

УДК 541.62.636+547.854.4

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-112-115

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТАУТОМЕРОВ ЭНАНТИОМЕРОВ
5,5,6-ТРИГИДРОКСИ-6-МЕТИЛДИГИДРОПИРИМИДИН-2,4(1Н, 3Н)-ДИОНА**

© С.Ф. Петрова, М.Г. Ильина, Т.Р. Нугуманов, Э.М. Хамитов, С.П. Иванов

В работе квантово-химически рассчитаны ряды устойчивости таутомеров двух энантиомерных (**R** и **S**) форм 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1Н, 3Н)-диона. Поиск равновесных геометрических параметров и вычисление термодинамических характеристик проводили методом DFT, с использованием функционала TPSS в сочетании с валентно-расщепленным базисным набором с включением поляризационных функций d- и p-типа – 6-311+G(d,p). Неспецифическую сольватацию оценивали с использованием модели поляризованного континуума (IEFPCM) на каждом шаге оптимизации геометрических параметров и расчетов частот колебаний. Вычисление абсолютных энергий Гиббса позволяет определить ряды относительной устойчивости таутомеров. Установлено, что, как и для большинства производных урацилов, наиболее стабильной формой 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1Н, 3Н)-диона в газовой фазе и при учете неспецифической сольватации как в водной, так и в органической (ДМСО) среде, является дикето-таутомер **A**. Ближе к дикето-форме без учета растворителя относится таутомер **B**. С учетом растворителя таутомер **D** становится более предпочтительным, чем **B** и **C**. Учет сольватации незначительно приближает по значению относительной энергии таутомеры **B**, **C** и **D** для обеих энантиомерных форм, но при этом енольные таутомеры остаются крайне неустойчивыми по сравнению с дикето-таутомером. **S** энантиомер таутомеров **A**, **B** и **C** стабильнее **R**, а для таутомера **D** наблюдается противоположная картина во всех рассматриваемых моделях. Установлено, что **A(S)** форма 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1Н, 3Н)-диона является самой устойчивой.

Ключевые слова: 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1Н, 3Н)-дион, энантиомеры, таутомеры, дикето-форма, DFT, относительная устойчивость, учет сольватации.

Введение. 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1Н, 3Н)-дион (**1**) был выделен и идентифицирован в качестве продукта окисления 5-гидрокси-6-метилурацила молекулярным кислородом в слабокислом водном рас-

творе в присутствии хлорида меди(II) [1] и в водно-щелочном растворе в качестве промежуточного продукта при образовании натриевой соли 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2,5-диона (рис. 1) [2–4].

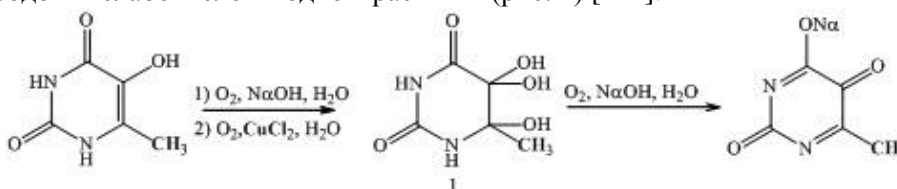


Рис. 1. 5,5,6-Тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1Н, 3Н)-дион (**1**)

ПЕТРОВА Светлана Федоровна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: petrova_sf89@anrb.ru

ИЛЬИНА Маргарита Григорьевна – к.х.н., Институт нефтехимпереработки Республики Башкортостан,
e-mail: margarita.kondrova@yandex.ru

НУГУМАНОВ Тимур Римович – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: nugumanov_tr@anrb.ru

ХАМИТОВ Эдуард Маратович – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: khamitovem@gmail.com

ИВАНОВ Сергей Петрович – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: ivanov_sp@anrb.ru

Большой интерес к продуктам окисления 5-гидрокси-6-метилурацила обусловлен его биологической активностью и применением в качестве лекарственного препарата.

Одна из наиболее общепринятых теорий спонтанного возникновения мутаций основана на возможности существования оснований нуклеиновых кислот в различных таутомерных формах [5]. В частности, для производных урацила теоретически возможно существование 6 кето-енольных таутомеров. Экспериментальными [6] и расчетными методами установлено, что для всех изученных урацилов [7–10] как в газовой форме, так и в среде растворителя, наиболее устойчивой таутомерной формой является дикето-таутомер **A**.

Важно отметить, что молекула **1** содержит углеродный атом C(6) с четырьмя различными заместителями. Следовательно, соединение является оптически активным и может существовать в двух энантиомерных (**R** и **S**) формах. При этом по данным PCA [1] в кристалле **1** обнаружены обе формы (рис. 2):

(6*R*)-5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, **A(R)**;

(6*S*)-5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, **A(S)**.

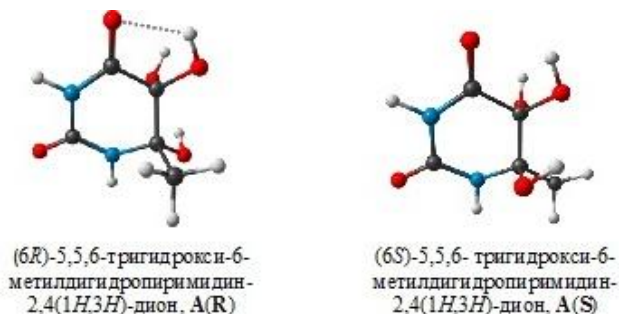


Рис. 2. Энантиомеры соединения **1**

Целью данной работы являлось определение квантово-химическими методами относительной стабильности таутомеров двух энантиомерных форм **1**.

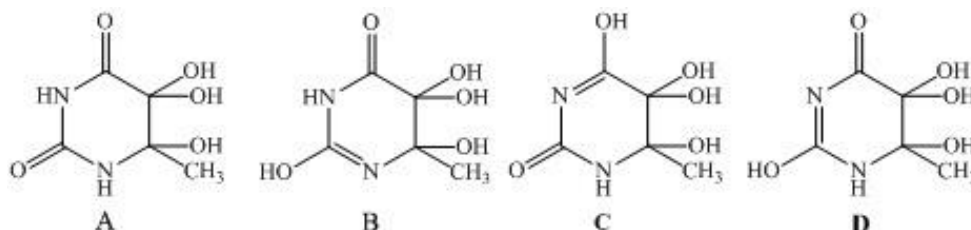


Рис. 3. Возможные таутомерные формы соединения **1**

Методика проведения расчетов. Расчеты выполнены с использованием программного пакета Gaussian 09, Revision C.01 [11]. Все расчеты выполнены для стандартных условий (25°C, 1 атм). Полную оптимизацию геометрических параметров, решение колебательной задачи, расчет свободной энергии Гиббса и энтальпии выполнены с применением теории функционала плотности в приближении обменного TPSS τ -зависимого градиентно-скорректированного функционала. Использовали базисный набор тройного валентного расщепления, дополненный поляризационными функциями d- и p-типа, а также набором диффузных функций [6-311+G(d,p)]. Все представленные структуры соответствуют минимумам на поверхности потенциальной энергии. Последнее обстоятельство подтверждено набором положительных частот колебаний, полученных при вычислении гессиана. Неспецифическую сольватацию оценивали с использованием модели поляризованного континуума (IEFPCM) на каждом шаге оптимизации геометрических параметров и расчетов частот колебаний.

В настоящей работе были рассчитаны энергетические характеристики энантиомеров **1** и его таутомерных форм в газовой фазе и в среде двух растворителей – воды и ДМСО с учетом неспецифической сольватации.

Результаты и их обсуждение. Для соединения **1** теоретически возможны четыре таутомера (рис. 3): один дикето (**A**) и три кето-енольных (**B**, **C** и **D**).

Вычисление абсолютных энергий Гиббса позволяет установить ряды относительной устойчивости таутомеров. Эти данные представлены в табл. в виде избыточной энергии Гиббса ΔG . Величину ΔG вычисляли в виде разности абсолютных энергий Гиббса данного таутомера и наиболее стабильного. По результатам квантово-химических расчетов, как и для большинства производных урацилов, наиболее устойчивой таутомерной формой является дикето-таутомер **A**.

Термодинамическая устойчивость ΔG , кДж/моль

Таутомер	A(R)/A(S)	B(R)/B(S)	C(R)/C(S)	D(R)/D(S)
Газовая фаза	2.63	93.52	104.22	98.07
	0	81.68	102.76	110.06
PCM(H ₂ O)	4.28	82.74	82.75	69.58
	0	73.48	79.50	74.26
PCM(ДМСО)	2.07	87.73	88.90	73.81
	0	77.75	83.13	77.76

Из табл. следует, что учет сольватации незначительно приближает по значению относительной энергии таутомеры **B**, **C** и **D**, но при этом енольные таутомеры остаются крайне неустойчивыми по сравнению с дикето-таутомером. Ближе к дикето-форме без учета растворителя относится таутомер **B**. При учете растворителя таутомер **D** становится более предпочтительным, чем **B** и **C**. Предполагается, что относительно большую устойчивость таутомеров **A**, **B** и **D** по сравнению с **C** можно связать с наличием водородной связи между карбонильным кислородом четвертого углеродного атома и гидроксильным водородом, что не дает возможности карбонильному кислороду у C(4) участвовать в кето-енольных перегруппировках.

Из табл. видно, что **S** энантиомер таутомеров **A**, **B** и **C** стабильнее, чем **R**, а для таутомера **D** наблюдается противоположная картина. Максимальная разница в устойчивости энантиомеров наиболее стабильного таутомера **A** в водном растворе и составляет 4.28 кДж/моль.

Заключение. Таким образом, на основании расчетов установлено, что **A(S)** форма соединения **1** является более устойчивой, чем энантиомер **A(R)**. Образование енольных таутомеров данного соединения в воде и ДМСО маловероятно.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования (№ АААА-А17-117011910027-0) с использованием оборудования ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Литература

1. Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Y.I. Oxidation of 5-hydroxy-6-methyluracil to 5,5,6-trihydroxy-6-methylpyrimidine-2,4-dione with molecular oxygen // *Mendeleev Commun.* 2008. V. 18. P. 223–224.
2. Ivanov S.P., Konkina I.G., Baikova I.P., Spirikhin L.V., Murinov Yu.I. Changes in the pyrimidine ring on interaction of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium hydroxide // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. № 11. P. 1424–1425.

3. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Лобов А.Н., Иванов С.П., Муринов Ю.И. Деструкция пиримидинового кольца при взаимодействии 5-гидрокси-6-метилурацила с гидроксидом натрия в водных растворах // *Вестник Башкирского университета.* 2016. Т. 21, № 3. С. 626–631.

4. Petrova S.F., Ostakhov S.S., Ivanov S.P., Nugumanov T.R., Murinov Yu.I., Khursan S.L. Spectral-luminescent study of the oxidation of 5-hydroxy-6-methyluracil in aqueous alkaline solutions // *High Energy Chem.* 2018. V. 52, № 6. P. 468–472.

5. Watson J.D., Crick F.H.C. Genetical implication of the structure of deoxyribonucleic acid // *Nature.* 1953. V. 171, № 4361. P. 964–966.

6. Tsuchiya Y., Tamura T., Fujii M., Ito M. Keto-enol tautomer of uracil and thymine // *J. Phys. Chem.* 1988. V. 92, № 7. P. 1760–1765.

7. Даутова И.Ф., Хурсан С.Л. Реакционная способность таутомеров 5-гидрокси-6-метилурацила при отрыве атома водорода пероксильными радикалами // *Башкирский химический журнал.* 2010. Т. 17, № 1. С. 49–54.

8. Lukmanov T.I., Abdrakhimova G.S., Khamitov E.M., Ivanov S.P. Quantum-chemical calculations of the relative stability of the keto-enol tautomers of 5-chlorouracil // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2012. Т. 86, № 7. С. 1104–1108.

9. Lukmanov T., Ivanov S. P., Khamitov E. M., Khursan S. L. Relative stability of keto-enol tautomers in 5,6-substituted uracils: Ab initio, DFT and PCM study // *Comput. Theor. Chem.* 2013. V. 1023. С. 38–45.

10. Ivanov S.P., Khursan S.L. The relative stability of the keto-enol 5-hydroxy-6-methyluracil tautomers: Ab initio calculations // *Russ. J. Phys. Chem.* 2004. V. 78, № 7. P. 1119–1124.

11. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery G.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09, Revision C.1*, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.

References

1. Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Y.I. Oxidation of 5-hydroxy-6-methyluracil to 5,5,6-trihydroxy-6-methylpyrimidine-2,4-dione with molecular oxygen. *Mendeleev Commun.*, 2008, vol. 18, pp. 223–224.
2. Ivanov S.P., Konkina I.G., Baikova I.P., Spirikhin L.V., Murinov Yu.I. Changes in the pyrimidine ring on interaction of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium hydroxide. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2002, no. 11, pp. 1424–1425.
3. Petrova S.F., Nugumanov T.R., Lobov A.N., Ivanov S.P., Murinov Yu.I. Destruction of pyrimidine ring during the interaction of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium hydroxide in aqueous solutions. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 626–631.
4. Petrova S.F., Ostakhov S.S., Ivanov S.P., Nugumanov T.R., Murinov Yu.I., Khursan S.L. Spectral-luminescent study of the oxidation of 5-hydroxy-6-methyluracil in aqueous alkaline solutions. *High Energy Chem.*, 2018, vol. 52, no. 6, pp. 468–472.
5. Watson J.D., Crick F.H.C. Genetical implication of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*, 1953, vol. 171, no. 4361, pp. 964–966.
6. Tsuchiya Y., Tamura T., Fujii M., Ito M. Keto-enol tautomer of uracil and thymine. *J. Phys. Chem.*, 1988, vol. 92, no. 7, pp. 1760–1765.
7. Dautova I.F., Khursan S.L. Reaction capability of 5-hydroxy-6-methyluracil tautomers during the separation of hydrogen atom by peroxy radicals. *Bashkirskiy khimicheskii zhurnal*, 2010, vol. 17, no. 1, pp. 49–54.
8. Lukmanov T.I., Abdrakhimova G.S., Khamitov E.M., Ivanov S.P. Quantum-chemical calculations of the relative stability of the keto-enol tautomers of 5-chlorouracil. *Russ. J. Phys. Chem, A*, 2012, vol. 86, no. 7, pp. 1104–1108.
9. Lukmanov T., Ivanov S. P., Khamitov E. M., Khursan S. L. Relative stability of keto-enol tautomers in 5,6-substituted uracils: Ab initio, DFT and PCM study. *Comput. Theor. Chem.*, 2013, vol. 1023, pp. 38–45.
10. Ivanov S.P., Khursan S.L. The relative stability of the keto-enol 5-hydroxy-6-methyluracil tautomers: Ab initio calculations. *Russ. J. Phys. Chem.*, 2004, vol. 78, no. 7, pp. 1119–1124.
11. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery G.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09, Revision C.1*, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.

THEORETICAL RESEARCH OF 5,5,6-TRIHYDROXY-6-METHYLDIHYDROPYRIMIDIN-2,4(1H, 3H)-DIONE ENANTIOMER'S TAUTOMERS

© S.F. Petrova¹, M.G. Ilyina², T.R. Nugumanov¹, E.M. Khamitov¹, S.P. Ivanov¹

¹Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

²Institute of Petroleum Refining and Petrochemistry,
12, ulitsa Initsiativnaya, 450065, Ufa, Russian Federation

In this work, the stability series of tautomers of two enantiomeric (**R** and **S**) forms of 5,5,6-trihydroxy-6-methyldihydropyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione have been calculated quantum-chemically. The search for equilibrium geometric parameters and the calculation of thermodynamic characteristics has been carried out using the DFT method, using the TPSS functional in combination with a valence-split basic set with the inclusion of polarization functions of d- and p-type – 6-311 + G (d, p). Nonspecific solvation has been evaluated using the polarized continuum model (IEFPCM) at each step of optimization of geometric parameters and calculation of vibration frequencies. The calculation of the Gibbs absolute energies has been made it possible to determine the series of relative stability of tautomers. It has been found that, as for most derivatives of uracils, the most stable form of 5,5,6-trihydroxy-6-methyldihydropyrimidine-2,4 (1H, 3H)-dione in the gas phase and taking into account nonspecific solvation in both aqueous and in organic (DMSO) medium is diketo-tautomer **A**. The tautomer **B** is closer to the diketoform in absence of solvent. Taking into account the solvent, tautomer **D** becomes more preferable than **B** and **C**. Taking into account solvation slightly approximates the relative energy of tautomers **B**, **C** and **D** for both enantiomeric forms, but with it enol tautomers remain extremely unstable compared with the diketo tautomer. The **S** enantiomer of tautomers **A**, **B** and **C** is more stable than **R**, and for tautomer **D** the opposite picture is observed in all the models under consideration. It was established that **A** (**S**) is a is the most stable form of 5,5,6-trihydroxy-6-methyldihydropyrimidine-2,4 (1H, 3H)-dione.

Key words: 5,5,6-trihydroxy-6-methyldihydropyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione, enantiomers, tautomers, diketo form, DFT, relative stability, solvation accounting.