УДК 547.7:54.022

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.8

**КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА
5-(1-ПЕНТИЛ-4-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ)-6-МЕТИЛУРАЦИЛА**

© А. А. Пышкин*, Э. М. Хамитов, С. П. Иванов

Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

Тел./факс: +7 (347) 235 60 96.

*Email: pyshkinlexeylexeich@gmail.com

Квантово-химическими методами исследовали молекулу 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила (ТМУ). Оптимизация проведена в приближении M06-2X/cc-pVTZ, растворители учтены неспецифично с использованием модели PCM SMD. Конформационный анализ выполнен релаксированным сканированием методом M06-2X/svp. С помощью анализа электростатического потенциала молекулы было установлено расположение и приоритет центров связывания с потенциальным комплексообразователем. Установлено влияние среды на разницу между значениями потенциалов центров связывания: 10–15 ккал/моль в ацетоне и ДМСО, 1–3 ккал/моль в воде.

Ключевые слова: урацил, 1,2,3-триазол, DFT, электростатический потенциал, влияние растворителя, PCM SMD.

Введение

1,2,3-Триазольный цикл обладает высокой химической стабильностью (инертен к окислению, восстановлению и гидролизу), ароматичностью, высоким дипольным моментом и проявляет акцепторные свойства при образовании водородных связей [1]. В то же время ядро урацила может быть как донором, так и акцептором при образовании водородных связей и участвовать в межмолекулярных взаимодействиях [2–4]. Ковалентное связывание циклов урацила и 1,2,3-триазола в общую структуру является очень многообещающим с точки зрения создания новых мотивов, несущих азотистое основание, которые в дальнейшем могут быть использованы для самосборки супрамолекулярных систем и как новые комплексообразующие агенты. Ранее было синтезировано и изучено кислотно-основное равновесие нового замещенного 1,2,3-триазольным фрагментом производного 6-метилурацила 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила (ТМУ) в водных растворах [5]. Было показано, что 1,2,3-триазольный цикл существенно не влияет на кислотно-основные свойства урацильного фрагмента в ТМУ.

Целью данной работы являлось определение потенциальных центров связывания с комплексообразователем в молекуле ТМУ. Для достижения поставленной цели решили следующие задачи: квантово-химическими методами изучили структу-

ру, термодинамические характеристики и реакционную способность молекулы ТМУ в различных растворителях.

Методика расчета

Квантово-химические расчеты проводили с использованием программного пакета Gaussian09 [6]. В качестве основного приближения использовали гибридный функционал M06-2X [7] в сочетании с базисным набором тройного валентного расщепления, дополненный поляризационными функциями, а также набором диффузных функций cc-pVTZ [8–12]. Неспецифическую сольватацию учитывали с помощью модели PCM SMD [13]. Все структуры, рассчитанные в данной работе, являются стационарными точками на поверхности потенциальной энергии (ППЭ), что доказано решением колебательной задачи. Для визуализации полученных структурных и геометрических параметров использовали программу Chemcraft Lite [14].

Для проведения релаксированного сканирования ключевого диэдрального угла молекулы был выбран менее требовательный к ресурсам набор двойного расщепления с включением поляризационной функции svp [15–16].

Анализ электростатического потенциала на молекулярной ван-дер-ваальсовой (VdW) поверхности, а так же AIM анализ, проводили в программе Multiwfn [17], используя *.fchk-файл, содержащий волновую функцию. Для визуализации ESP-карты VdW-поверхности использовали программу VMD [18].

Обсуждение результатов**Поиск конформеров**

Результаты оптимизации исходной структуры молекулы ТМУ без учета растворителя приведены на рис. 1. Найдено, что угол между триазольным и

урацильным циклом A(C5-C8-C4') составляет 111.5° . С целью обнаружения слабых внутримолекулярных взаимодействий провели AIM анализ. В результате было обнаружено только одно взаимодействие между атомом водорода метильной группы и атомом азота триазольного цикла $N3' \dots H(C7)$, энергия которой составила -0.94 ккал/моль.

Так как в структуре ТМУ существует несколько σ -связей, есть вероятность конформационных превращений. Наиболее значимое, на наш взгляд, – поворот циклов относительно друг друга. Для проверки данного утверждения было проведено релаксированное сканирование диэдрального угла между плоскостями циклов D(C5'-C4'-C8-C5) с использованием базисного набора svp, без учета раствори-

телей. Точность сканирования составила 36 шагов по 10 градусов. Исходная структура ТМУ имеет торсионный угол между атомами углеродов D(C5'-C4'-C8-C5) = -85.2° . В результате релаксированного сканирования диэдрального угла (рис. 2) найден активационный барьер величиной 7 ккал/моль, при этом новых конформеров не обнаружено.

Влияние растворителей

В ходе дальнейшей работы проводили оптимизацию структуры молекулы ТМУ в различных растворителях (ДМСО, ацетон, вода). В табл. приведены отклонения геометрических и энергетических параметров в молекуле ТМУ для разных растворителей относительно газовой фазы.

Рис. 1. Структура 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метил-урацила (ТМУ).

Рис. 2. Конформационный барьер по координате D(C5'-C4'-C8-C5) в молекуле ТМУ.

Таблица

Влияние растворителей на геометрию молекулы ТМУ и термодинамика растворения (298 К)

Растворитель	Диэл. прониц. растворителя	Дипольный момент, D	Диапазон ESP, ккал/моль	RMSD, Å	ΔH , ккал/моль	ΔG , ккал/моль	ΔS , кал/моль $\times K$
Газовая фаза	-	1.90	85.58	-	-	-	-
Ацетон	20.493	0.31	113.38	0.2873	-6.44	-4.98	-4.88
ДМСО	46.826	0.21	114.80	0.2980	-9.99	-8.94	-3.51
Вода	78.355	3.30	113.92	0.3353	-12.20	-11.31	-2.99

Рис. 3. Трехмерные карты электростатического потенциала молекулы ТМУ в разных условиях: (а) – без учета растворителя (б) – в ДМСО, (в) – в ацетоне, (г) – в воде.

Выявлено, что на геометрические параметры молекулы ТМУ водная среда оказывает наибольшее влияние. Дипольный момент ТМУ изменяется в диапазоне от 0.214 до 3.302 Дебай, при этом максимальная поляризация наблюдается в воде. При оценке диапазона ESP наблюдается его увеличение в среде растворителя на 27.80–29.22 ккал/моль в сравнении с газовой фазой.

Анализ электростатического потенциала

Анализ ESP карт позволяет найти положение центров связывания реагентов с потенциальным комплексообразователем в пространстве. На рис. 3 приведены ESP карты молекулы ТМУ в разных растворителях.

Синими сферами выделены экстремумы ESP, которые показывают области молекулы, обладающие электронодонорными свойствами. Можно выделить три такие области в молекуле ТМУ: в триазольном цикле при азотах, связанных двойной связью N2' и N3' друг с другом, и в урацильном цикле при карбонильных кислородах O(C2) и O(C4). Красными сферами выделены экстремумы ESP, которые отображают области молекулы, обладающие электроноакцепторными свойствами. Таких областей в молекуле ТМУ обнаружено две: в ура-

цильном цикле при водородах, связанных с азотом H(N1) и H(N3).

Значения экстремумов в центрах связывания показывают способность к образованию донорно-акцепторной связи. Так, значения ESP в электроноакцепторных центрах (рис. 3) равны 43.19 ккал/моль для H(N3) и 65.13 ккал/моль для H(N1) в ДМСО, 43.13 ккал/моль для H(N3) и 64.51 ккал/моль для H(N1) в ацетоне, 41.05 ккал/моль для H(N3) и 67.13 ккал/моль для H(N1) в воде. В свою очередь, значения ESP электронодонорных центров равны: для центра N2'-N3' -49.67, -48.87 и -45.33 ккал/моль в ДМСО, ацетоне и в воде соответственно; для центра O(C4) -34.10, -34.38 и -44.16 ккал/моль в ДМСО, ацетоне и в воде соответственно; для O(C2) -39.21, -39.40 и -46.79 ккал/моль в ДМСО, ацетоне и в воде соответственно. Следовательно, соотношение потенциалов электроноакцепторных активных центров в молекуле ТМУ от изменения природы растворителя меняются незначительно (в пределах 3 ккал/моль), тогда как соотношение потенциалов электронодонорных центров, наоборот, зависят от того в каком растворителе находится ТМУ. Величины потенциалов электронодонорных активных центров ТМУ не равноценны в ДМСО и ацетоне (изменяются в диапазоне 10–15 ккал/моль), когда в водной среде

значения потенциалов примерно равны (максимальная разница 2.63 ккал/моль).

Выводы

Таким образом, были проведены оптимизация структуры и конформационный анализ молекулы 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила (ТМУ), обнаружен активационный барьер величиной 7 ккал/моль в газовой фазе. В результате анализа карт ESP были выявлены положения центров связывания реагентов с потенциальным комплексообразователем в пространстве. Также оценено влияние природы растворителя на реакционную способность молекулы ТМУ. Величины ESP электронодонорных центров ТМУ распределены равномерно в водной среде и не равномерно в ДМСО и ацетоне.

На основании данных, полученных нами, и литературы [19–21] сделали вывод, что использованный в работе подход оценки реакционной способности ТМУ является хорошим заделом в изучении механизма его комплексообразования с ионами металлов в различных растворителях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tome A. C. Product class 13: 1,2,3-triazoles, Eds. R.C. Storr T. L. Gilchrist (In: Science of Synthesis, Stuttgart-N.-Y. Thieme, 2004). P. 415.
2. Ivanov S., Kolyadina O., Murinov Y. I., Lysenko K., Starikova Z. The structure and sorption properties of 5-hydroxy-6-methyluracil // Russ. J. Phys. Chem. A. 2005. Vol. 79, No. 2. P. 215–221.
3. Shayakhmetova R. Kh., Khamitov E. M., Mustafin A. G., Ivanov S. P., Khursan S. L. Specific Intermolecular Interactions in the Supramolecular Structure of 5-Hydroxy-6-Methyluracil: A DFT Study of the Hydrogen-bonded Dimers // J. Chin. Chem. Soc. 2017. Vol. 64, No. 2. P. 143–151.
4. Масунов А., Грищенко С., Зоркий П. Влияние специфических межмолекулярных взаимодействий на кристаллическую структуру, производные и аналоги урацила // Журнал Физической Химии. 1993. Vol. 63, №2. С. 221.
5. Akhiyarov A. A., Gubaidullina L. M., Saifina L. F., Semenov V. E., Ramazanova L. A., Lobov A. N., Faizrakhmanov I. S., Alekhina I. E., Ivanov S. P. Acid-Base Equilibrium of a 6-Methyluracil Derivative with 1,2,3-Triazole Fragment in Aqueous Solutions // Russ. J. Phys. Chem. A. 2021. Vol. 95, No. 2. P. 279–284.
6. Gaussian 09, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
7. Zhao Y., Truhlar D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals // Theor. Chem. Acc. 2008. Vol. 120, No. 1. P. 215–241.
8. Kendall R. A., Dunning T. H., Harrison R. J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions // J. Chem. Phys. 1992. Vol. 96, No. 9. P. 6796–6806.
9. Woon D. E., Dunning T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98, No. 2. P. 1358–1371.
10. Peterson K. A., Woon D. E., Dunning T. H. Benchmark calculations with correlated molecular wave functions. IV. The classical barrier height of the $\text{H}+\text{H}_2 \rightarrow \text{H}_2+\text{H}$ reaction // J. Chem. Phys. 1994. Vol. 100, No. 10. P. 7410–7415.
11. Wilson A. K., van Mourik T., Dunning T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. VI. Sextuple zeta correlation consistent basis sets for boron through neon // J. Mol. Struct. THEOCHEM. 1996. Vol. 388. P. 339–349.
12. Davidson E. R. Comment on “Comment on Dunning’s correlation-consistent basis sets” // Chem. Phys. Lett. 1996. Vol. 260, No. 3–4. P. 514–518.
13. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions // J. Phys. Chem. B. 2009. Vol. 113, No. 18. P. 6378–6396.
14. Andrienko G. A. Chemcraft - graphical software for visualization of quantum chemistry computations.
15. Schäfer A., Horn H., Ahlrichs R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr // J. Chem. Phys. 1992. Vol. 97, No. 4. P. 2571–2577.
16. Methods of Electronic Structure Theory / ed. Schaefer H. F. Boston, MA: Springer US, 1977.
17. Lu T., Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33, No. 5. P. 580–592.
18. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD: Visual molecular dynamics // J. Mol. Graph. 1996. Vol. 14, No. 1. P. 33–38.
19. Lu T., Manzetti S. Wavefunction and reactivity study of benzo[a]pyrene diol epoxide and its enantiomeric forms // Struct. Chem. 2014. Vol. 25, No. 5. P. 1521–1533.
20. Murray J. S., Politzer P. The electrostatic potential: an overview // WIREs Comput. Mol. Sci. 2011. Vol. 1, No. 2. P. 153–163.
21. Lu T., Chen F. Quantitative analysis of molecular surface based on improved Marching Tetrahedra algorithm // J. Mol. Graph. Model. 2012. Vol. 38. P. 314–323.

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.8

**CONFORMATIONAL ANALYSIS AND ASSESSMENT
OF THE ELECTROSTATIC POTENTIAL
OF 5-(1-PENTYL-4-METHYL-1,2,3-TRIAZOL-4-YL)-6-METHYLURACIL**

© A. A. Pyshkin*, E. M. Khamitov, S. P. Ivanov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 235 60 96.

**Email: pyshkinlexeylexeich@gmail.com*

The 5-(1-pentyl-4-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)-6-methyluracil (TMU) molecule was studied by quantum-chemical methods. As the main approximation, the authors took the hybrid functional M06-2X in combination with a basic set of triple valence splitting, supplemented with polarization functions and a set of diffuse functions cc-pVTZ. DMSO, acetone, and water were chosen as solvents. The solvents were taken into account nonspecifically with the use of the PCM SMD model. A strong polarization of the TMU molecule is observed in water: the dipole moment increases from 1.90 to 3.30 D; in DMSO, the dipole moment decreases to 0.21 D relative to gas phase calculation. Conformational analysis was performed by relaxed scanning; for its conduct, a basic set svp was selected. An activation barrier of 7.06 kcal/mol in the gas phase was found. The Multiwfn program carried out an analysis of the electrostatic potential (ESP) of the TMU molecule. The location and priority of binding sites with a potential complexing agent was determined. There are three matching sites: one is located near two nitrogen of the triazole cycle, two other sites are located near the oxygen of the uracil cycle. The influence of the environment on the difference between the potentials of the binding sites is noticed: in acetone and DMSO this difference is 10–15 kcal/mol, in water the difference is 2–3 kcal/mol. This shows the reactivity of TMU in different solvents.

Keywords: uracil; 1,2,3-triazole; DFT; electrostatic potential; solvent effect; PCM SMD.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Tome A. C. Product class 13: 1,2,3-triazoles, Eds. R.C. Storr T. L. Gilchrist (In: Science of Synthesis, Stuttgart-N.-Y. Thieme, 2004). Pp. 415.
2. Ivanov S., Kolyadina O., Murinov Y. I., Lysenko K., Starikova Z. Russ. J. Phys. Chem. A. 2005. Vol. 79, No. 2. Pp. 215–221.
3. Shayakhmetova R. Kh., Khamitov E. M., Mustafin A. G., Ivanov S. P., Khursan S. L. J. Chin. Chem. Soc. 2017. Vol. 64. No. 2. Pp. 143–151.
4. Masunov A., Grishchenko S., Zorkii P. Zhurnal Fizicheskoi Khimii. 1993. Vol. 63, No. 2. Pp. 221.
5. Akhiyarov A. A., Gubaidullina L. M., Saifina L. F., Semenov V. E., Ramazanova L. A., Lobov A. N., Faizrakhmanov I. S., Alekhina I. E., Ivanov S. P. Russ. J. Phys. Chem. A. 2021. Vol. 95. No. 2. Pp. 279–284.
6. Gaussian 09, Revision Pp. 01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
7. Zhao Y., Truhlar D. G. Theor. Chem. Acc. 2008. Vol. 120, No. 1. Pp. 215–241.
8. Kendall R. A., Dunning T. H., Harrison R. J. J. Chem. Phys. 1992. Vol. 96, No. 9. Pp. 6796–6806.
9. Woon D. E., Dunning T. H. J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98, No. 2. Pp. 1358–1371.
10. Peterson K. A., Woon D. E., Dunning T. H. J. Chem. Phys. 1994. Vol. 100, No. 10. Pp. 7410–7415.
11. Wilson A. K., van Mourik T., Dunning T. H. J. Mol. Struct. THEOCHEM. 1996. Vol. 388. Pp. 339–349.
12. Davidson E. R. Chem. Phys. Lett. 1996. Vol. 260, No. 3–4. Pp. 514–518.

13. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. J. Phys. Chem. B. 2009. Vol. 113, No. 18. Pp. 6378–6396.
14. Andrienko G. A. Chemcraft - graphical software for visualization of quantum chemistry computations.
15. Schäfer A., Horn H., Ahlrichs R. J. Chem. Phys. 1992. Vol. 97. No. 4. Pp. 2571–2577.
16. Methods of Electronic Structure Theory / ed. Schaefer H. F. Boston, MA: Springer US, 1977.
17. Lu T., Chen F. J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33, No. 5. Pp. 580–592.
18. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. J. Mol. Graph. 1996. Vol. 14, No. 1. Pp. 33–38.
19. Lu T., Manzetti S. Struct. Chem. 2014. Vol. 25, No. 5. Pp. 1521–1533.
20. Murray J. S., Politzer P. WIREs Comput. Mol. Sci. 2011. Vol. 1, No. 2. Pp. 153–163.
21. Lu T., Chen F. J. Mol. Graph. Model. 2012. Vol. 38. Pp. 314–323.

Received 11.05.2021.