kąta walencyjnego utworzonego przez atomy $X-H\cdots Y$. Wiązanie wodorowe tworzy się, gdy

odległość pomiędzy atomami $H\cdots Y$ jest mniejsza od 3,0 Å (w przypadku słabych oddziaływań granicę można przesunąć do 3,2 Å a kąt zawarty pomiędzy atomami $X-H\cdots Y$ powinien być większy od 90° [16, 18].

Celem prezentowanej pracy jest przybliżenie czytelnikowi problemów związanych z wiarygodnym przewidywaniem energii wiązania wodorowego i właściwości strukturalnych kompleksów z jedną cząsteczką wody wybranych związków o znaczeniu biologicznym - *N*-metyloacetamidu i uracylu. Obliczenia przeprowadzono przy zastosowaniu teorii funkcjonału gęstości (DFT) [23, 24]. Wpływ rozpuszczalnika modelowano przy pomocy teorii rozpuszczalnika ciągłego (PCM) [25, 26].

1. KOMPLEKSY *N*-METYLOACETAMIDU Z CZĄSTECZKĄ WODY

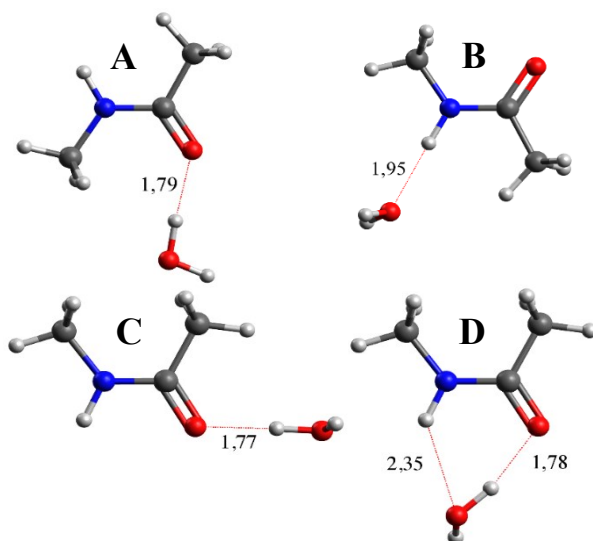
Wszystkie obliczenia, których wyniki będą prezentowane w tej pracy wykonano przy pomocy programu Gaussian 16 [27]. Użyty został funkcjonał hybrydowy B3LYP [28] i baza funkcyjna Dunninga aug-cc-pVTZ [29]. Funkcjonał B3LYP jest jednym z najczęściej stosowanych do modelowania właściwości związków organicznych ale ma poważny mankament - nie uwzględnia oddziaływań dyspersyjnych. Z tego powodu, aby sprawdzić jaki jest wpływ tych oddziaływań na energię i strukturę geometryczną wiązań wodorowych tworzonych przez układy amidowe, zastosowaliśmy empiryczną poprawkę Grimme'a uwzględniającą dyspersję [30]. Wpływ rozpuszczalnika wzięty został pod uwagę przez zastosowanie modelu ciągłego dielektryka (PCM) [25]. Każda zoptymalizowana struktura została zweryfikowana jako minimum energetyczne poprzez obliczenie częstości drgań harmonicznym i sprawdzenie, że wszystkie one są rzeczywiste. Energia międzycząsteczkowego oddziaływania (E_{int}) w badanych kompleksach została obliczona jako różnica pomiędzy energią kompleksu i sumą energii monomerów. W fazie gazowej została ona dodatkowo skorygowana metodą CP (ang. counterpoise correction) ze względu na błąd superpozycji bazy (BSSE) [31].

Pierwszym analizowanym układem był kompleks NMA – woda. *N*-Metyloacetamid może występować w dwóch konfiguracjach – *cis* i *trans*. Obliczono kompleksy dla obu tych izomerów, bo chociaż *cis*-NMA jest, zgodnie z wynikami obliczeń DFT [32], o około 3 kcal/mol mniej trwałe niż *trans*-NMA to w polarnym otoczeniu różnica energii między nimi zmniejsza się do ~1,5 kcal/mol. Ponadto, w kolejnym etapie analizowane będą wiązania wodorowe tworzone przez uracyl, którego fragmenty strukturalne są podobne do *cis*-NMA.

Układ amidowy ma dwa ugrupowania zdolne do tworzenia wiązań wodorowych o średniej energii – grupę karbonylową C=O i grupę N-H. Zoptymalizowano dwa kompleksy *trans*-NMA stabilizowane wiązaniami wodorowymi C=O \cdots H-O_w i N-H \cdots O_w, odpowiednio *trans*-NMA-H₂O (A) i *trans*-NMA-H₂O (B). Istnieje jeszcze jeden kompleks stabilizowany wiązaniem C=O \cdots H-O_w, który różni się od struktury

(A) ułożeniem cząsteczki wody [33] co jedynie w nieznacznym stopniu wpływa na energię i parametry geometryczne oddziaływania. Dla izomeru *cis*-NMA również otrzymano dwa kompleksy, z których jeden jest stabilizowany przez wiązanie wodorowe $C=O \cdots H-O_w$ (*cis*-NMA-H₂O (C)), a w drugim cząsteczka wody tworzy oddziaływanie zarówno z grupą $C=O$ jak i $N-H$ (*cis*-NMA-H₂O (D)). Pomimo wielokrotnych prób optymalizacji struktury kompleksu *cis*-NMA z wodą, w której występowałyby wyłącznie wiązanie $N-H \cdots O_w$ nie udało się uzyskać takiego minimum. Takiej struktury nie otrzymano również metodą Hartree-Focka [34].

Struktury wszystkich obliczonych kompleksów NMA – woda z zastosowaniem poprawki Grimme'a i w otoczeniu wody jako ciągłego dielektryka przedstawione są na **rysunku 1**. Wybrane parametry energetyczne i strukturalne dla tych kompleksów oraz uzyskane również bez poprawki na oddziaływania dyspersyjne lub/i w fazie gazowej są zebrane w **Tabeli 1**. Już na wstępie warto zaznaczyć, że dla stosowanej w naszych obliczeniach bazy funkcyjnej aug-cc-pVTZ błąd wynikający z superpozycji bazy jest mały i wynosi od 1% do 2% energii oddziaływania i nie ma praktycznego znaczenia dla interpretacji otrzymanych wyników.



Rysunek 1. Struktury kompleksów *trans*- i *cis*-NMA z cząsteczką wody otrzymane metodą B3LYP/aug-cc-pVTZ z zastosowaniem poprawki Grimme'a D3 i metody PCM. Wiązania wodorowe zaznaczone są czerwonymi liniami przerywanymi

Figure 1. Structures of *trans*- and *cis*-NMA complexes with water molecule obtained by B3LYP/aug-cc-pVTZ method using Grimme D3 correction and PCM method. Hydrogen bonds are indicated by red dashed lines

Analizując wyniki obliczeń zebrane w **Tabeli 1**, można stwierdzić, że uwzględnienie w obliczeniach poprawki na oddziaływania dyspersyjne dla struktur

w fazie gazowej zwiększa energie oddziaływania o około 1,6 kcal/mol w przypadku wiązań $C=O \cdots HO_w$, i o około 1,3 kcal/mol dla oddziaływania $N-H \cdots O_w$, co oznacza wzrost energii wiązania wodorowego o około 20%. Towarzyszy temu niewielkie (od 0,007 do 0,049 Å) skrócenie odległości $H \cdots O$. Jeżeli próbujemy modelować wpływ polarnego rozpuszczalnika metodą PCM, to energia oddziaływania w badanych kompleksach jest mniejsza niż w fazie gazowej o około 30%, a dodanie poprawki na oddziaływania dyspersyjne ma podobny wpływ na energię oddziaływania jak w przypadku kompleksów w próżni. Różnica pomiędzy energią wiązania wodorowego obliczona bez poprawki Grimme'a i z tą poprawką wynosi, dla układów modelowanych w otoczeniu polarnego ośrodka, około 1,5 kcal/mol. W przypadku kompleksów stabilizowanych przez pojedyncze wiązanie wodorowe, czyli (A), (B) i (C), uwzględnienie w obliczeniach wpływu polarnego rozpuszczalnika powoduje (pomimo znacznie mniejszej energii wiązania wodorowego) skrócenie odległości $O \cdots H$ o około 0,08 Å, zarówno w przypadku wiązań $C=O \cdots HO_w$ jak i $N-H \cdots O_w$. Natomiast w przypadku kompleksu (D) polarne otoczenie powoduje zmniejszenie odległości $C=O \cdots HO_w$ i jednocześnie znaczne wydłużenie wiązania $N-H \cdots O_w$ (o około 0,3 Å).

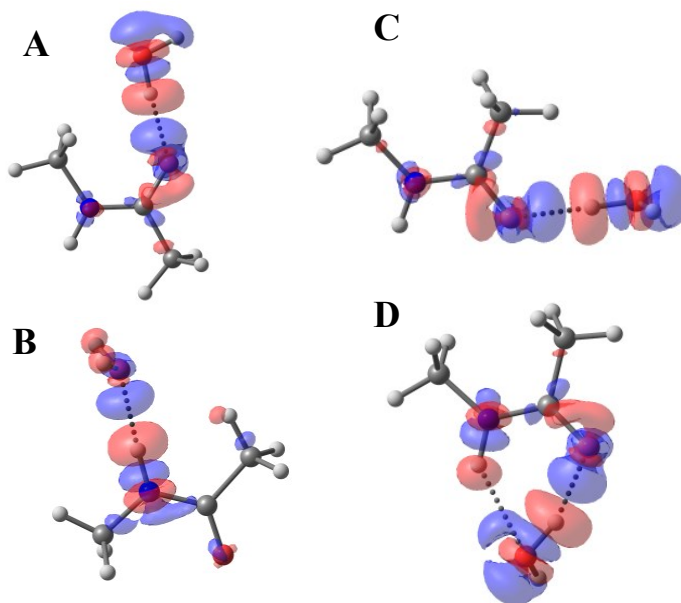
Tabela 1. Energie oddziaływania E_{int} [kcal/mol] i długości wiązań wodorowych [Å] w kompleksach *trans*- i *cis*-NMA z cząsteczką wody otrzymane metodą B3LYP/aug-cc-pVTZ. $E_{int}(kor)$ oznacza energie oddziaływania skorygowane ze względu na błąd superpozycji bazy

Table 1. E_{int} interaction energies [kcal/mol] and hydrogen bond lengths [Å] in *trans*- and *cis*-NMA complexes with a water molecule obtained by the B3LYP/aug-cc-pVTZ method. $E_{int}(kor)$ denotes interaction energies corrected for base superposition error

Kompleks	Faza gazowa		Woda	
	B3LYP	B3LYP-D3	B3LYP	B3LYP-D3
<i>trans</i> -NMA-H ₂ O (A)				
E_{int}	-6,92	-8,83	-4,52	-6,18
$E_{int}(kor)$	-6,82	-8,73	-	-
$C=O \cdots HO_w$	1,871	1,850	1,807	1,791
<i>trans</i> -NMA-H ₂ O (B)				
E_{int}	-4,10	-5,38	-2,61	-4,07
$E_{int}(kor)$	-4,01	-5,28	-	-
$N-H \cdots O_w$	2,089	2,040	1,992	1,954
<i>cis</i> -NMA-H ₂ O (C)				
E_{int}	-7,18	-8,78	-4,97	-6,36
$E_{int}(kor)$	-7,09	-8,69	-	-
$C=O \cdots HO_w$	1,848	1,840	1,799	1,768
<i>cis</i> -NMA-H ₂ O (D)				
E_{int}	-9,48	-11,19	-4,94	-6,66
$E_{int}(kor)$	-9,37	-11,08	-	-
$C=O \cdots HO_w$	1,837	1,839	1,776	1,779
$N-H \cdots O_w$	2,088	2,080	2,439	2,351

W przypadku kompleksu (C) uwzględnienie w obliczeniach wpływu rozpuszczalnika nie tylko skraca wiązanie $C=O \cdots HO_w$, ale również powoduje zmianę wzajemnego ułożenia cząsteczek w kompleksie. W kompleksie zoptymalizowanym w fazie gazowej, cząsteczka wody leży w płaszczyźnie wiązania amidowego, natomiast w polarnym otoczeniu płaszczyzna cząsteczki wody jest w przybliżeniu prostopadła do płaszczyzny układu amidowego.

W literaturze jest wiele prac, gdzie analizowane są energie wiązań wodorowych pomiędzy NMA a dwoma cząsteczkami wody [32, 35-38]. W przypadku kiedy *trans*-NMA tworzy wiązania wodorowe z cząsteczkami wody poprzez grupę karbonylową i grupę N-H, obserwowany jest efekt kooperatywny, czyli energia wiązań wodorowych w takim przypadku jest większa niż suma energii dwóch pojedynczych oddziaływań, a różnica wynosi około 0,7 – 0,9 kcal/mol w zależności od metody obliczeń, w szczególności 0,7 dla B3LYP/PCM. Natomiast jeśli obie cząsteczki wody oddziałują z grupą karbonylową amidu występuje efekt antykooperatywny, czyli energia oddziaływania w takim układzie jest o około 0,6 kcal/mol mniejsza niż suma dwóch wiązań wodorowych $C=O \cdots HO_w$ [35]. W przypadku *cis*-NMA autorzy [35] stwierdzają, że ich obliczenia nie wskazują na występowanie kooperatywnego efektu. Jednak ze względu na efekt sprzężenia π -elektronowego w układzie amidowym można się spodziewać, że utworzenie wiązania wodorowego z cząsteczką wody zmieni rozkład gęstości elektronowej, a tym samym protono-donorowe lub -akceptorowe właściwości amidu. Aby to lepiej zobrazować, na **rysunku 2** przedstawiona została zmiana gęstości elektronowej po utworzeniu wiązania wodorowego w kompleksach *trans*- i *cis*- NMA z cząsteczką wody. Niebieskie i czerwone obszary wskazują odpowiednio zwiększenie lub zmniejszenie gęstości elektronowej w kompleksie w porównaniu do gęstości w izolowanych cząsteczkach. Uzyskane rezultaty wskazują, że zgodnie z oczekiwaniami, największe zmiany gęstości elektronowej występują w obszarze utworzonego wiązania wodorowego $H \cdots O$, przy czym w okolicy protonu mostkowego następuje zmniejszenie gęstości elektronowej, a w pobliżu atomu tlenu (jego wolnych par elektronowych) gęstość elektronowa rośnie po utworzeniu kompleksu. Jest to typowy obraz dla wiązania wodorowego [39, 40]. Oprócz tego, w układzie amidowym, obserwowane są niewielkie zmiany gęstości elektronowej na sąsiedniej grupie zdolnej do tworzenia wiązania wodorowego. To pozwala zrozumieć, dlaczego energia oddziaływania w kompleksie D (-6,66 kcal/mol obliczona metodą PCM//B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ) nie jest równa sumie takich energii w kompleksach C i B (odpowiednio -6,36 i -4,07 kcal/mol) oraz dlaczego wiązanie wodorowe $N-H \cdots O_w$ w kompleksie D pod wpływem polarnego otoczenia znacznie się wydłuża, podczas gdy w pozostałych kompleksach rozpuszczalnik powoduje zmniejszenie odległości $H \cdots O$.



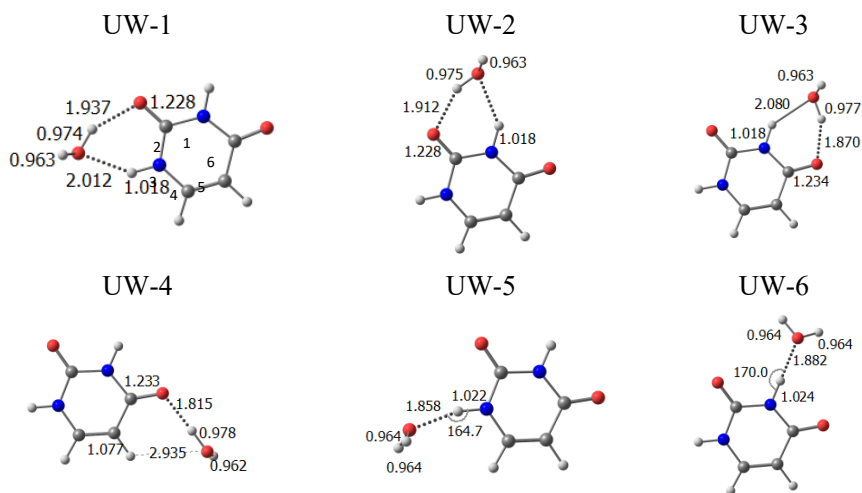
Rysunek 2. Zmiana gęstości elektronowej (kontur dla wartości 0.001 e/a.u.^3) dla kompleksów *trans* i *cis* NMA z jedną cząsteczką wody otrzymane metodą PCM//B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ

Figure 2. Change in electron density (contour for 0.001 e/a.u.^3 value) for *trans* and *cis* NMA complexes with one water molecule obtained by PCM//B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ method

2. KOMPLEKSY URACYL-WODA

Kolejnym modelowym układem, którego oddziaływanie z cząsteczką wody jest analizowane w tej pracy to uracyl, tj. jedna z pirymidynowych zasad azotowych. Istnieje sześć tautomerów uracylu, z których forma zawierająca dwie grupy karbonylowe i dwa fragmenty N-H jest najbardziej stabilna, co wykazały zarówno badania eksperymentalne jak i teoretyczne [41-44]. Tylko taki tautomer uwzględniono w obliczeniach.

Struktury geometryczne sześciu kompleksów uracylu z cząsteczką wody (**Rysunek 3**) zostały obliczone w fazie gazowej i w wodzie, bez uwzględnienia poprawki Grimme'a oraz z tą poprawką. Ich energie względne i energie wiązań wodorowych zostały zebrane w **tabeli 2**. Cztery pierwsze z tych kompleksów, mające dwa wiązania wodorowe pomiędzy składnikami kompleksu, zostały już wcześniej opisane w literaturze [45, 46]. Natomiast dwa pozostałe, stabilizowane przez jedno wiązanie wodorowe pomiędzy uracylem i cząsteczką wody, są prezentowane po raz pierwszy.



Rysunek 3. Struktury kompleksów uracylu z cząsteczką wody otrzymane metodą PCM/B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ. Wiązania wodorowe zaznaczono liniami przerywanymi. W kompleksie UW-1 podano numerację atomów w cząsteczce uracylu

Figure 3. Structures of uracil complexes with water molecule obtained by PCM/B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ method. Hydrogen bonds are marked with dashed lines. In the UW-1 complex, the numbering of atoms in the uracil molecule is given

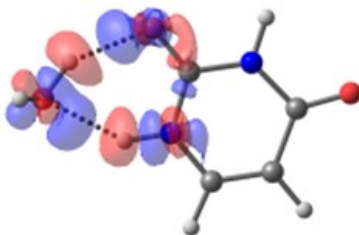
W fazie gazowej najniższym energetycznym jest kompleks UW-1 stabilizowany przez dwa wiązania wodorowe: $C=O \cdots HO_w$ i $N-H \cdots O_w$, których długości, bez poprawki Grimme'a, wynoszą odpowiednio 1,925 Å i 1,950 Å, a energia oddziaływania w tym układzie jest równa -9,9 kcal/mol. Uwzględnienie oddziaływań dyspersyjnych, zwiększa energię oddziaływania do -11,7 kcal/mol i nieco skracza oba wiązania. Choć energia oddziaływania w tym kompleksie jest bardzo podobna jak w układzie *cis*-NMA (D) to wiązania wodorowe mają inną geometrię. Mianowicie wiązanie $C=O \cdots HO_w$ jest w kompleksie UW-1 o 0,09 Å dłuższe a wiązanie $N-H \cdots O_w$ o 0,17 Å krótsze niż w kompleksie (D). Otoczenie polarnego rozpuszczalnika modelowane metodą PCM powoduje, podobnie jak dla kompleksów NMA, znaczne zmniejszenie energii oddziaływania oraz modyfikuje geometrię wiązań wodorowych, ale ta modyfikacja jest inna niż w przypadku kompleksu (D) dla NMA. Oba wiązania stają się dłuższe, ale wydłużenie wiązania $N-H \cdots O_w$ nie jest tak duże jak w przypadku kompleksu NMA(D). Oznacza to, że *cis*-NMA wcale nie jest tak dobrym modelem wiązań wodorowych uracylu z cząsteczką wody. Różnice najprawdopodobniej wynikają z cyklicznej budowy uracylu, chociaż obliczone zmiany rozkładu gęstości elektronowej pod wpływem utworzenia wiązania z jedną

cząsteczką wody (na przykładzie kompleksu UW-1) wcale nie wskazują na to, że zmiany są zdelokalizowane poza fragment wiązań wodorowych stabilizujących kompleks (Rysunek 4).

Tabela 2. Energie względne (E_{rel}) i energie oddziaływania E_{int} [kcal/mol] w kompleksach uracyl - woda otrzymane metodą B3LYP/aug-cc-pVTZ. $E_{int}(kor)$ oznacza energie oddziaływania skorygowane ze względu na błąd superpozycji bazy. Wpływ wody jako rozpuszczalnika modelowano metodą PCM

Table 2. Relative energies (E_{rel}) and interaction energies E_{int} [kcal/mol] in uracil-water complexes obtained by the B3LYP/aug-cc-pVTZ method. $E_{int}(kor)$ denotes interaction energies corrected for base superposition error. The effect of water as a solvent was modeled by the PCM method

Kompleks	Faza gazowa		Woda	
	B3LYP	B3LYP-D3	B3LYP	B3LYP-D3
UW-1				
E_{rel}	0,00	0,00	0,04	0,04
E_{int}	-9,94	-11,72	-4,43	-6,25
$E_{int}(kor)$	-9,82	-11,60	-	-
C=O...HO _w	1,925	1,932	1,928	1,937
N-H...O _w	1,950	1,941	2,029	2,012
UW-2				
E_{rel}	2,07	2,04	0,37	0,36
E_{int}	-7,41	-9,23	-4,11	-5,92
$E_{int}(kor)$	-7,29	-10,21	-	-
C=O...HO _w	1,949	1,956	1,905	1,912
N-H...O _w	2,023	2,009	2,108	2,087
UW-3				
E_{rel}	1,38	1,36	0,00	0,00
E_{int}	-8,09	-9,90	-4,48	-6,29
$E_{int}(kor)$	-7,98	-9,81	-	-
C=O...HO _w	1,909	1,914	1,864	1,970
N-H...O _w	1,994	1,983	2,098	2,080
UW-4				
E_{rel}	3,10	3,16	0,40	0,84
E_{int}	-6,37	-8,10	-4,08	-5,45
$E_{int}(kor)$	-6,29	-8,01	-	-
C=O...HO _w	1,904	1,894	1,828	1,815
C-H...O _w	2,475	2,410	3,347	2,935
UW-5				
E_{rel}	3,12	3,66	0,60	1,07
E_{int}	-6,36	-7,60	-3,88	-5,21
$E_{int}(kor)$	-6,25	-7,51	-	-
N-H...O _w	1,948	1,921	1,879	1,858
UW-6				
E_{rel}	5,17	5,62	1,28	1,72
E_{int}	-4,30	-5,64	-3,20	-4,56
$E_{int}(kor)$	-4,20	-5,53	-	-
N-H...O _w	1,949	1,929	1,910	1,882

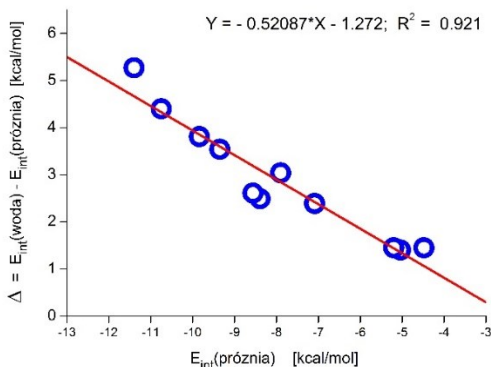


Rysunek 4. Zmiana gęstości elektronowej (kontur dla wartości 0.001 e/a.u.³) w kompleksie UW-1 w porównaniu w otrzymana metodą PCM//B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ

Figure 4. The change in electron density (contour for the value of 0.001 e/a.u.³) in the UW-1 complex in comparison with that obtained by the PCM//B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ method

Warto zauważyć, że dwie grupy protonodonorowe uracylu, N1-H i N3-H mają różne otoczenie chemiczne, co wpływa na energie i struktury geometryczne tworzonych przez nie wiązań wodorowych. Z tego powodu kompleks UW-2 w fazie gazowej jest o około 2 kcal/mol mniej stabilny niż kompleks UW-1 co wynika ze słabszych protonodonorowych właściwości grupy N3-H. Zgodnie z tym, energia oddziaływania kompleksu UW-5 (stabilizowanego wiązaniem N1H...Ow) jest w fazie gazowej o około 2 kcal/mol większa niż w przypadku UW-6 (stabilizowanego wiązaniem N3H...Ow).

Dla wszystkich sześciu kompleksów uracyl-woda polarny rozpuszczalnik powoduje znaczne zmniejszenie energii wiązania wodorowego, podobnie jak to zaobserwowaliśmy dla kompleksów NMA z jedną cząsteczką wody. Co ciekawe zmniejszenie energii oddziaływania jest tym większe im większa jest energia wiązania wodorowego. Ta liniowa zależność przedstawiona jest na rysunku 5.



Rysunek 5. Zależność (otrzymana metodą B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ) różnicy energii oddziaływań w wodzie i fazie gazowej ($\Delta = E_{int}(woda) - E_{int}(faza\ gazowa)$) od energii oddziaływań w fazie gazowej z cząsteczką wody NMA lub uracylu

Figure 5. Dependence (obtained by the method B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ) of the difference in energy of interactions in water and gas phase ($\Delta = E_{int}(water) - E_{int}(gas\ phase)$) on the energy of interactions in the gas phase with the water molecule NMA or uracil

UWAGI KOŃCOWE

Zrozumienie i poprawne modelowanie metodami teoretycznymi oddziaływania uracylu z wodą jest bardzo ważne w kontekście badania struktury i funkcji DNA/RNA. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki obliczeń funkcjonałem B3LYP czterech kompleksów *N*-metyloacetamidu i sześciu kompleksów uracylu z jedną cząsteczką wody. Modelowanie prowadzone było z zastosowaniem poprawki Grimme'a aby uwzględnić oddziaływania dyspersyjne. Zastosowano średniej wielkości bazę funkcyjną aug-cc-pVTZ a wpływ wody jako polarnego otoczenia uwzględniono stosując metodę ciągłego dielektryka (PCM). Analizując otrzymane wyniki można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Zoptymalizowanie struktur geometrycznych dwóch, nie opisanych wcześniej w literaturze, kompleksów uracylu – woda (UW-5 i UW-6) stabilizowanych przez tylko jedno wiązanie wodorowe pozwoliło lepiej scharakteryzować i porównać protono-donorowe właściwości grup N1-H i N3-H uracylu.
2. Energia hydratacji uracylu w polarnym środowisku (metoda PCM) jest o 1,5 do 5 kcal/mol mniejsza niż w fazie gazowej. Najsilniejszy efekt obserwowany jest dla najsilniejszych wiązań wodorowych.
3. Przeprowadzając modelowanie funkcjonałem B3LYP wiązań wodorowych amidów w cząsteczką wody koniecznie należy wziąć pod uwagę oddziaływania dyspersyjne. Udział tych oddziaływań w całkowitej energii wiązania może sięgać nawet 30%.

PODZIĘKOWANIA

Wszystkie obliczenia wykonano przy pomocy sprzętu i oprogramowania WCSS. Autorzy dziękują również za wsparcie finansowe w ramach Uniwersytetu Opolskiego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Y. Liu, C. Hu, A. Comotti, M.D. Ward, *Science*, 2011, **333**, 436.
- [2] M.L. Bushey, T.-Q. Nguyen, W. Zhang, D. Horoszewski, C. Nuckolls, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 5446.
- [3] R.E. Babine, S.L. Bender, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1359.
- [4] P. Schmidtke, F. Javier Luque, J.B. Murray, X. Barril, *JACS*, 2011, **133**, 18903.
- [5] W.H. Binder, R. Zirbs, *S. Adv. Polym. Sci.*, 2007, **207**, 1.
- [6] S. Debrus, H. Ratajczak, J. Venturini, N. Pinçon, J. Baran, J. Barycki, T. Głowiak, A. Pietraszko, *Synth. Met.*, 2002, **127**, 99.
- [7] C. Shao, H. Chang, M. Wang, F. Xu, J. Yang, *ACS Appl. Mater.*, 2017, **9**, 28305.
- [8] A. Werner, *Liebigs Ann. Chem.*, 1902, **322**, 261.

- [9] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca, 1960.
- [10] P. Schuster, G. Zundel, C. Sanfordy, *The Hydrogen Bond: Recent Developments in Theory and Experiments*, Vols. I-III. North Holland, Amsterdam, 1976.
- [11] S.J. Grabowski, Ed. *Hydrogen Bonding-New Insights*. Springer, Dordrecht, 2006.
- [12] P. Gilli, G. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond*. Oxford University Press, Oxford, 2009.
- [13] B. Kojić-Prodić, K. Molčanov, *Acta Chim. Slov.*, 2008, **55**, 692.
- [14] E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.*, 2011, **83**, 1637.
- [15] G.R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 565.
- [16] G.A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press, Oxford, 1997.
- [17] S. Scheiner, *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*. Oxford University Press, Oxford, 1997.
- [18] T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 48.
- [19] I. Rozas, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2007, **9**, 2782.
- [20] I.Y. Torshin, I.T. Weber, R.W. Harrison, *Protein Eng.*, 2002, **15**, 359.
- [21] I.K. McDonald, J.M. Thornton, *J. Mol. Biol.*, 1994, **238**, 777.
- [22] G.R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*. Oxford University Press, Oxford, 1999.
- [23] R.G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [24] J. A. Pople, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, *Chem. Phys. Lett.*, 1992, **199**, 557.
- [25] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 1981, **55**, 117.
- [26] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, 1996, **255**, 327.
- [27] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A.V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T.A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, *Gaussian 16 Rev. C.01*. Wallingford, CT, 2016.
- [28] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
- [29] R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr., R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.*, 1992, **96**, 6796.
- [30] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 154104.
- [31] S. F. Boys and F. Bernardi, *Mol. Phys.*, 1970, **19**, 553.
- [32] A. Panuszko, E. Gojłto, J. Zielkiewicz, M. Śmiechowski, J. Krakowiak, J. Stangret, *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**, 2483.
- [33] R. Zhang, H. Li, Y. Lei, S. Han, *J. Mol. Struct.*, 2004, **693**, 17.
- [34] D.A. Dixon, K.D. Dobbs, J.J. Valentini, *J. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 13435.
- [35] W.-G. Han, S. Suhai, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 3942.
- [36] M.H. Farag, M.F. Ruiz-López, A. Bastida, G. Monard, F. Ingrosso, *J. Phys. Chem. B*, 2015, **119**, 9056.
- [37] N.S. Kang, Y.K. Kang, *Chem. Phys. Lett.*, 2017, **687**, 23.
- [38] X. Xiao, Y. Tan, L. Zhu, Y. Guo, Z. Wen, M. Li, X. Pu, A. Tian, *J. Mol. Model.*, 2012, **18**, 1389.
- [39] T. Kar, S. Scheiner, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 9161.
- [40] T. Kar, S. Scheiner, *J. Chem. Phys.*, 2003, **119**, 1473.
- [41] K. Rzepiela, A. Buczek, T. Kupka, M.A. Broda, *Molecules*, 2020, **25**, 3931.
- [42] K. Rzepiela, A. Buczek, T. Kupka, M.A. Broda, *Struct. Chem.*, 2021, **32**, 275.
- [43] D.D. Colasurdo, M.N. Pila, D.A. Iglesias, S.L. Laurella, D.L. Ruiz, *Eur. J. Mass Spectrom.*, 2018, **24**, 214.
- [44] Y. Tsuchiya, T. Tamura, M. Fujii, M. Ito, *J. Phys. Chem.*, 1988, **92**, 1760.
- [45] T. Fornaro, M. Biczysko, J. Bloino, V. Barone, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 8479.

[46] T. Fornaro, D. Burini, M. Biczysko, V. Barone, *J. Phys. Chem. A*, 2015, **119**, 4224.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 kwietnia 2023 r.

