

УДК 541.62.636+547.854.4

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-82-86

**АМИН-ИМИННАЯ И КЕТО-ЕНОЛЬНАЯ ТАУТОМЕРИЯ 6-АМИНОУРАЦИЛА
В ВОДЕ И ДМСО: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ**

© А.А. Ахияров, С.Л. Хурсан, М.Ю. Овчинников, С.П. Иванов

Изучена амин-иминная и кето-енольная (8 таутомерных форм) таутомерии 6-аминоурацила. Относительную устойчивость таутомеров рассчитывали квантово-химическими методами с учетом конденсированной фазы для воды и ДМСО. Использовали композитные методы семейства гауссиан (G4), а также методы теории функционала плотности (TPSS/6-311+G(d,p)). Значения энергии Гиббса (ΔG), рассчитанные в указанных приближениях, обнаружили удовлетворительную корреляцию. Учет конденсированной фазы осуществляли в приближении диэлектрической континуальной теории (IEF-PCM), а также на уровне явного учета сольватного окружения. Полученные данные свидетельствуют, что метод TPSS/6-311+G(d,p) хорошо подходит для описания подобных систем с целью экономии машинного ресурса. На основании рассчитанных рядов устойчивости установлено, что основной формой является дикетоформа. Наблюдается существенное отличие в результатах при учете сольватации в воде и ДМСО, однако структура рядов устойчивости таутомеров в воде и ДМСО остаются неизменными. Наиболее устойчивой формой как в воде, так и в ДМСО при учете неспецифической сольватации является дикетоформа **A**. Следующим в ряду устойчивости в воде и ДМСО является таутомер **H** (менее выгодны на 10.7 и 14.3 кДж/моль соответственно). При использовании 5-водного кластера самой устойчивой формой является таутомер **A**, затем идут таутомеры **D** (22.7 кДж/моль) и **H** (32.0 кДж/моль).

Ключевые слова: 6-аминоурацил, таутомерия, сольватация, квантово-химические расчеты.

Введение. Урацил и тимин являются важной частью нуклеиновых кислот и играют важнейшую роль в передаче наследственной информации. Однако существует вероятность мутагенеза клетки, обусловленного образованием редких форм нуклеиновых оснований вследствие таутомерных перегруппировок или диссоциации. Урацил и его 5,6-замещенные производные могут существовать в шести таутомерных формах [1]. Наиболее стабильной формой различных производных урацилов в газовой фазе является дикетоформа [2]. При оценке термодинамической стабильности таутомерных форм и рядов устойчивости, сформированных на их основе, решающую роль играет выбранный квантово-химический метод и учет растворителя. Многие

работы посвящены порядкам устойчивости урацила и его производных для водных растворов [3–7]. Так, в работах [3, 5–7] были применены модели специфической и неспецифической сольватации. По результатам вычислений во всех случаях дикето-таутомер показал себя наиболее стабильной формой. Общий порядок устойчивости таутомеров для каждого урацила может меняться в зависимости от количества молекул воды в сольватной оболочке [3]. В данной работе рассчитана относительная устойчивость таутомеров 6-аминоурацила в воде и ДМСО с учетом специфической и неспецифической сольватации. 6-Аминоурацил (6-АУ) представляет собой соединение с 8 теоретически возможными таутомерными формами (рис. 1).

АХИЯРОВ Айдар Айратович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: akhiyarovaydar@gmail.com

ХУРСАН Сергей Леонидович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: khursansl@anrb.ru

ОВЧИННИКОВ Михаил Юрьевич – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: myuovchinnikov@gmail.com

ИВАНОВ Сергей Петрович – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: ivanov_sp@anrb.ru

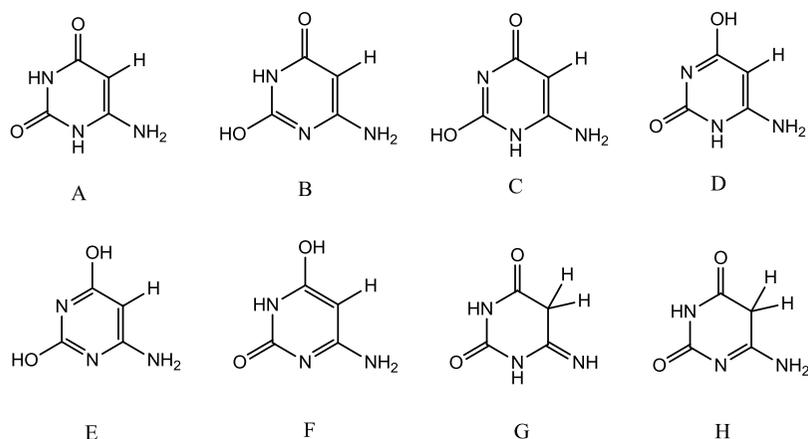


Рис. 1. Таутомеры 6-аминоурацила

Таблица 1

Относительная устойчивость таутомеров 6-аминоурацила ΔG , кДж/моль

Таутомер	IEF-PCM(H ₂ O)			IEF-PCM(ДМСО)	
	G4	TPSS	TPSS (5H ₂ O)	G4	TPSS
A	0	0	0	0	0
B	39.8	41.8	35.7	48.4	51.9
C	64.5	62.7	53.7	80.3	79.9
D	30.9	31.5	22.9	41.7	43.6
E	52.4	59.0	50.9	61.6	71.2
F	38.5	40.2	60.2	53.7	55.9
G	36.2	37.2	48.7	29.8	32.0
H	11.3	10.7	32.0	16.0	14.3

В твердом состоянии по экспериментальным данным может существовать как дикето-форма [8, 9], так и иминная [10].

Методика расчета. Квантово-химические расчеты выполнены с использованием программного пакета Gaussian 09, Rev.C.01 [11]. Визуализацию и обработку молекул осуществляли с использованием программы ChemCraft [12].

В данной работе рассчитана устойчивость таутомеров 6-АУ с учетом неспецифической и специфической сольватации в воде и ДМСО. Порядок и обозначения кето-енольных таутомеров использовались в соответствии с предложенным обозначением в работе [13]. Рассчитано 6 кето-енольных таутомеров (А–F) и 2 амин-иминных (G, H) таутомера (рис. 1). Полная оптимизация геометрических параметров, решение колебательной задачи, учет специфической сольватации и расчет энергии Гиббса выполнены с применением теории функционала плотности в приближении обменного TPSS τ -зависимого градиентно-скорректированного функционала. Использовали базисный набор тройного валентного расщепления, допол-

ненный поляризационными функциями d- и p-типа, а также набором диффузных функций 6-311+G(d,p). Неспецифическую сольватацию ДМСО и водой оценивали с использованием диэлектрической континуальной теории (IEF-PCM). Для расчета специфической сольватации в воде был использован 5-водный кластер, подробно описанный в работе [14].

Результаты и их обсуждение. Квантово-химические расчеты показали, что самой устойчивой формой как в воде, так и в ДМСО при учете неспецифической сольватации является дикето-форма (табл. 1). Следующим в ряду устойчивости в воде и ДМСО является таутомер H (10.7 и 14.3 кДж/моль соответственно). При использовании 5-водного кластера самой устойчивой формой является таутомер A. Следующий по устойчивости – таутомер D (22.7 кДж/моль).

Если сравнивать относительные энергии только кето-енольных форм (А–F) 6-аминоурацила (рис. 2) можно отметить, что последовательность расположения таутомеров в ряду устойчивости схожа с другими урацилами, изученными нами ранее [3, 6, 7, 13, 14].

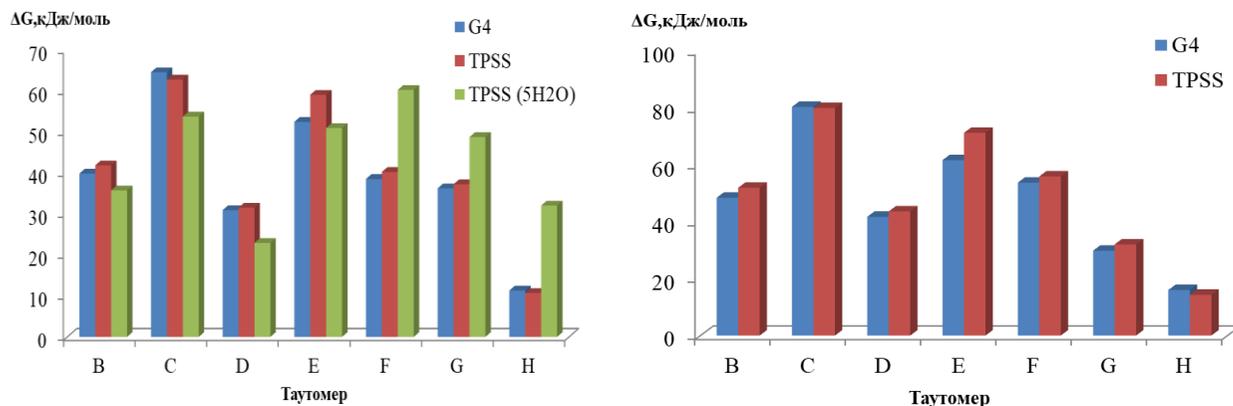


Рис. 2. Диаграмма рядов относительной устойчивости (по сравнению с формой А) таутомеров 6-аминоурацила с учетом сольватации в воде (слева) и ДМСО (справа)

Различия в энергиях таутомеров D и H при учете специфической и неспецифической сольватации в воде вызваны, очевидно, несовершенством пятиводной модели, которая не учитывает сольватацию по аминогруппе. В связи с этим необходимо для данного соединения использовать при дальнейших расчетах более точную модель гидратации. Тем не менее результаты расчетов, выполненных в данной работе, свидетельствуют о более высокой вероятности экспериментального обнаружения иминного таутомера (H) 6-аминоурацила в водных растворах по сравнению с кето-енольными (B-F).

Заключение. Таким образом, рассчитан ряд относительной устойчивости таутомеров 6-аминоурацила с учетом неспецифической (вода, ДМСО) и специфической сольватации в воде (пятиводный кластер). Из квантово-химических расчетов следует, что наиболее устойчивым таутомером 6-аминоурацила во всех моделях расчета является дикетоформа. Следующим в ряду устойчивости при учете неспецифической сольватации в воде и ДМСО является иминный таутомер H (менее выгодны на 10.7 и 14.3 кДж/моль соответственно).

Литература

1. Kryachko E.S., Nguyen M.T., Zeegers-Huyskens T. Theoretical study of uracil tautomers. 2. Interaction with water // *J. Phys. Chem. A*. 2001. V. 105, № 10. P. 1934–1943.
2. Tian S., Zhang C., Zhang Z., Chen X., Xu K. How many uracil tautomers there are? Density functional studies of stability ordering of tautomers // *Chem. Phys.* 1999. V. 242, № 2. P. 217–225.

3. Dautova I.F., Ivanov S.P., Khursan S.L. Hydration effect on the stability of the keto-enol tautomers of 5-hydroxy-6-methyluracil // *J. Struct. Chem.* 2009. V. 50, № 6. P. 1104–1113.

4. Rejnek J., Hanus M., Kabeláč M., Ryjáček F., Hobza P. Correlated ab initio study of nucleic acid bases and their tautomers in the gas phase, in a microhydrated environment and in aqueous solution. Part 4. Uracil and thymine // *Phys. Chem.* 2005. V. 7, № 9. P. 2006–2017.

5. Yekeler H., Özbakır D. Concerning the solvent effect in the tautomerism of uracil, 5-fluorouracil, and thymine by density-functional theory and ab initio calculations // *J. Mol. Model.* 2001. V. 7, № 4. P. 103–111.

6. Иванов С.П., Лукманов Т.И., Хамитов Э.М., Закирьянова О.В., Хурсан С.Л. Теоретическое исследование относительной стабильности кето-енольных таутомеров 5-аминоурацила // *Башкирский химический журнал*. 2010. Т. 17, № 1. P. 95–99.

7. Хамитов Э.М., Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Таутомерия 5-амино-6-метилурацила в рамках модели неспецифической гидратации // *Вестник Башкирского университета*. 2010. Т. 15, № 4. С. 1124–1126.

8. Short L.N., Thompson H.W. Infra-red spectra of derivatives of pyrimidine // *J. Chem. Soc.* 1952. P. 168–187.

9. Aruna S., Shanmugan G. Vibrational assignments of six-membered heterocyclic compounds: Normal vibrations of 6-amino uracil and 6-amino 2-thio uracil // *Spectrochim. Acta. Part A*. 1985. V. 41. P. 531–536.

10. Golovina N.I., Nechiporenko G.N., Zyuzin I.N., Lempert D.B., Nemtsev G.G., Shilov G.V., Utenyshv A.N., Bozhenko K.V. Several aspects of intermolecular interactions between the carbonyl and imine groups in the crystals of compounds containing six-membered heterocycles // *J. Struct. Chem.* 2008. V. 49, № 5. P. 909–916.

11. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman G.R., Montgomery G.A., Jr., Vreven T., Kudin R.N., Burant J.C., Millam J.M., Iengar S.S., Tomasi J., Barone V.,

Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajama T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li H., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yaziev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui K., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin J.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nannayakara A., Challacombe M., Gill P.N.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. Gaussian 03, Revision B. 93, 2003, Daussian Inc., Pittsburgh P.A.

12. Andrienko G.A. Chemcraft. Version 1.8 (build 489). URL: <http://www.chemcraftprog.com>.

13. 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. V. 86, № 7. P. 1104–1108.

14. Lukmanov T.I., Ivanov S.P., Khamitov E.K., 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. P. 38–45.

References

1. Kryachko E.S., Nguyen M.T., Zeegers-Huyskens T. Theoretical study of uracil tautomers. 2. Interaction with water. J. Phys. Chem., A, 2001, vol. 105, no. 10, pp. 1934–1943.

2. Tian S., Zhang C., Zhang Z., Chen X., Xu K. How many uracil tautomers there are? Density functional studies of stability ordering of tautomers. Chem. Phys., 1999, vol. 242, no. 2, pp. 217–225.

3. Dautova I.F., Ivanov S.P., Khursan S.L. Hydration effect on the stability of the keto-enol tautomers of 5-hydroxy-6-methyluracil. J. Struct. Chem., 2009, vol. 50, no. 6, pp. 1104–1113.

4. Rejnek J., Hanus M., Kabeláč M., Ryjáček F., Hobza P. Correlated ab initio study of nucleic acid bases and their tautomers in the gas phase, in a microhydrated environment and in aqueous solution. Part 4. Uracil and thymine. Phys. Chem., 2005, vol. 7, no. 9, pp. 2006–2017.

5. Yekeler H., Özbakır D. Concerning the solvent effect in the tautomerism of uracil, 5-fluorouracil, and thymine by density-functional theory and ab initio calculations. J. Mol. Model., 2001, vol. 7, no. 4, pp. 103–111.

6. Ivanov S.P., Lukmanov T.I., Khamitov E.M., Zakiryanova O.V., Khursan S.L. Theoretical investigation of relative stability keto-enol tautomers of

5-aminouracil. Bashkirskiy khimicheskij zhurnal, 2010, vol. 17, no. 1, pp. 95–99.

7. Khamitov E.M., Gimadieva A.R., Fattakhov A.Kh., Mustafin A.G., Abdrakhmanov I.B., Tautomerism of 5-amino-6-methyluracil in terms of the non-specific hydration model. Vestnik Bashkirskogo universiteta, 2010, vol. 15, no. 4, pp. 1124–1126.

8. Short L.N., Thompson H.W. Infra-red spectra of derivatives of pyrimidine. J. Chem. Soc., 1952, pp. 168–187.

9. Aruna S., Shanmugan G. Vibrational assignments of six-membered heterocyclic compounds: Normal vibrations of 6-amino uracil and 6-amino 2-thio uracil. Spectrochim. Acta, A, 1985, vol. 41, pp. 531–536.

10. Golovina N.I., Nechiporenko G.N., Zyuzin I.N., Lempert D.B., Nemtsev G.G., Shilov G.V., Utenyshev A.N., Bozhenko K.V. Several aspects of intermolecular interactions between the carbonyl and imine groups in the crystals of compounds containing six-membered heterocycles. J. Struct. Chem., 2008, vol. 49, no. 5, pp. 909–916.

11. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman G.R., Montgomery G.A., Jr., Vreven T., Kudin R.N., Burant J.C., Millam J.M., Iengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajama T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li H., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yaziev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui K., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin J.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nannayakara A., Challacombe M., Gill P.N.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. Gaussian 03, Revision B. 93, 2003, Gaussian Inc., Pittsburgh P.A.

12. Andrienko G.A. Chemcraft, Version 1.8 (build 489). Available at: <http://www.chemcraftprog.com>.

13. 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.

14. Lukmanov T.I., Ivanov S.P., Khamitov E.K., 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.



**AMINE-IMINE AND KETO-ENOL TAUTOMERISM OF 6-AMINOURACIL
IN WATER AND DMSO: QUANTUM CHEMICAL CALCULATION**

© A.A. Akhiyarov, S.L. Khursan, M.Yu. Ovchinnikov, S.P. Ivanov

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

The amine-imine and keto-enol (8 tautomeric forms) of the 6-aminouracil tautomerism were studied in DFT approximation. The relative stability of tautomers was estimated using IEF-PCM formalism for aqueous and DMSO solutions. We used composite methods of the Gaussian family (G4), as well as methods of the density functional theory (TPSS/6-311+G(d,p)). Gibbs free energy (ΔG) calculated in the indicated approximations found a satisfactory correlation. Condensed phase was covered by the dielectric continuum theory (IEF-PCM) as well as at the level of explicit inclusion of the solvate environment. The data obtained indicate that the TPSS/6-311+G(d,p) method is well suited to describe such systems with minimal computation time cost. Based on the calculated series of stability, it was established that the main form is the diketo tautomer (A). The most stable form of uracil is diketo tautomer A for both of considered solvents. The next in the series of resistance in water and DMSO is tautomer H (less favorable at 10.7 and 14.3 kJ/mol, respectively). When using a 5-water cluster, tautomer A is the most stable form, followed by tautomers D (22.7 kJ/mol) and H (32.0 kJ/mol). The differences in the energies of tautomers D and H when taking into account specific and nonspecific solvation in water are caused, obviously, by the imperfection of the five-water model, which does not take into account the solvation of the amino group. In this regard, it is necessary to use a more accurate hydration model for further calculations for this compound. Nevertheless, the results of calculations being performed in this work indicate a higher probability of experimental detection of the imine tautomer H of 6-aminouracil in aqueous solutions compared to keto-enol forms (B-F).

Key words: 6-aminouracil, tautomerism, solvation, quantum-chemical calculations.