

WPŁYW WIĄZAŃ WODOROWYCH NA Kwasowość ZWIĄZKÓW CHEMICZNYCH

THE INFLUENCE OF HYDROGEN BONDING ON THE ACIDITY OF CHEMICAL COMPOUNDS

Jakub Brzeski, Mariusz Makowski*

*Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: mariusz.makowski@ug.edu.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Energia międzycząsteczkowego wiązania wodorowego a wartości pK_a
2. Długość wiązania wodorowego a wartości pK_a
3. Rola sieciowania
4. Studium przypadku - międzycząsteczkowe wiązania wodorowe a kwasowość zasad azotowych nukleotydów

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Mgr Jakub Brzeski – ukończył studia magisterskie na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2017. W roku 2017 rozpoczął również studia doktoranckie na tym samym Wydziale. Jest asystentem w Katedrze Chemii Bionieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Jego zainteresowania naukowe skupiają się wokół chemii kwantowej, a w szczególności zastosowania jej metod do badania problematyki superkwasów oraz związków kompleksowych metali przejściowych.



<https://orcid.org/0000-0003-4865-0152>



Prof. dr hab. Mariusz Makowski - ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego uzyskując kolejno: tytuł zawodowy magistra w 1999 roku, stopnie doktora nauk chemicznych w 2003 roku, doktora habilitowanego w 2012 roku, a w 2018 roku tytuł profesora nauk chemicznych. Od roku 1999 jest związany zawodowo z Wydziałem Chemii UG. Obecnie jest Kierownikiem Katedry Chemii Bionieorganicznej na Wydziale Chemii UG. Jego zainteresowania badawcze skupiają się na rozwoju pół siłowych stosowanych do przewidywania mechanizmów zwijania białek, analizy nieliniowej, wiązania wodorowego, chemii koordynacyjnej oraz bionieorganicznej. Jest współautorem ok. 100 publikacji oryginalnych i przeglądowych z IF oraz ponad 100 prezentacji konferencyjnych, w tym wykładów na zaproszenie. Prof. Mariusz Makowski kierował lub był wykonawcą grantów finansowanych przez KBN, MNiSW, NCN, FNP, NIH (USA), NCBiR. W latach 2004-2006 przebywał na podoktorskim stażu na Cornell University (USA), a w latach 2006-2012 odbył kilka krótkoterminowych staży (short-term) również na Cornell University. Za działalność naukową był kilkakrotnie wyróżniany stypendiami i nagrodami, m.in. FNP, MNiSW, MNiS, Rektora UG. W latach 2012-2016 pełnił funkcję prodziekana ds. studiów, a od 2016 roku jest dziekanem Wydziału Chemii UG. M.M. interesuje się historią, sportem, a w wolnych chwilach stara się grać w koszykówkę, pływać, jeździć na rowerze i uprawiać wędkarstwo morskie.



<https://orcid.org/0000-0002-7342-722X>

Szanowny Pan
Prof. dr hab. Zdzisław Latajka
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego

Z okazji Jubileuszu 72. Urodzin pragniemy złożyć Panu Profesorowi najserdeczniejsze gratulacje oraz życzenia zdrowia, satysfakcji z licznych życiowych dokonań i wszelkiej pomyślności. Wśród wielu Pańskich zasług, których, wszystkich nie sposób wliczyć, nie można pominąć Pańskiego wieloletniego zaangażowania w pracę organizacyjną na rzecz rozwoju Uniwersytetu Wrocławskiego, promocji chemii, w tym chemii obliczeniowej w Polsce oraz integracji środowiska polskich chemików. Godnym podkreślenia jest Pański wkład w wychowanie i kształcenie kadry naukowej oraz specjalistów w zakresie chemii teoretycznej.

Wielce Dostojny Jubilacie! Raz jeszcze proszę przyjąć najserdeczniejsze życzenia zdrowia, wszelkiej pomyślności i codziennych radości w życiu osobistym.

Panie Profesorze! Ad multos annos!!!

Mariusz Makowski i Jakub Brzeski

ABSTRACT

Both intra- and intermolecular hydrogen bonds increase the acidity of the systems in which they occur. Stabilization of the anion formed after deprotonation with a single intramolecular hydrogen bond causes a significant increase in the strength of acid in question, compared to the system in which such interaction does not exist. Hydrogen bonds, through their influence on the acid-base properties of chemical compounds, play a key role in organic chemistry, coordination chemistry, biochemistry and medicine. This paper comprise a review of the most important publications on the impact of hydrogen bonds on the acidity of chemical compounds and the relationship between the specificity of hydrogen bonds and the strength of the resulting acid.

The relationship between intermolecular hydrogen bond energy and the pK_a value of a given complex is thoroughly discussed in this paper. It turns out that the energy of the hydrogen bond is not related to a single value of pK_a of neither the donor nor acceptor of this bond, but rather to the relative difference of these quantities. Namely, the strongest bonds are formed between those systems for which the pK_a 's of a donor and acid conjugated to an acceptor differ the least. The feature that clearly correlates with the pK_a value of the acid turns out to be the hydrogen bond length. The results of crystallographic studies have shown that the pK_a values of C-H acids strongly correlate with the length of C-H ... O hydrogen bonds. It is worth noting here that the correlation is much better for systems in which the formation of a hydrogen bond is not sterically hindered. In the abundance of donor and acceptor groups in the structure of an acid and its corresponding base, the anion formed after deprotonation is stabilized by phenomenon known as networking. Spreading the negative charge over a larger area of the molecule increases the stability of the anion and thus significantly increases the strength of the corresponding acid. Acids, whose acidity is mainly based on the networking are called SHEAs (single-centered hydrogen-bonded enhanced acidity acids). In addition, the effect of hydrogen bonds on the acidity of specific biochemical systems, namely nucleobases, has been discussed based on the papers by Wetmore and collaborators. It turns out that intra- and extracellular water molecules should not be overlooked when assessing the acidity of biomolecules.

Keywords: hydrogen bonding, acidity, acidity scale

Słowa kluczowe: wiązanie wodorowe, kwasowość, skala kwasowości

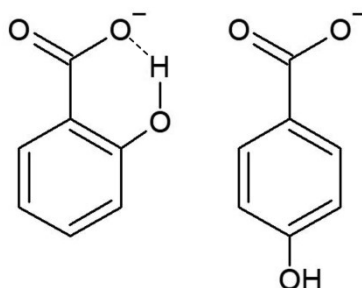
WPROWADZENIE

Ustalona w 1994 roku i do dzisiaj proponowana przez IUPAC definicja wiązania wodorowego to połączenie pomiędzy elektroujemnym atomem a atomem wodoru przyłączonym do innego elektroujemnego atomu. Oddziaływaniu temu przypisywana jest natura elektrostatyczna, co spowodowane jest niewielkim rozmiarem atomu wodoru, który pozwala na zachowanie relatywnie niewielkich odległości pomiędzy oddziałującymi ładunkami czy dipolami. Poza kilkoma przypadkami (najczęściej uwzględniającymi atom fluoru), energia tego typu wiązania najczęściej wynosi od kilku do kilkudziesięciu kcal/mol [1]. Bardziej powszechna i powszechnie akceptowana definicja rozszerza gamę potencjalnych akceptorów wiązania wodorowego o układy posiadające wiązania wielokrotne. Rolę donorów (najczęściej C, N, O, S oraz halogeny) oraz akceptorów (najczęściej N, P, O, S i Se) mogą pełnić różne pierwiastki układu okresowego w zależności od pK_a donora oraz akceptora [2].

Dzisiaj wiemy też, że wiązanie wodorowe może być również wynikiem oddziaływań kowalencyjnych. Wiązania tego typu opisane zostały przez Gastrone Gilliego i jego współpracowników [3] i nazwane zostały wiązaniami wodorowymi wspomaganymi rezonansem (RAHB z ang. *resonance-assisted H-bond*). Wiązania wodorowe wspomagane rezonansem występują w układach w których donor i akceptor tegoż wiązania połączone są naprzemiennym układem pojedynczych i podwójnych wiązań. Układ ten pozwala na delokalizację elektronów π i powoduje przesunięcie atomu wodoru w kierunku środka odległości pomiędzy donorem a akceptorem wiązania. Poza zwyczajnym wiązaniem wodorowym (OHB z ang. *ordinary H-bond*) i wiązaniem wodorowym wspomaganym rezonansem często wyróżnia się również: wiązanie wodorowe wspomagane ładunkiem (CAHB z ang. *charge-assisted H-bond*) oraz wiązanie wodorowe wspomagane polaryzacją (PAHB z ang. *polarization-assisted H-bond*) [4].

Jednym z głównych czynników wpływających na kwasowość związków chemicznych jest stabilność anionów powstałych po ich deprotonacji [5-6]. Wysoka stabilność anionu łączy się często z wysoką polaryzowalnością oraz z występowaniem w jego strukturze: elektroujemnych atomów, rezonansu czy grup elektronoakceptorowych. Przykładowe występowanie w strukturze anionu wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego skierowanego do ujemnie naładowanego atomu, stanowiącego centrum aktywności nukleofilowej anionu, zaklasyfikować można jako czynniki wyciągające gęstość elektronową (oraz dodatkowo w niektórych przypadkach rezonans). Obecność tego typu wiązania wodorowego jest niejednokrotnie powodem znacznego obniżenia wartości pK_a , w porównaniu do analogicznego układu w którym takie wiązanie nie występuje. Przykładowe wartości pK_a odpowiadające kwasom 2-hydroksybenzoesowemu (salicylowemu) oraz 4-hydroksybenzoesowemu to odpowiednio 2,98 (wartość zbliżona do tej odpowiadającej kwasowi chlorooctowemu!) oraz 4,54 [7]. Ta pokaźna różnica jest

głównie spowodowana faktem występowania wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w zasadzie sprzężonej z kwasem 2-hydroksybenzoesowym i braku tegoż w zasadzie kwasu 4-hydroksybenzoesowego (Rysunek 1 poniżej).



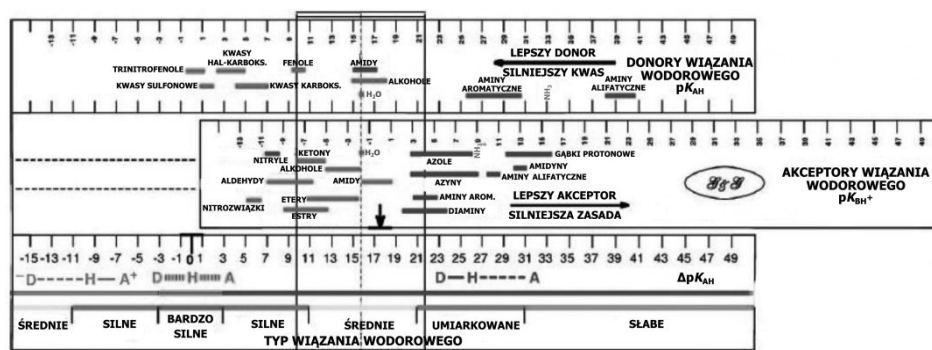
Rysunek 1. Wzory szkieletowe zasad sprzężonych z kwasami 2-hydroksybenzoesowym (po lewej) oraz 4-hydroksybenzoesowym (po prawej)
 Figure 1. Skeletal formulae of 2-hydroxybenzoic (left) and 4-hydroxybenzoic acid (right) conjugated bases

Wspomniany przykład stanowi dowód wysokiego znaczenia wiązań wodorowych na położenie stanu równowag kwasowo-zasadowych, a przez to powoduje, że są one nieodzownym elementem między innymi chemii koordynacyjnej, biochemii czy farmakologii. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnej wiedzy o wpływie wiązań wodorowych na właściwości kwasowe układów chemicznych.

1. ENERGIA MIĘDZYCZĄSTECZKOWEGO WIĄZANIA WODOROWEGO A WARTOŚCI pK_a

Jedną z głównych cech odróżniających wiązania wodorowe od pozostałych wiązań chemicznych jest fakt, iż ich długości oraz energie nie zależą (w dominującej części) od typu atomów pomiędzy którymi są tworzone (od typu donora i akceptora). Zgodnie z wcześniejszymi badaniami termodynamicznymi [8][9] oraz spektroskopowymi [10] czynnikiem korelującym ze zwiększaniem energii wiązania wodorowego jest zmniejszanie różnicy w wartościach powinowactwa do protonu $\Delta PA = PA(D^-) - PA(A)$ lub analogicznie stałych kwasowości $\Delta pK_a = pK_{AH}(D - H) - pK_{BH^+}(A - H^+)$ grup donorowej oraz akceptorowej. Wyniki te świadczą o tym, że relacja pomiędzy wartością pK_a a energią wiązania wodorowego nie jest liniowa, a energia wiązania wodorowego jest raczej odwrotnie proporcjonalna do różnicy w pK_a donora (pK_{AH}) i kwasu sprzężonego z akceptorem (pK_{BH^+}). Paola Gilli razem ze współpracownikami zaproponowali tzw. suwak logarytmiczny pK_a (ang. *pK_a slide rule*) pozwalający oszacować energię wiązania wodorowego na podstawie ΔpK_a . Przykład określania siły oddziaływania wodorowego występującego w dimerze cząsteczki wody przy

użyciu fragmentarycznego suwaka (pełny znajduje się w pracy Gilli P, Pretto L, Bertolasi V and Gilli G. *Acc. Chem. Res.* 2009; **42**: 33-44[11]) zaprezentowany jest na Rysunku 2 poniżej.



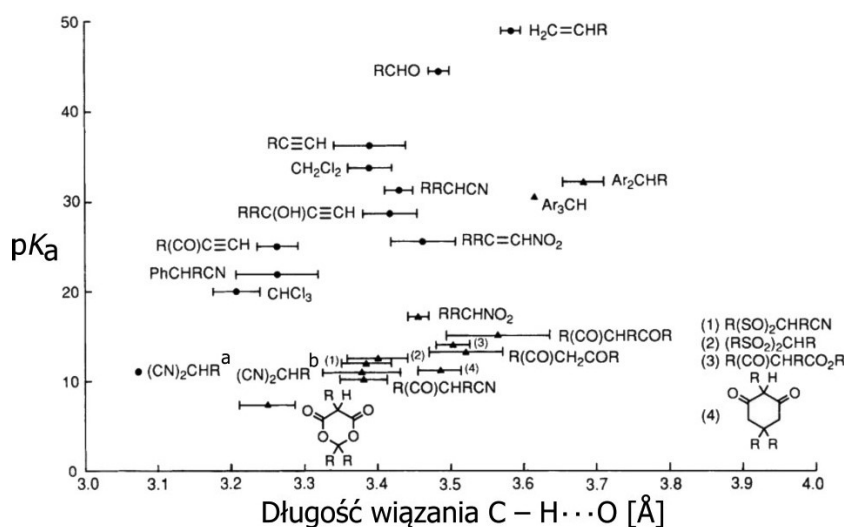
Rysunek 2. Określanie energii wiązania wodorowego występującego w dimerze wody ($O-H \cdots H$) przy użyciu suwaka zaproponowanego przez Gilli i współpracowników. Powyższy rysunek jest adaptacją (za zezwoleniem) rysunku z pracy Gilli P, Pretto L, Bertolasi V and Gilli G. *Acc. Chem. Res.* 2009; **42**: 33-44 [11]. Prawa autorskie należą do 2009 American Chemical Society of Chemistry

Figure 2. Determination of the strength of hydrogen bond in water dimer ($O-H \cdots H$) with the use of slide rule, as proposed by Gilli and collaborators. Above figure is an adaptation (with permission) of the figure from Gilli P, Pretto L, Bertolasi V and Gilli G. *Acc. Chem. Res.* 2009; **42**: 33-44[11]. Copyright 2009 American Chemical Society

Analiza danych na suwaku dostępnym w pracy Gilli'a pozwala stwierdzić, że kwasy $C-H$ tworzą najszerszy przedział wartości pK_a (od -11 do 53) a tym samym są one zdolne do tworzenia wiązań wodorowych każdego rodzaju. Kolejnym wnioskiem wynikającym z analizy suwaka pK_a jest fakt, iż największe *pokrywanie się* wartości pK_{AH} donorów oraz pK_{BH^+} akceptorów ma miejsce w przedziale od 0 do 14 i to właśnie w tym przedziale znajduje się najwięcej silnych wiązań wodorowych. Autorzy pracy podkreślają również, że wartość $\Delta pK_a = 0$ nie jest wartością graniczną a samo ΔpK_a może w niektórych przypadkach przyjmować wartości niższe od zera [12-13]. Dzieje się tak dlatego, że wartości pK_a podane w pracy odpowiadają wodnym roztworom substancji których dotyczą. Woda jako rozpuszczalnik o wysokiej stałej dielektrycznej ($\epsilon = 78.54$ w 298K) bardziej stabilizuje wiązania wodorowe z udziałem jonów (np. $D-H \cdots A^-$) niż te w których nadmiarowy ładunek nie jest obecny (np. $D-H \cdots A$). Podsumowując, zbiór wyników w tej pracy świadczy o tym, że sama wartość energii międzycząsteczkowego wiązania wodorowego nie jest związana w żaden sposób pojedynczymi wartościami pK_a donora czy akceptora, a energię tego oddziaływania można raczej szacować na podstawie wartości ΔpK_a .

2. DŁUGOŚĆ WIĄZANIA WODOROWEGO A WARTOŚCI pK_a

Naturalnym zdaje się oczekiwać, iż energia wiązania wodorowego (tak jak i każdego innego wiązania chemicznego) koreluje z długości rzeczzonego wiązania. W większości metod eksperymentalnych określenie długości wiązania chemicznego jest łatwiejsze niż określenie energii tego wiązania. W związku z tym Pedireddi i Desiraju zbadali w 1992 korelację pomiędzy pK_a (w DMSO) różnego rodzaju $C-H$ kwasów a długością wiązania wodorowego $C-H \cdots O$ występującego w 551 wybranych strukturach krystalicznych z bazy CSD [14]. Wcześniejsze badania tego typu przeprowadzone na pochodnych chloroformu [15], alkenach i alkinach [16] udowodniły (zgodnie z intuicją), że pK_a badanych układów jest odwrotnie proporcjonalne do długości wiązania które tworzą. Otrzymana przez nich zależność pomiędzy pK_a a długością wiązania wodorowego przedstawiona jest na Rysunku 3 poniżej [14]. Dla układów które nie posiadają w swojej strukturze atomu tlenu (np. CH_3Cl), akceptorowy atom tlenu pochodzi z innej molekuly obecnej w danej strukturze krystalicznej. Dla układów typu $RCH-NO_2$, takich jak np. CH_3-NO_2 czy $(CH_3)_2CH-NO_2$ wartość pK_a do której odnieśli się autorzy została wyliczona jako średnia wartości pK_a odpowiadających poszczególnym związkom.



Rysunek 3. Wykres długości wiązania $C-H \cdots O$ w funkcji pK_a (DMSO) dla grup funkcyjnych z pracy Pedireddi i Desiraju. Kwasy w których nie występuje zawada steryczna oznaczone zostały przez \bullet natomiast te w których taka przeszkoda występuje oznaczone zostały \blacktriangle . Dla układów $(CN)_2CHR$ (a) odpowiada pojedynczemu układowi w którym zawada steryczna nie występuje, natomiast (b) odpowiada średniej ze wszystkich struktur tego typu. Powyższy rysunek jest adaptacją (za zezwoleniem) rysunku z pracy Pedireddi VR and Desiraju GR. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992: 988[14]. Prawa autorskie należą do 1992 Royal Society of Chemistry

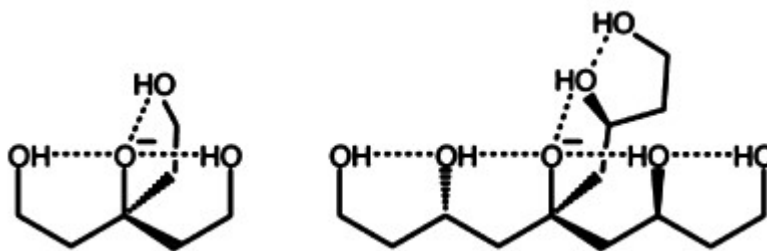
Figure 3. Plot of $C-H \cdots O$ distances versus pK_a (DMSO) for the functional groups in Pedireddi and Desiraju study. Sterically unhindered carbon acids are shown as \bullet while for those marked \blacktriangle , the approach of the $C-H$ and O groups is more difficult. For $(CN)_2CHR$ compounds, (a) represents a single unclathrated structure while (b) represents the average of all structures of this type. Above figure is an adaptation (with permission) of the figure from Pedireddi VR and Desiraju GR. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992: 988[14]. Copyright 1992 Royal Society of Chemistry

Jak widać z powyższego wykresu korelacja pomiędzy pK_a a długością wiązania wodorowego jest znacznie większa dla kwasów w których dostęp do kwaśnego atomu wodoru dla akceptorowego atomu tlenu nie jest utrudniony zawadą steryczną (np. grupą fenyłową), niż dla układów w których zawada tego typu występuje. Uzyskane przez Pedireddi i Desiraju wyniki świadczą również o tym, że kwasowość badanego układu może być szacowana na podstawie krystalograficznie wyznaczonej długości wiązania wodorowego (w przypadku braku zawady sterycznej). Wyniki uzyskane w ramach tej pracy opisują więc krystalograficzną skalę kwasowości.

3. ROLA SIECIOWANIA

Kataliza kwasowo-zasadowa stanowi jeden z najważniejszych mechanizmów katalizy enzymatycznej. Większość tego typu reakcji wymaga przekroczenia wysokiej bariery aktywacyjnej. Znaczny wkład do stabilizacji stanu przejściowego mają wiązania wodorowe. Energia większości wiązań wodorowych występujących w roztworze znajduje się poniżej 10 kcal/mol [17]. Te typowe wiązania wodorowe nie tłumaczą jednak kinetyki w jakiej enzymy przyspieszają reakcje chemiczne. Cleland [18], Gerlt i Gassman [19], Kreevoy [20] oraz Frey [21] zaproponowali wytłumaczenie działania enzymów istnieniem tzw. niskobarierowych wiązań wodorowych (LBHBs z ang. *low-barrier hydrogen bonds*) o energii ≥ 20 kcal/mol. Te silne wiązania wodorowe występują między innymi w reakcjach enzymatycznych chymotrypsyny, proteazy serynowej czy syntazy cytrynianowej. Jak pokazali przy użyciu zarówno metod obliczeniowych jak i eksperymentalnych Shokri [22] i współpracownicy, innym sposobem stabilizacji stanów przejściowych katalizowanych przez enzymy są wiązania wodorowe stabilizowane przez sieciowanie. Zbadali oni kwasowość polioli (przy czym szczególna uwaga poświęcona została dwóm z nich: tetraolowi - $(HOCH_2CH_2)_3COH$ oraz heptaolowi - $(HOCHCH_2CH_2CH(OH)CH_2)_3COH$) w DMSO. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż zasady sprzężone z tymi alkoholami stabilizowane są obecnością wiązań wodorowych, przy czym zasada sprzężona z heptaolem stabilizowana jest przez wiązania wodorowe dwóch rodzajów. Mianowicie, tworzone są trzy wiązania wodorowe do anionowego centrum trzeciorzędowej grupy alkoholowej (nazywa-

ne w tej pracy wewnętrznymi) oraz trzy kolejne oddziaływania pomiędzy grupami hydroksylowymi (nazywane w tej pracy zewnętrznymi). Drugi typ wiązań wodorowych jest energetycznie mniej istotny z punktu właściwości kwasowych, ze względu na fakt, iż oddziaływania tego typu obecne są zarówno w kwasie jak i sprzężonej z nim zasadzie.



Rysunek 4. Najbardziej trwałe ułożenie wiązań wodorowych w zasadach $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{CO}^-$ oraz $(\text{HOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2)_3\text{CO}^-$. Rysunek pochodzi z pracy Shokri A, Abedin A, Fattahi A i Kass SR. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; **134**: 10646-10650 [22] za zezwoleniem. Prawa autorskie należą do 2012 American Chemical Society of Chemistry

Figure 4. Most favorable hydrogen-bonding arrangements for $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{CO}^-$ and $(\text{HOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2)_3\text{CO}^-$ bases. Reprinted with permission from Shokri A, Abedin A, Fattahi A and Kass SR. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; **134**: 10646-10650 [22]. Copyright 2012 American Chemical Society

Do eksperymentalnego wyznaczenia wartości pK_a alkoholi w roztworze użyty został rezonans magnetyczny - ^1H NMR. Natomiast do określania kwasowości w fazie gazowej (wyrażonej w wartości zmiany entalpii swobodnej Gibbsa reakcji deprotonacji danego kwasu - ΔG_{acid}) użyto zarówno podejścia eksperymentalnego jak i teoretycznego. Eksperymentalnie kwasowość w fazie gazowej wyznaczono przy zastosowaniu jonizacji przez elektrorozpylanie (ESI). Teoretycznego wyznaczenia kwasowości dokonano przy użyciu dwóch podejść, mianowicie B3LYP/6-311+G(d,p) oraz M06-2X/maug-cc-pVT(+d)Z. Efekty solwatacyjne przybliżono przy użyciu CPCM. W celu teoretycznego wyznaczenia wartości pK_a w DMSO, użyto jako wartości referencyjne wyznaczone dla etanolu wartości ΔG_{acid} oraz dobrze znanej w literaturze wartości $pK_a = 29.8$ tego alkoholu [23]. W ten sposób przeskalowano wartości ΔG_{acid} odpowiadające pozostałym alkoholom w taki sposób, żeby otrzymać teoretycznie wyznaczone pK_a . Uzyskane wyniki wartości ΔG_{acid} oraz pK_a przedstawione zostały odpowiednio w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 poniżej.

Tabela 1. Eksperymentalnie oraz teoretycznie wyznaczone wartości ΔG_{acid} [kcal/mol]^a
 Table 1. Experimental and theoretical gas-phase acidities ΔG_{acid} [kcal/mol]^a

Układ	B3LYP/6-311+G(d,p)	M06-2X/maug-cc-pVT(+d)Z	Wynik eksperymentalny
(CH ₃) ₃ COH	366,9	368,6	369,2±0,87
(HOCH ₂ CH ₂) ₃ COH	334,5	335,0	334,4±1,7
(HOCHCH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂) ₃ COH	319,9	320,2	313,5±5,0
PhOH	339,2	341,0	341,5±1,0
CH ₃ CO ₂ H	339,3	340,2	339,9±1,7

^a Wyniki przedstawione w tabeli pochodzą z pracy [22]. Dokładna metodyka i procedury wyznaczania wartości znajdują się w wymienionych pracach.

Wyniki teoretyczne uzyskane obiema metodami dały wartości zbliżone do eksperymentalnych, przy czym wyniki przy użyciu metody M06-2X dały niższy średni błąd (0,5 vs 1,5 kcal/mol). Jak można zauważyć z Tabeli 1 powyżej kwasowość heptanolu jest zbliżona do tej odpowiadającej HBr ($\Delta G_{acid} = 318,3 \pm 0,1$ kcal/mol [24]). Wynik ten jest spowodowany ponadprzeciętną stabilnością anionu powstałego po deprotonacji heptaolu, wywołaną w dużej mierze występowaniem w jej strukturze sieci wiązań wodorowych.

Tabela 2. Eksperymentalne oraz teoretyczne wartości pK_a w DMSO^a
 Table 2. Experimental and theoretical DMSO pK_a values^a

Układ	B3LYP/6-311+G(d,p)	M06-2X/maug-cc-pVT(+d)Z	Wynik eksperymentalny
(CH ₃) ₃ COH	30,8	29,7	32,2
(HOCH ₂ CH ₂) ₃ COH	16,4	14,8	16,1±0,2
(HOCHCH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂) ₃ COH	13,6	11,7	11,4±0,2
PhOH	18,2	19,4	18,0
CH ₃ CO ₂ H	13,7	12,8	12,3

^a Wyniki z tabeli pochodzą z pracy [22]. Dokładna metodyka i procedury wyznaczania wartości znajdują się w wymienionych pracach.

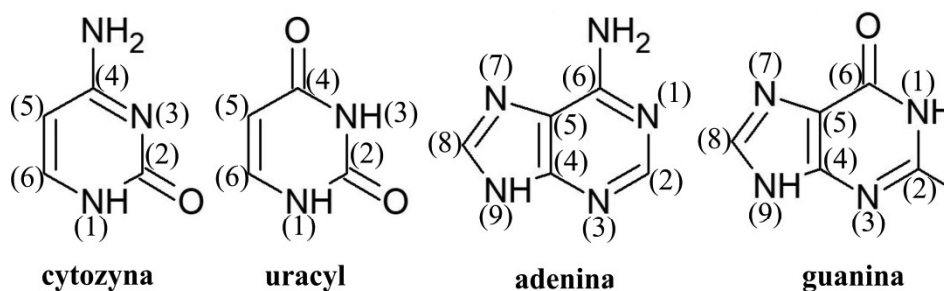
W strukturze tetraolu wyróżnić można grupy hydroksylowe dwóch rodzajów: trzy grupy pierwszorzędowe oraz jedna grupa trzeciorzędowa. Obliczenia teoretyczne wykazały, że trzeciorzędowa grupa hydroksylowa charakteryzuje się 4,7 (B3LYP/6-311+G(d,p)) lub 4,2 (M06-2X/maug-cc-pVT(+d)Z) niższym pK_a niż pierwszorzędowa. Na podstawie eksperymentalnie wyznaczonych wartości pK_a zauważyć można, że wartość odpowiadająca tetraolowi jest o 16,1 jednostek niżej niż pK_a odpowiadające alkoholowi *tert*-butylowemu. Różnica ta spowodowana jest występowaniem trzech dodatkowych grup hydroksylowych w tetraolu oraz stabilizacją sprzężonej z nim zasady poprzez trzy wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe. Średnio, jedno wiązanie wodorowe tego typu zwiększa kwasowość wynikowego układu (zmniejsza wartość ΔG_{acid}) o 7,3 kcal/mol (5,4 jednostki pK_a).

Uzyskane wyniki pokazują też, że heptaol jest około $\sim 10^5$ razy silniejszym kwasem niż tetraol (oraz 10^{21} silniejszym kwasem niż alkohol *tert*-butylowy!). Tak wielka różnica w kwasowości świadczy o tym, że stabilizacja ładunku ujemnego w sprzężonej z heptaolem zasadzie wychodzi poza pierwszą sferę wiązań wodorowych. W wyniku oddziaływania pomiędzy centrum alkoholowym a trzema drugorzędowymi grupami hydroksylowymi część nadmiarowej gęstości elektronowej jest przesuwana na te drugorzędowe grupy hydroksylowe, co w efekcie czyni je silniejszymi akceptorami wiązań wodorowych. W związku z tym, wiązania wodorowe powstałe w zewnętrznej sferze, pomiędzy drugorzędowymi a pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi są silniejsze w sprzężonej zasadzie niż w kwasie. Jedno wiązanie wodorowe tego typu powoduje zwiększenie kwasowości odpowiadającego kwasu średni o 2,1 kcal/mol (1,6 jednostki pK_a). Energia wewnętrznego wiązania wodorowego stanowi więc $\sim 1/3$ energii wiązania zewnętrznego. Łatwo przewidzieć, że wiązania wodorowe z dalszych sfer również wpływają na kwasowość odpowiadającego kwasu, jednak ich wkład w obniżenie wartości pK_a jest odpowiednio mniejszy i zapewne zaniebdywalny w większości rozważań. Wyniki uzyskane w ramach tej pracy świadczą o tym, że rozmycie nadmiarowego ładunku ujemnego poza centrum może prowadzić do stabilizacji stanu przejściowego procesów katalizowanych enzymatycznie. Kwasy dla których obdarzony ujemnym ładunkiem atom sprzężonej z nimi zasady jest stabilizowany wielokrotnymi wiązaniami wodorowymi nazwane zostały kwasami o kwasowości zwiększonej jednocentrowym wiązaniem wodorowym – SHEA (z ang. *single-centered hydrogen-bonded enhanced acidity acids*) [25].

4. STUDIUM PRZYPADKU – MIĘDZYCZĄSTECZKOWE WIĄZANIA WODOROWE A KWASOWOŚĆ ZASAD AZOTOWYCH NUKLEOTYDÓW

Wiązania wodorowe pełnią kluczową rolę w układach biologicznych. Biorą one udział między innymi w zwijaniu białek, organizacji struktury węglowodanów, wiązaniu substratów do centrów aktywnych enzymów czy łączeniu nukleotydów tworząc tym samym helisę DNA. Ze względu na swoją powszechność w układach biologicznych, znajomość wpływu wiązań wodorowych na właściwości fizykochemiczne biomolekuł jest fundamentalna do zrozumienia mechanizmów działania wyżej wspomnianych układów. Każda z zasad nukleotydów, posiada kilka potencjalnych miejsc donorowych wiązanie wodorowe (kwaśnych wodorów). Grupa badawcza Stacey Wetmore zbadała (przy użyciu metod teoretycznych) wpływ wiązań wodorowych w kompleksach zasadach purynowych i pirymidynowych z trzema prostymi układami: H_2O , HF oraz NH_3 na kwasowość wynikowych układów [26–28]. Z biologicznego punktu widzenia, najważniejsze są

oddziaływania z wodą, jednak głównym celem wspomnianej pracy było określenie wpływu wiązań wodorowych różnego rodzaju na kwasowość wynikowego kompleksu. Grupa badawcza Wetmore ograniczyła (na podstawie tworzenia odpowiednich anionów w procesie glikolizy wiązań przez enzymy naprawcze DNA) liczbę miejsc donorowych do jednego. Dla poszczególnych zasad azotowych są to: zasady pirymidynowe – (N1), zasady purynowe – (N9).



Rysunek 5. Wzory szkieletowe przedstawiające zasady badane przez Wetmore i współpracowników wraz ze zastosowaną przez nich numeracją

Figure 5. Skeletal formulae showing the nucleobases studied by Wetmore and collaborators along with the numbering they used

Autorzy pracy zastosowali specyficzną notację w celu opisanie miejsc tworzenia wiązań wodorowych tworzonych w kompleksach zasad z HF, H₂O, oraz NH₃. Mianowicie, przykładowy kompleks adeniny N3(N4) z fluorowodorem oznacza, że azot N3 jest akceptorem wiązania wodorowego od fluorowodoru, a azot N4 donorem wiązania wodorowego do atomu fluoru z cząsteczki fluorowodoru. Natomiast zapis O2-N3 oznacza, że dla danego kompleksu są w zasadzie obecne dwa atomy akceptorowe (brak nawiasów), w tym przypadku O2 oraz N3. Tabela 3 poniżej zestawia kwasowości (wyrażone w zmianie entalpi reakcji deprotonacji danego kompleksu - ΔH_{acid}) kompleksów zasad azotowych nukleotydów z HF, H₂O oraz NH₃.

- Tabela 3. Wyznaczone na poziomie B3LYP/6-311+G(2d,p) (N1) kwasowości cytozyny, tyminy, uracylu oraz (N9) kwasowości adeniny i guaniny w kompleksach z fluorowodorem, wodą oraz amoniakiem (wyrażone w ΔH_{acid}). Wpływ wiązań wodorowych na kwasowość wynikowego kompleksu w porównaniu do kwasowości izolowanych zasad azotowych podany jest w nawiasach. Wszystkie wartości wyrażone są w kcal/mol.
- Table 3. B3LYP/6-311+G(2d,p) (N1) acidities of cytosine, thymine, uracil and (N9) acidities of adenine and guanine complexed with hydrogen fluoride, water and ammonia (expressed in ΔH_{acid}). The effects of hydrogen bonding on the acidity on resulting complex with comparison to isolated nucleobases are given in parentheses. All values are given in kcal/mol

Miejsce wiązania	HF	H ₂ O	NH ₃
Cytoszyna ^a			
O2-N3	331,6 (13,2)	335,9 (8,9)	339,9 (4,9)
N3(N4)	333,2 (11,6)	339,9 (4,9)	344,5 (0,4)
Tymina ^b			
O2(N3)	316,8 (12,2)	328,9 (4,9)	334,4 (-0,6)
O4(N3)	323,7 (10,1)	329,9 (3,8)	334,9 (-1,2)
Uracyl ^a			
O2(N3)	319,8 (12,3)	327,2 (4,8)	332,8 (-0,8)
O4(N3)	321,9 (10,2)	328,3 (3,8)	333,4 (-1,3)
Adenina ^a			
N1(N6)	326,3 (9,9)	331,9 (4,4)	336,3 (-0,0)
N7(N6)	322,3 (13,9)	330,3 (6,0)	335,4 (0,8)
N7(C8)	-	-	333,2 (3,0)
N1(C2)	-	-	333,5 (2,7)
Guanina ^a			
O6(N1)	327,1 (8,4)	333,2 (2,3)	337,6 (-2,2)
N3(N2)	326,1 (9,3)	330,4 (5,1)	334,8 (0,6)
O6-N7	323,5 (11,9)	327,6 (7,9)	331,2 (4,2)

^a Wyniki z tabeli pochodzą z prac Wetmore i współpracowników [26][27][29]. ^b Wyniki z pracy McConella i współpracowników [28]. Dokładna metodyka i procedury wyznaczania wartości znajdują się w wymienionych pracach.

Dla wszystkich zasad badanych w grupie Wetmore widoczny jest jednakowy trend wpływu poszczególnej z dodawanych cząsteczek na wzrost kwasowości wynikowego kompleksu i wygląda on następująco $\text{NH}_3 < \text{H}_2\text{O} < \text{HF}$. Pomimo obecności różnych miejsc akceptorowych wiązanie wodorowe dostępnych w cytozynie w porównaniu z uracylem oraz tyminą, trendy w kwasowości (N1) kompleksów z HF, H₂O oraz NH₃ są podobne dla wszystkich pirymidyn. Widać również, że dla każdej pirymidyn wpływ wiązań wodorowych na moc wynikowego kwasu jest podobny w identycznych miejscach wiązania cząsteczki nieorganicznej (HF, H₂O czy NH₃). Kolejnym wnioskiem nasuwającym się z wyników przedstawionych w tabeli jest fakt, że rodzaj przyłączanej do zasady cząsteczki bardziej wpływa na właściwości kwasowe wynikowego kompleksu niż miejsce wiązania tej cząsteczki. Jak widać, tworzone przez zasady nukleotydowe (jak również przez sprzężone z nimi zasady) wiązania wodorowe z obecnymi

zarówno wewnątrz komórki jak i w przestrzeni międzykomórkowej cząsteczkami wody znacząco wpływają na zwiększenie kwasowości tych zasad.

UWAGI KOŃCOWE

W niniejszej pracy zostały przedstawione i omówione wyniki najważniejszych prac traktujących o relacji pomiędzy występowaniem wiązań wodorowych a kwasowością badanych układów. Najważniejsze wnioski wynikające z tej analizy zawarte zostały w poniższych punktach:

1. Tworzenie wiązań wodorowych zwiększa kwasowość badanego układu w stosunku do analogicznego układu, w którym wiązania tego typu nie występują nawet o kilka jednostek, bez względu na stosowaną skalę kwasowości.
2. Energia międzycząsteczkowego wiązania wodorowego nie jest zależna od pojedynczych wartości pK_a donora oraz akceptora tego wiązania, a raczej od różnicy w kwasowości donora oraz kwasu sprzężonego z wspomnianym akceptorem ($\Delta pK_a = pK_{AH}(D - H) - pK_{BH^+}(A - H^+)$).
3. Wartość pK_a układu jest silnie skorelowana z długością wiązania wodorowego, które tworzy „kwaśny” atom wodoru. Mianowicie, kwasowość związków chemicznych jest odwrotnie proporcjonalna do długości rzeczonoego wiązania. Wyznaczone eksperymentalnie długości wiązań wodorowych tego typu mogą więc stanowić swoistą skalę kwasowości. Przy czym powinno się porównywać jedynie długości wiązań należących do tego samego typu (np. $C - H \cdots O$).
4. Występowanie w strukturze związku chemicznego więcej niż jednej grupy donorowej oraz brak zawady sterycznej pomiędzy tymi grupami stwarzają możliwość występowania tzw. *sieciowania*. Zjawisko to przyczyniając się do stabilizacji anionu powstałego po deprotonacji kwasu znacząco zwiększa jego moc.
5. Ze względu na fakt, iż wiązania wodorowe są zjawiskiem wszechobecnym zarówno w układach biologicznych jak i obiektach nieożywionych, ich wpływ na kwasowość nie powinien być marginalizowany.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. Muller, Pure Appl. Chem., 1994, **66**, 1077.
- [2] P. Gilli, L. Pretto, V. Bertolasi, G. Gilli, Acc. Chem. Res., 2009, **42**, 33.
- [3] G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 1023.
- [4] G. Gilli, P. Gilli, J. Mol. Struct., 2000, **552**, 1.
- [5] D.D. DesMarteau, Science (80-.), 2000, **289**, 72.
- [6] M. Czaplą, O. Cieplą, J. Brzeski, P. Skurski, J. Phys. Chem. A., 2018, **122**, 8539.
- [7] Edytorzy: E. P. Serjeant, B. Dempsey, Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, Pergamon Press, Oxford, Nowy Jork 1979.

-
- [8] P. Kebarle, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 1977, **28**, 445.
- [9] T. Zeegers-Huyskens, *Chem. Phys. Lett.*, 1986, **129**, 172.
- [10] Z. Malarski, M. Rospenk, L. Sobczyk, E. Grech, *J. Phys. Chem.*, 1982, **86**, 401.
- [11] P. Gilli, L. Pretto, V. Bertolasi, G. Gilli, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 33.
- [12] L. Sobczyk, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.*, 1998, **102**, 377.
- [13] P. Huyskens, L. Sobczyk, I. Majerz, *J. Mol. Struct.*, 2002, **615**, 61.
- [14] V.R. Pedireddi, G.R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1992, 988.
- [15] G.R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 179.
- [16] G.R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 454.
- [17] J. Peter Guthrie, *Chem. Biol.*, 1996, **3**, 163.
- [18] W.W. Cleland, *Biochemistry*, 1992, **31**, 317.
- [19] J.A. Gerlt, P. G. Gassman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 11552.
- [20] W. Cleland, M. Kreevoy, *Science (80-)*, 1994, **264**, 1887.
- [21] P. Frey, S. Whitt, J. Tobin, *Science (80-)*, 1994, **264**, 1927.
- [22] A. Shokri, A. Abedin, A. Fattahi, S.R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 10646.
- [23] F.G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, 1988, **21**, 456.
- [24] K.M. Ervin, V.F. DeTuri, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 9947.
- [25] Z. Tian, A. Fattahi, L. Lis, S.R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 16984.
- [26] M. Di Laudo, S.R. Whittleton, S.D. Wetmore, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 10406.
- [27] K.C. Hunter, L.R. Rutledge, S.D. Wetmore, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 9554.
- [28] T.L. McConnell, C.A. Wheaton, K.C. Hunter, S.D. Wetmore, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 6351.
- [29] S.R. Whittleton, K.C. Hunter, S.D. Wetmore, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 7709.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 czerwca 2020 r.