



УДК 532, 547
ББК 22, 24

КОНФОРМАЦИОННЫЙ И ИЗОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ АМИДОВ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Р.Ш. Затрудина, М.А. Корнаухова

Проведен квантово-механический расчет поверхности потенциальной энергии трех амидов пиридинкарбонových кислот полуэмпирическими методами AM1 и PM3. Показано, что амиды пиридин-3-карбоновой и пиридин-4-карбоновой кислот имеют практически совпадающие поверхности потенциальной энергии с двумя глобальными минимумами, в то время как для амида пиридин-2-карбоновой кислоты поверхность потенциальной энергии имеет только один широкий минимум.

Ключевые слова: пиридинкарбонové кислоты, конформационный анализ, квантово-механические расчеты, полуэмпирические методы, поверхность потенциальной энергии.

Введение

Пиридинкарбонové кислоты – замещенные пиридина, содержащие одну или несколько карбоксильных групп. Известны три изомера пиридинкарбонových кислот: пиридин-3-карбоновая кислота (никотиновая кислота), пиридин-4-карбоновая кислота (изоникотиновая кислота), пиридин-2-карбоновая кислота (пиколиновая кислота) и их амиды – α , β , γ -никотинамиды. Изоникотиновая кислота – бесцветные кристаллы, образующиеся окислением γ -пиколина или путем синтеза. Ее гидразид применяется для лечения туберкулеза. Пиколиновая кислота – бесцветные кристаллы, хорошо растворяются в воде и этаноле. Она способствует лучшему усвоению хрома организмом [5]. Никотиновая кислота – бесцветные игольчатые кристаллы, хорошо растворимые в воде и этаноле. В организме никотиновая кислота превращается в никотинамид, который связывается с коферментами дегидрогеназы I и II (НАД и НАДФ), переносящими водород, участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, гликолизе, процессах биосинтеза [7].

К настоящему времени различными авторами достаточно детально исследован пиридин. Проведен конформационный анализ, а также получены электронно-колебательные спектры [1; 10], инфракрасные и спектры комбинационного рассеяния [2; 3] для некоторых производных пиридина. Однако существует неоднозначность в данных конформационного анализа для амидов пиридинкарбонových кислот, которому и посвящено данное исследование.

Конформационный анализ

Решение основных задач конформационного анализа предполагает определение стабильных конформеров и барьеров перехода между ними.

Наглядное представление о внутренней энергии, об энергетических барьерах дает квантово-химический метод. В основе его лежат наглядные представления о связи геометрии молекулы (длинах связей, валентных и двугранных углов) с ее энергией. Энергия молекулы (E) в различных конформациях рассматривается при этом как сумма четырех вкладов:

$$E = U_{nn} + U_{ee} - U_{ne} + U_e,$$

где U_{nn} – отталкивание ядер друг от друга; U_{ee} – отталкивание электронов друг от друга; U_{ne} – притяжение ядер к электронам; U_e – кинетическая энергия электронов. Наблюдаемая энергия молекул является в общем случае малой разностью двух гораздо больших (по сравнению с ней) величин: энергии отталкивания ($U_{nn} + U_{ee} + U_e$) и энергии притяжения U_{ne} [4].

Изменение формы молекул под влиянием теплового движения (или под действием внешнего поля), не сопровождающееся разрывом химических связей, называют конформационным превращением. Переход молекулы из конформации, которой соответствует потенциальная энергия U_1 в конформацию, которой соответствует потенциальная энергия U_2 осуществляется не мгновенно, а с определенной скоростью, которая зависит от взаимодействия соседних атомных групп. Для преодоления этого взаимодействия требуется некоторая энергия активации ΔU , равная ($U_2 - U_1$) (рис. 1). Следовательно, гибкость (или жесткость) молекулы, то есть спо-

собность ее к конформационным превращениям, определяется значением потенциального барьера внутреннего вращения U_0 . Иными словами, потенциальный барьер внутреннего вращения определяет скорость конформационных превращений. Чем больше значение потенциального барьера внутреннего вращения молекул отличается от энергии внешнего воздействия (теплового, механического), тем медленнее осуществляется поворот [9].

Был проведен конформационный анализ амидов трех изомеров пиридинкарбоновой кислоты, структурные формулы которых представлены на рисунке 2: амида пиридин-3-карбоновой кислоты (никотиновой кислоты) (рис. 2а), амида пиридин-4-карбоновой кислоты (изоникотиновой кислоты) (рис. 2б), амида пиридин-2-карбоновой кислоты (пиколиновой кислоты) (рис. 2в) методами квантовой механики. Для проведения расчетов была использована программа Hyperchem. Расчеты проводились двумя полуэмпирическими методами PM3 и AM1 [6; 8].

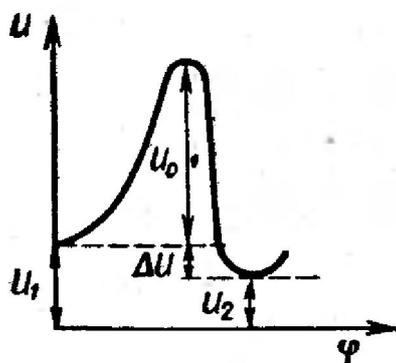


Рис. 1. Энергия активации вращения молекулы в зависимости от угла поворота

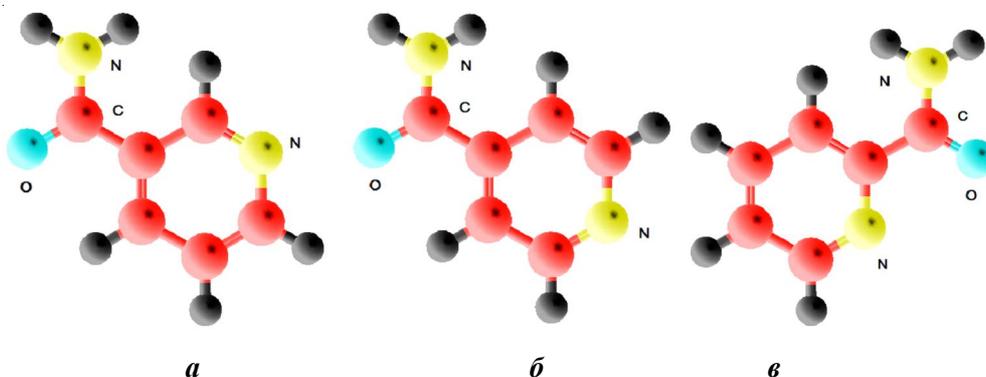


Рис. 2. Структурные формулы амида пиридин-3-карбоновой кислоты (а), амида пиридин-4-карбоновой кислоты (б), амида пиридин-2-карбоновой кислоты (в)

Все три изомера пиридинкарбоновых кислот имеют плоскую структуру пиридинового кольца, группа CONH₂ также является плоской, но может быть повернута относительно плоскости кольца, и в дальнейшем будет рассматриваться именно этот поворот.

Для определения наиболее термодинамически устойчивых форм амидов пиридин-3-карбоновой, пиридин-4-карбоновой, пиридин-2-карбоновой кислот, был проведен конформационный анализ, в результате которого были построены зависимости полной энергии молекул от угла C=C-N.

Кривые сечения поверхности потенциальной энергии плоскостью (U, α), где α – угол между плоскостью пиридинового кольца и пептидной группой, для амида пиридин-3-карбоновой кислоты представлены на рисунке 3.

Как следует из рисунка 3, характер кривых, полученных методами РМЗ и АМ1, совпадает. Кривые имеют два глобальных ми-

нимума, соответствующих симметричному повороту пептидной группы CONH₂ относительно плоскости кольца по часовой и против часовой стрелки. Минимумы, полученные методом РМЗ, соответствуют $\pm 130^\circ$, а рассчитанные методом АМ1 соответствуют $\pm 140^\circ$. Высота потенциального барьера молекулы амида пиридин-3-карбоновой кислоты, полученная методом РМЗ, равна $1,22 \cdot 10^{-23}$ кДж, а методом АМ1 – $2,21 \cdot 10^{-23}$ кДж.

Кривые сечения поверхности потенциальной энергии плоскостью (U, α) для амида пиридин-4-карбоновой кислоты представлены на рисунке 4.

Из представленного выше рисунка 4 следует, что кривые потенциальной энергии, рассчитанные методами РМЗ и АМ1, имеют сходный характер. Кривые имеют два глобальных минимума, которые соответствуют симметричному повороту пептидной группы CONH₂ относительно плоскости кольца по

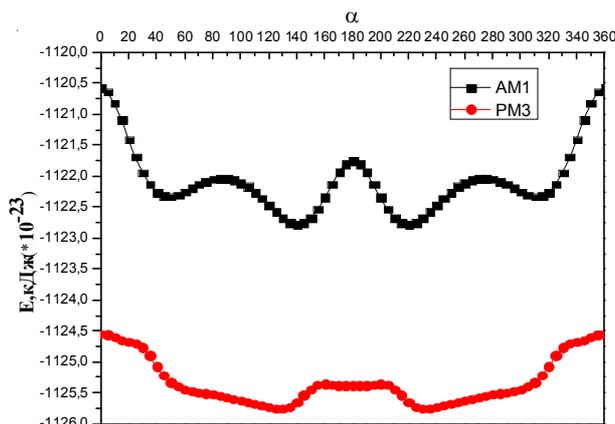


Рис. 3. Кривые сечения поверхности потенциальной энергии плоскостью (U, α) для амида пиридин-3-карбоновой кислоты

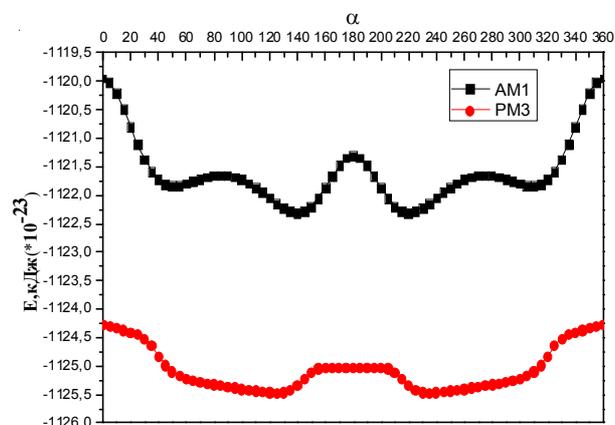


Рис. 4. Кривые сечения поверхности потенциальной энергии плоскостью (U, α) для амида пиридин-4-карбоновой кислоты

часовой и против часовой стрелки. Минимумы, рассчитанные методом РМЗ, соответствуют $\pm 125^\circ$, а методом АМ1 – $\pm 140^\circ$. Высота потенциального барьера внутреннего вращения молекулы амида пиридин-4-карбоновой кислоты, рассчитанная методом РМЗ, равна $1,2 \cdot 10^{-23}$ кДж, а методом АМ1 – $2,36 \cdot 10^{-23}$ кДж.

После анализа полученных данных для двух молекул можно сделать вывод о том, что результаты, рассчитанные методами РМЗ и АМ1, оказываются разными. Однако поверхности потенциальной энергии молекул амида пиридин-3-карбоновых и пиридин-4-карбоновых кислот качественно совпадают, но количественно различаются.

Кривые сечения поверхности потенциальной энергии плоскостью (U, α) для амида пиридин-2-карбоновой кислоты представлены на рисунке 5.

Как следует из рисунка 5, результаты рассчитанные методами РМЗ и АМ1, оказываются близкими. Кривая, полученная методом АМ1, имеет широкий минимум энергии, который расположен так, что образует своеобразное «плато» от 150° до 210° . Поверхность потенциальной энергии, рассчитанная методом РМЗ, в свою очередь имеет два минимума, разделенных потенциальным барьером, равным $0,05 \cdot 10^{-23}$ кДж. Высота потенциального барьера внутреннего вращения молекулы амида пиридин-3-карбоновой кислоты, рассчитанная методом РМЗ, равна $4,49 \cdot 10^{-23}$ кДж, а методом АМ1 – $6,83 \cdot 10^{-23}$ кДж.

Анализируя рисунки 3–5 и учитывая, что энергия теплового движения получается

порядка $414 \cdot 10^{-23}$ Дж, можно сделать вывод, что высота потенциального барьера для трех видов пиридинкарбоновых кислот, рассчитанных двумя полуэмпирическими методами РМЗ и АМ1, существенно больше энергии теплового движения.

Результаты расчета показали, что кривые потенциальной энергии для амидов пиридин-3- и пиридин-4-карбоновых кислот практически совпадают, а для амида пиридин-2-карбоновой кислоты кривая потенциальной энергии существенно отличается. Такое различие косвенно подтверждается аналогичными отличиями в растворимости пиридин-3-, пиридин-4-, пиридин-2-карбоновых кислот и тем фактом, что пиридин-2-карбоновая кислота дает окрашенные комплексы с солями Cu (II) и Fe (II), в отличие от пиридин-3- и пиридин-4-карбоновых кислот, что используется в аналитической практике.

Заключение

Амиды пиридин-3-карбоновой и пиридин-4-карбоновой кислот имеют практически совпадающие поверхности потенциальной энергии. Из результатов расчета методом АМ1 следует, что амиды пиридин-3-карбоновой и пиридин-4-карбоновой кислот могут существовать в форме двух ротамеров, отличающихся поворотом пептидной группы на 140° по часовой и против часовой стрелки. Как показали результаты расчета методом РМЗ, амиды пиридин-3-карбоновой и пиридин-4-карбоновой кислот могут существовать в любых поворотных-изомерных формах, соответствующих ди-

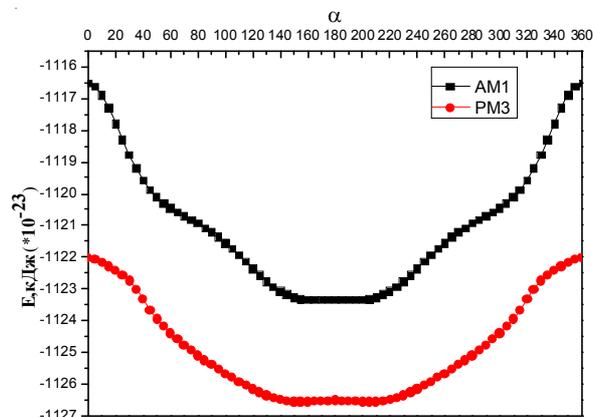


Рис. 5. Кривые сечения поверхности потенциальной энергии плоскостью (U, α) для амида пиридин-2-карбоновой кислоты

апазону углов от 60° до 300° . Результаты расчета пиридин-2-карбоновой кислоты дают несколько иную кривую потенциальной энергии, которая имеет один широкий минимум. Эта молекула может существовать в форме поворотных изомеров, угол между пептидной связью и пиридиновым кольцом в которых изменяется от 110° до 250° .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, В. И. Расчет и интерпретация электронно-колебательных спектров пиридина и транс-1,2-ди(2'-пиридил)этилена во втором приближении параметрического метода / В. И. Баранов, А. Н. Соловьев // Оптика и спектроскопия. – 2008. – Т. 104, № 3. – С. 357–364.
2. Березин, К. В. Квантово-механический расчет частот нормальных колебаний и интенсивности полос в инфракрасных спектрах и спектрах комбинационного рассеяния N-окси пиридина / К. В. Березин // Оптика и спектроскопия. – 2008. – Т. 94, № 3. – С. 209–213.

3. Березин, К. В. Электронный спектр поглощения N-окси пиридина в газовой фазе. Общая характеристика / К. В. Березин // Журнал структурной химии. – Т. 36, № 2. – С. 345–349.
4. Дашевский, В. Г. Конформационный анализ органических молекул / В. Г. Дашевский. – М.: Химия, 1982. – 272 с.
5. Ким, А. М. Органическая химия / А. М. Ким. – М.: Просвещение, 2002. – 917 с.
6. Кобзев, Г. И. Применение неэмпирических и полуэмпирических методов в квантово-химических расчетах: учеб. пособие / Г. И. Кобзев. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. – 150 с.
7. Овчинников, Ю. А. Биоорганическая химия / Ю. А. Овчинников. – М.: Просвещение, 1987. – 815 с.
8. Степанов, Н. Ф. Квантовая механика и квантовая химия / Н. Ф. Степанов. – М.: Мир, 2001. – 519 с.
9. Эмануэль, Н. М. Курс химической кинетики / Н. М. Эмануэль, Д. Г. Кнорре. – М.: Высш. шк., 1984. – 463 с.
10. Mochizuki, Y. Fluorescence spectrum from Np state of pyridine vapor / Y. Mochizuki, K. Kaya, M. Ito // J. Phys. Chem. – 1978. – Vol. 69. – P. 935–936.

CONFORMATIONAL AND THE ISOMERIC ANALYSIS OF PYRIDINE CARBOXYLIC ACID AMIDES

R.Sh. Zatrudina, M.A. Kornaukhova

The potential energy profile calculations by quantum mechanic semi-empirical methods AM1 and PM3 for three types of the pyridinecarboxylic acids amides are carried out. It is shown that the potential energy surfaces of pyridine-3-carboxylic and pyridine-4-carboxylic acids have two global minimums and are almost identical while the pyridine-2-carboxylic acid amide potential energy surface has only one broad minimum.

Key words: *pyridinecarboxylic acids, conformational analysis, quantum-mechanical calculations, semiempirical methods, the potential energy surface.*