

Дж. А. Кереселидзе\*, З. В. Пачулия, Т. Ш. Заркуа

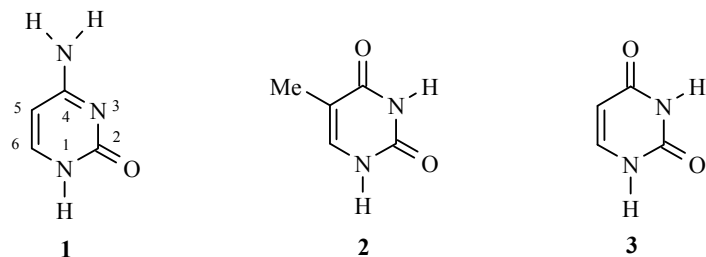
### КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПРОТОТРОПНОЙ ТАУТОМЕРИИ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

В рамках квантово-химической теории функционала плотности рассчитаны энергетические характеристики таутомерных превращений цитозина, тимина и урацила. Сделан вывод, что направления таутомерных превращений характеризуются энергиями активации, рассчитанными по теории функционала плотности.

**Ключевые слова:** тимин, урацил, цитозин, квантово-химические расчеты, прототропная таутомерия, теория функционала плотности, энергия активации.

Прототропная таутомерия в азотсодержащих гетероароматических соединениях хорошо изучена экспериментальными [1–4] и теоретическими методами [5–11] и сделаны общие выводы: каноническими являются таутомерные кето- и аминотормы, константа равновесия зависит от структуры соединения и растворителя и перенос протона осуществляется по циклическидимерному механизму. Особое внимание уделялось изучению таутомерных превращений пиримидиновых оснований с целью количественного описания редких таутомерных форм и процессов [12–16], а также выяснению возможности существования межмолекулярных водородных связей [17–19]. Интерес к теоретическим исследованиям прототропных таутомерных превращений возрос с появлением вычислительных программ, реализующих методы теории функционала плотности (ТФП), которые эффективно воспроизводят энергетические и электронные характеристики сложных молекулярных систем [20].

В последние годы появились работы, посвященные количественному описанию таутомерии цитозина [21–24], тимина [25] и урацила [26, 27]. Однако единообразное энергетическое описание таутомерных превращений пиримидиновых оснований в литературе отсутствует. Поэтому мы в рамках ТФП [28] рассчитали энергетические характеристики процессов переноса протона во всевозможных димерах цитозина **1**, тимина **2** и урацила **3**. Расчеты проводили по программе "Природа" [29] в режиме координаты реакции с использованием функционала PBE [30] и его модификации mPBE [31]. Кроме того, в целях сравнения обращались к функционалу BLYP [32, 33] и приближению локальной плотности [34].



На основании расчетных данных построены зависимости относительной полной энергии ( $E$ ) от координаты реакции ( $R_{\text{NH}}$ ) для процессов переноса протона вдоль межмолекулярной водородной связи во всевозможных димерах цитозина (рис. 1), тимина и урацила.

Из рис. 1 видно, что для таутомерного превращения **A** энергия активации  $\Delta E_{\text{акт}} = 100.6$  и энергия реакции  $\Delta E = 27.1$ ; для таутомерного превращения **B**  $\Delta E_{\text{акт}} = 75.4$  и  $\Delta E = 31.8$  кДж/моль. Следовательно, таутомерное превращение **B**, которое по расположению нуклеотидных оснований в ДНК соответствует горизонтальным взаимодействиям, протекает с более низким энергетическим барьером, чем аналогичное превращение **A**, способное реализоваться в случае вертикального стекингвого взаимодействия.

Это согласуется с известным представлением о том, что стекингвое взаимодействие по природе не является донорно-акцепторным в отличие от водородной связи. Вместе с тем барьер в 100.6 кДж/моль не такой высокий, чтобы сделать перенос протона по вертикальному направлению невозможным. Это обстоятельство позволяет полагать, что стекингвое взаимодействие может иметь частично донорно-акцепторный характер.

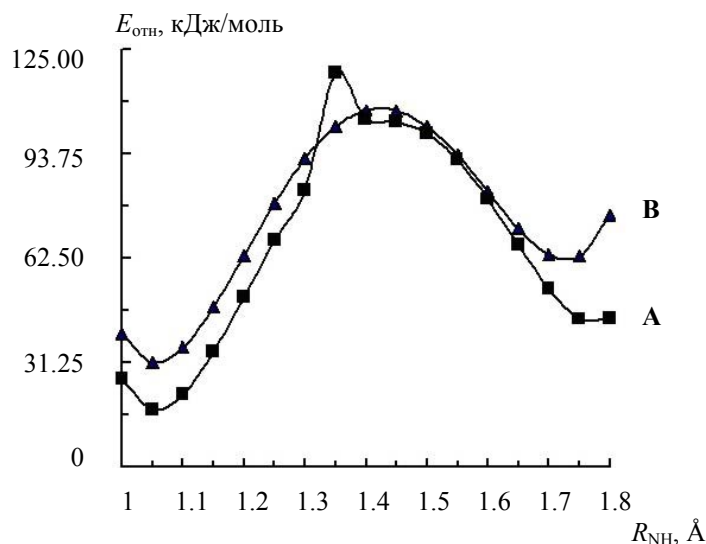
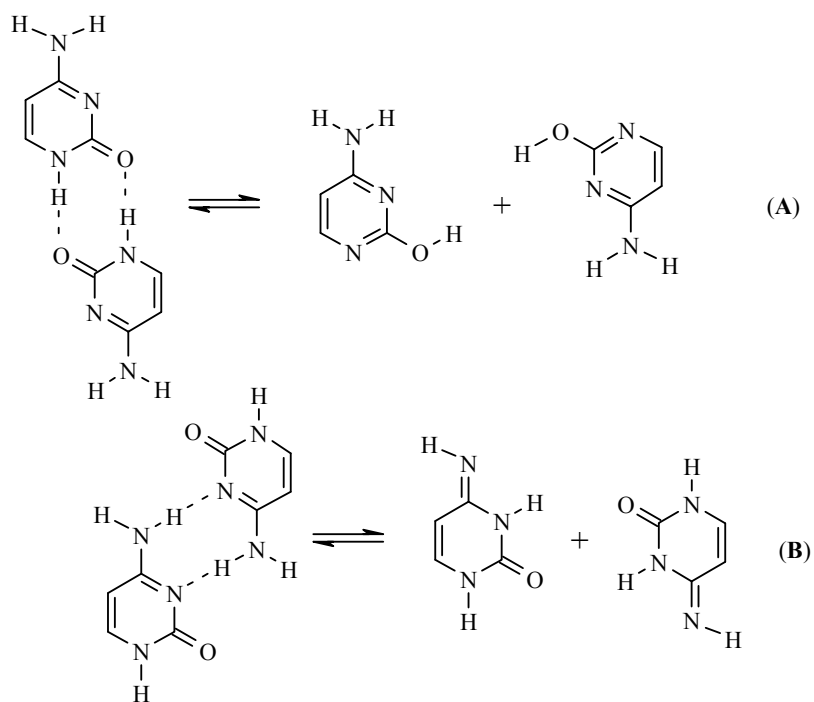


Рис. 1. Зависимости относительных полных энергий  $E_{\text{отн}}$  переноса протона от координаты реакции ( $R_{\text{NH}}$ ) для таутомерных превращений **A** и **B** цитозина



На рис. 2 приведены аналогичные энергетические зависимости для таутомерных превращений **C**, **D** и **E** тимина.

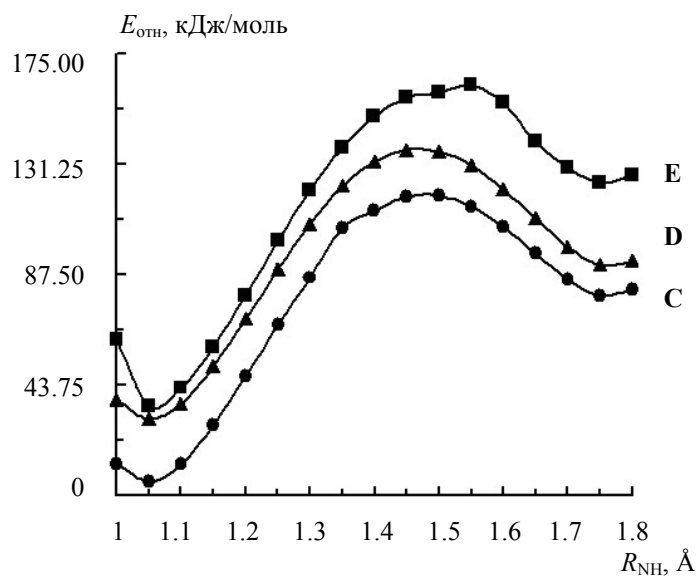
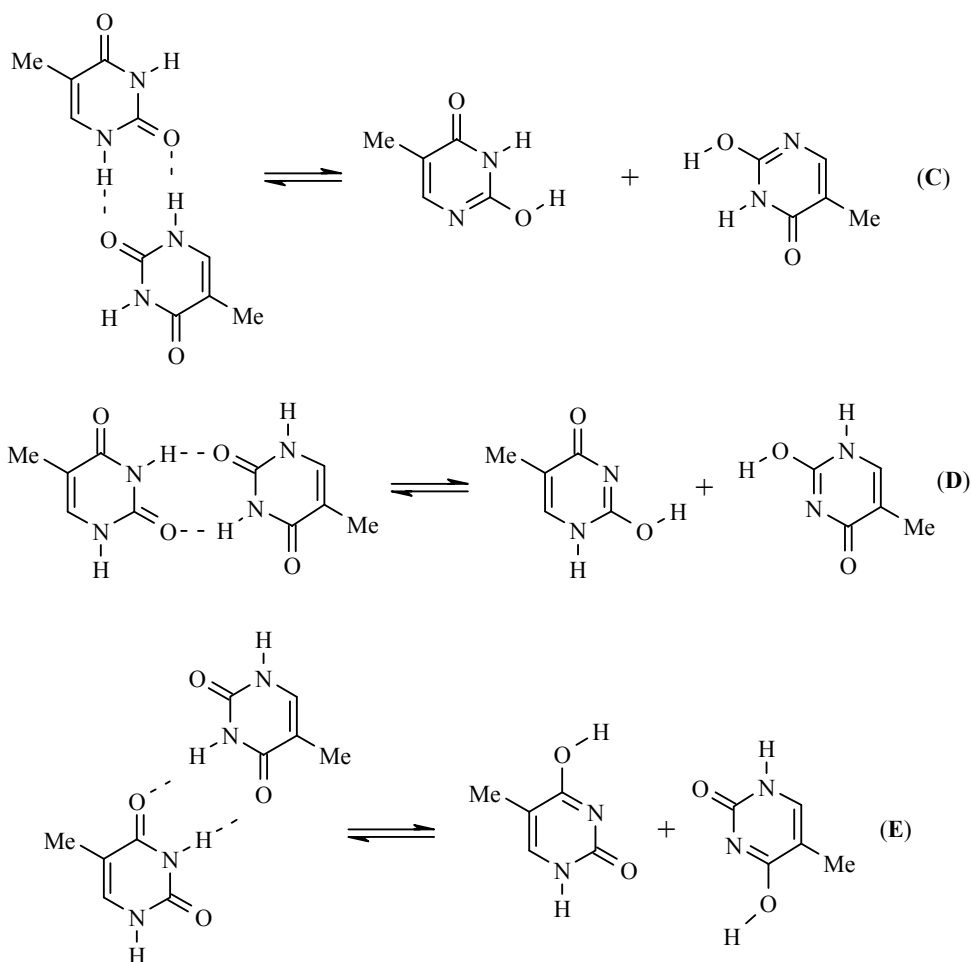


Рис. 2. Зависимости  $E_{отн}$  переноса протона от координаты реакции  $R_{NH}$  для таутомерных превращений **C**, **D** и **E** тимина

Из рис. 2 видно, что для таутомерного превращения **C** энергия активации  $\Delta E_{\text{акт}} = 106.1$  и энергия реакции  $\Delta E = 68.9$  кДж/моль; для **D**  $\Delta E_{\text{акт}} = 124.4$  и  $\Delta E = 88.7$ ; для **E**  $\Delta E_{\text{акт}} = 106.6$  и  $\Delta E = 62.6$  кДж/моль. Значит для тимина таутомерное превращение **D** с его горизонтальными взаимодействиями сопряжено с преодолением наиболее высокого энергетического барьера. Следовательно, сделанный выше вывод относительно прототропной таутомерии цитозина для тимина не соблюдается.

Для урацила, как и для тимина, возможны также аналогичные три типа таутомерного превращения – **F**, **G** и **H**. Из рис. 3 видно, что для таутомерного превращения **F** энергия активации  $\Delta E_{\text{акт}} = 110.7$  и энергия реакции  $\Delta E = 74.4$ ; для **H**  $\Delta E_{\text{акт}} = 170.6$  и  $\Delta E = 91.9$ ; для **G**  $\Delta E_{\text{акт}} = 103.9$  и  $\Delta E = 64.1$  кДж/моль. Энергии активации показывают, что таутомерное превращение **H** с его горизонтальными взаимодействиями осуществляется труднее, а вертикальные стекинговые **F** и **G** – сравнительно легко. Этот результат качественно совпадает с полученным для тимина.



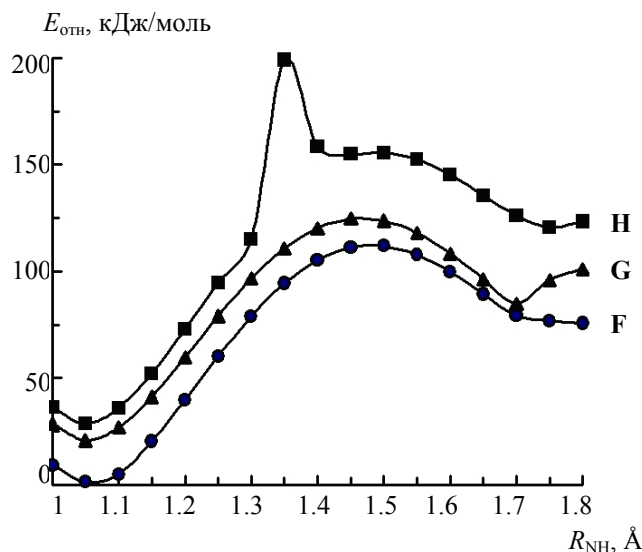


Рис. 3. Зависимости  $E_{отн}$  переноса протона от координаты реакции  $R_{NH}$  для таутомерных превращений F, G и H урацила

Вместе с тем, как видно из данных по энергиям активации, метильная группа в положении 5 пиримидинового кольца делает более легким протекание таутомерного превращения D с его горизонтальными взаимодействиями по сравнению с подобным превращением H урацила ( $\Delta\Delta E_{акт} = 46.2$  кДж/моль). Это объясняется электронодонорным влиянием метильной группы на протоноакцепторный атом кислорода карбонильной группы, расположенной в *para*-положении.

В результате сравнительного квантово-химического описания прототропной таутомерии пиримидиновых оснований можно сделать общий вывод, что направления таутомерных превращений характеризуются энергиями активации, рассчитанными по ТФП.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Р. Катрицкий, *Успехи химии*, **41**, 700 (1972).
2. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, *Adv. Heterocycl. Chem.*, Suppl. I, 1976.
3. M. Dreifus, O. Bensaude, G. Dobin, J. E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6338 (1976).
4. J. Lin, C. Yu, S. Peng, I. Akiyama, K. Li, L. K. Lee, P. R. Le-Breton, *J. Phys. Chem.*, **84**, 1006 (1980).
5. J. Mirek, A. Suga, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **86**, 85 (1981).
6. H. B. Schlegel, P. Gund, E. M. Flunder, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5347 (1982).
7. M. J. Field, I. H. Hiller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 617 (1987).
8. M. Szafran, M. M. Karelson, A. R. Katritzky, J. Koput, M. C. Zerner, *J. Comput. Chem.*, **14**, 371 (1993).
9. Дж. А. Кереселидзе, Т. Ш. Заркуа, *XTC*, 1342 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1161 (2000)].

10. I. Alkorta, J. Elguero, *J. Org. Chem.*, **67**, 1515 (2002).
11. Э. Дж. Чургулия, Дж. А. Кереселидзе, *XГС*, 564 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 481 (2005)].
12. P. Löwdin, *Adv. Quant. Chem.*, **2**, 213 (1976).
13. В. Зенгер, *Принципы структурной организации нуклеиновых кислот*, Мир, Москва, 1987.
14. Е. А. Гребнева, *Укр. физ. журн.*, **37**, 1636 (1992).
15. J. Florian, V. Hronda, P. Hobza, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1457 (1994).
16. О. К. Abou-Zied, R. Jimenez, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4613 (2001).
17. N. Kurita, M. Araki, K. Nakao, K. Kobayashi, *Int. J. Quant. Chem.*, **76**, 677 (2000).
18. M. Rueda, F. J. Luque, J. M. Orozco, *J. Phys. Chem., A*, **105**, 6575 (2001).
19. F. Santoro, V. Barone, R. Improta, *J. Comput. Chem.*, **29**, 957 (2007).
20. Н. Ф. Степанов, *Квантовая механика и квантовая химия*, Мир, Москва, 2001.
21. A. Dkhissi, L. Houben, J. Stems, L. Adamovicz, G. Meas, *J. Phys. Chem., A*, **104**, 9785 (2000).
22. G. Fogarasi, *J. Phys. Chem., A*, **106**, 1381(2002).
23. M. K. Shukla, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem., A*, **106**, 11338 (2002).
24. A. K. Chandra, D. Michalska, R. Wisokinsky, Th. Seegers-Hyuskens, *J. Phys. Chem., A*, **108**, 9593 (2004).
25. A. E. Rumora, K. M. Kolodziejczak, A. M. Wagner, M. E. Nunez, *Biochemistry*, **47**, 13026 (2008).
26. E. S. Kriachko, M. T. Nguyen, Th. Seegers-Hyuskens, *J. Phys. Chem., A*, **105**, 1934 (2001).
27. J. A. Frey, A. Müller, M. Losada, S. Leutwiler, *J. Phys. Chem., B*, **111**, 3534 (2007).
28. W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev., A: At. Mol. Opt. Phys.*, **140**, 1133 (1965).
29. Д. Н. Лайков, Ю. А. Устынюк, *Изв. АН, Сер. хим.*, 804 (2005).
30. J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, **77**, 3865 (1996).
31. C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **116**, 5933 (2002).
32. A. D. Becke, *Phys. Rev., A: At. Mol. Opt. Phys.*, **38**, 3098 (1988).
33. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev., B: Condens. Matter*, **37**, 785 (1988).
34. J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev., B: Condens. Matter*, **45**, 13244 (1992).

Тбилисский государственный университет  
им. И. Джавахишвили, Тбилиси 0128, Грузия  
e-mail: keres@tsu.ge

Поступило 29.12.2008