

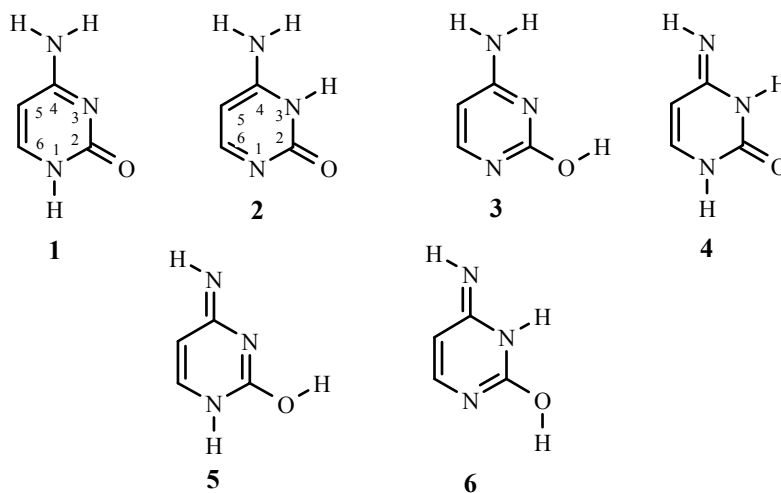
Э. Дж. Чургулия, Дж. А. Кереселидзе

ДИМЕРНЫЙ МЕХАНИЗМ ТАУТОМЕРНОГО ПРЕВРАЩЕНИЯ
4-АМИНО-2-ОКСОПИРИМИДИНА

Квантово-химическим полуэмпирическим методом AM1 рассчитаны значения энтальпии (ΔH), заряда на атомах (q_i) и порядка связей (P_{ij}) для шести таутомерных форм 4-амино-2-оксопиримидина. Показано, что самым стабильным из них является 4-амино-2-оксо-1Н-пиримидин, или цитозин. По аналогии с комплементарными парами нуклеотидных оснований таутомерное превращение цитозина и других оксоформ может осуществляться по димерному межмолекулярному механизму. Предлагается новая интерпретация превращения цитозина в 4-амино-2-оксо-3Н-пиримидин как результата 1Н–3Н двухстадийного переноса протона.

Ключевые слова: пиримидин, цитозин, квантово-химические расчеты, молекулярная перегруппировка, таутомерные превращения.

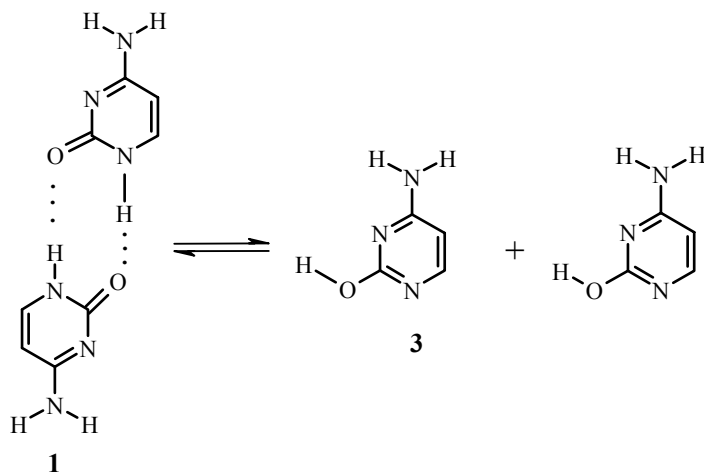
Для теоретического исследования таутомерных превращений пиримидиновых производных, в том числе цитозина (4-амино-2-оксо-1Н-пиримидина) (1), широко применялись как полуэмпирические [1–3], так и неэмпирические [4–6] квантово-химические методы. В работах [2, 7] рассмотрены 6 возможных таутомеров 4-амино-2-оксопиримидина:



Авторы отмечают, что стабильность таутомеров 1–6 уменьшается в ряду: 1>2>4>3>5>6, однако квантово-химические расчеты [1, 8] показали, что в этом ряду самым стабильным является 4-амино-2-гидроксипиримидин (3). Такой вывод подкреплен экспериментальными данными [9]. Общий результат указанных работ свидетельствует о низкой стабильности иминных форм. В работе [6] на основании вычисления неэмпирическим

методом полной энергии предсказывается существование таутомерных форм производных пиримидина и делается вывод, что таутомерные превращения осуществляются посредством межмолекулярных водородных связей с участием гидроксильных, аминных и карбонильных групп.

С целью систематического изучения некоторых физико-химических свойств таутомерных форм **1–6** квантово-химическим полуэмпирическим методом AM1 [10] нами рассчитаны их структурные, энергетические и электронные индексы. Как видно из таблицы, аминоты более стабильны, а среди них самой стабильной является 4-амино-2-оксо-1Н-пиримидин (**1**), или один из важнейших представителей нуклеотидных оснований – цитозин, что находится в полном согласии с приведенными литературными данными [2, 7]. Из таблицы видно также, что распределение заряда на атомах пиримидинового цикла исследуемых таутомеров указывает на определенную закономерность. В частности высокий отрицательный заряд (особенно для таутомера **2**) на атоме C₍₅₎ и положительный заряд на атоме C₍₆₎ указывают на региоселективность электрофильного и нуклеофильного присоединения, соответственно, что находится в полном согласии с литературными данными [10]. Заряд на атомах N₍₁₎ и N₍₃₎ значительно выше, когда они находятся в *sp*³-гибридизированной форме **1** и **2**. Это вызывает увеличение "электронного оголения" связанных с ними атомов водорода. Принимая во внимание также, что порядки связей N–H имеют довольно низкое значение ($P_{NH} = 0.872–0.882$), можно объяснить высокую подвижность таких атомов водорода. Эти положения могут обуславливать реализацию лактам-лактимного таутомерного превращения по межмолекулярному димерному механизму:



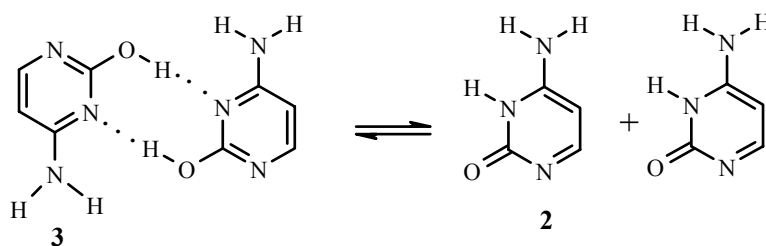
В лактимной форме **3** атом N₍₃₎ выступает как активный протон-акцепторный центр ($q_3^N = -0.309$), на который протон гидроксильной группы может переноситься опять-таки по межмолекулярному димерному механизму:

**Значения энтальпий (ΔH), дипольных моментов (μ), зарядов на атомах (q_i)
и порядков связей (P_{ij}) таутомеров 1–6**

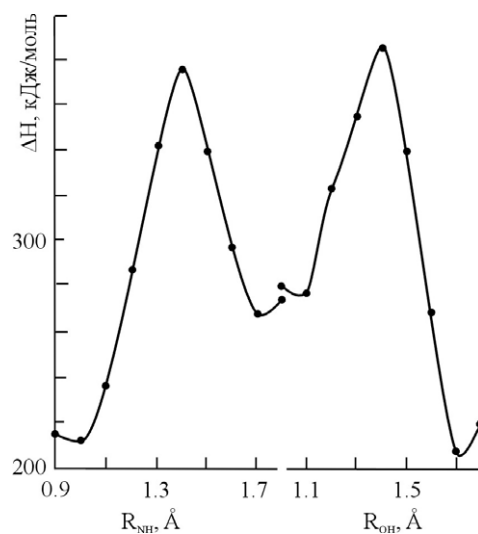
Соединение	ΔH , кДж/моль	μ , D	q_1	q_2	q_3
1	2	3	4	5	6
1	77.7	6.26	-0.324	+0.348	-0.293
2	80.2	7.00	-0.222	+0.339	-0.349
3	85.7	4.20	-0.195	+0.187	-0.309
4	92.4	4.56	-0.320	+0.398	-0.318
5	168.4	5.11	-0.291	+0.237	-0.238
6	135.4	1.46	-0.285	+0.259	-0.271

Окончание таблицы

Соединение	q_4	q_5	q_6	P(N ₃ H)	P(N ₁ H)
7	8	9	10	11	12
1	+0.228	-0.345	+0.063	-	0.882
2	+0.254	-0.405	+0.065	0.881	-
3	+0.193	-0.339	+0.013	-	-
4	+0.161	-0.296	+0.035	0.872	0.878
5	+0.091	-0.285	+0.007	-	0.800
6		-0.303	+0.002	0.873	-

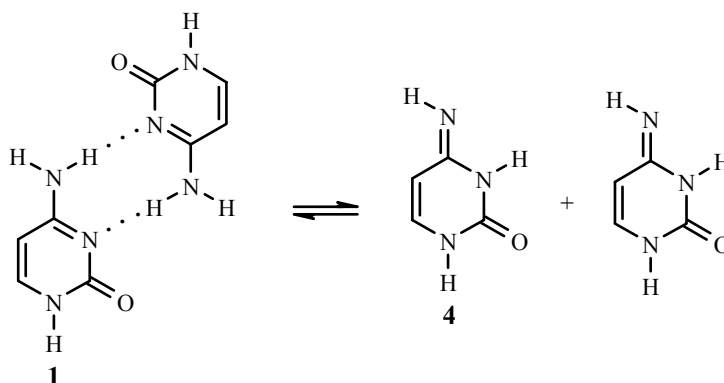


Следовательно, 1Н–3Н перенос протона можно рассматривать как двухстадийный процесс (энергетическая диаграмма приведена на рисунке). Энтальпия активации $\Delta\Delta H^\ddagger$ первой стадии составляет 164.9, второй – 110.5 кДж/моль. Полный процесс является экзотермическим с выделением небольшой энергии – $\Delta\Delta H = -4.9$ кДж/моль.

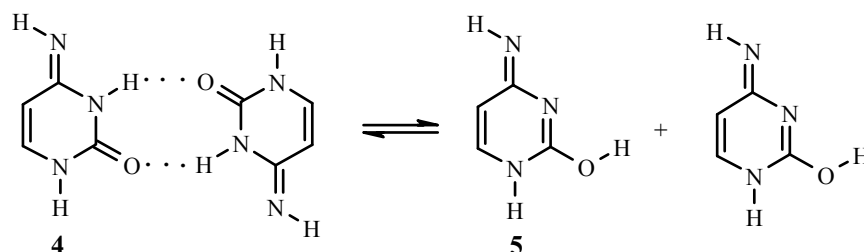


Энергетическая диаграмма двухстадийного 1Н–3Н переноса протона в цитозине – зависимость энтальпии ΔH таутомеров **1** и **3** от координат реакции R_{NH} и R_{OH} соответственно

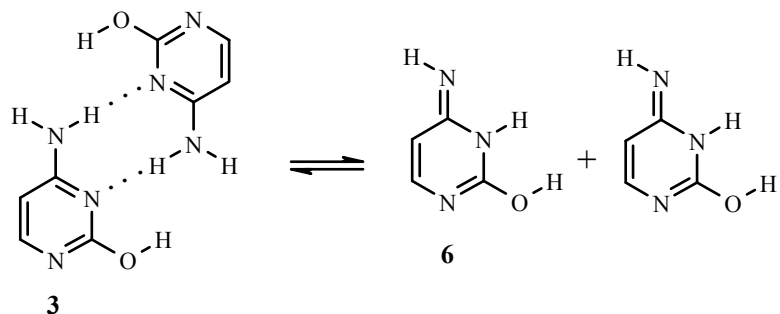
Образование иминных таутомеров **4**, **5** и **6** возможно также по межмолекулярному механизму превращения димеров цитозина **1**:



его иминной формы **4**



и енольной формы **3**



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Buda, A. Syqula, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **92**, 255 (1985).
2. U. Norinder, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **151**, 259 (1987).
3. P. U. Civcir, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **532**, 157 (2000).
4. M. Shibata, T. J. Zielinski, R. Rein, *Int. J. Quant. Chem.*, **18**, 323 (1980).
5. Т.-К. На, Н. Н. Guntard, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11939 (1993).
6. Т.-К. На, Н.-J. Keller, R. Gunde, Н. Н. Guntard, *J. Phys. Chem., A*, **103**, 6612 (1999).
7. A. R. Katritzky, M. Karelson, P. A. Harris, *Heterocycles*, **32**, 329 (1991).
8. C. Colominas, F. J. Luque, M. Orozco, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6811 (1996).
9. A. Destexhe, J. Smets, L. Adamowicz, G. Meas, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1506 (1994).
10. А. Е. Портер, в кн. *Общая органическая химия*, Химия, Москва, 1985, **8**, с.131.

Тбилисский государственный университет
им. И. Джавахивили,
Тбилиси 380028, Грузия
e-mail: keres@icts.tsu.edu.ge

Поступило в редакцию 26.02.2003