

547.854.4:544.353.21:542.952.16

**ВЛИЯНИЕ ГИДРАТАЦИИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ КЕТО-ЕНОЛЬНЫХ ТАУТОМЕРОВ
5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА**© 2009 И.Ф. Даутова¹, С.П. Иванов^{2*}, С.Л. Хурсан²¹Башкирский государственный университет, Уфа²Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа

Статья поступила 21 января 2009 г.

Методом теории функционала плотности (PBE/3z) определены строение и энергия шести таутомерных форм 5-гидрокси-6-метилурацила (ОМУ) и их комплексов с водой состава 1:n ($n = 1-4$), установлен ряд устойчивости таутомеров и его изменение в зависимости от числа молекул воды в ближнем окружении таутомера. Эффект воды как растворителя учитывали также с помощью континуальной модели (B3LYP/6-311+G(2d,p), COSMO). Оба фактора (комплексобразование и эффект среды) существенно влияют на ряд стабильности таутомеров. Хотя снижение энергии дикето-формы при гидратации меньше, чем для енольных состояний, дикето-таутомер **a** остается наиболее устойчивой формой ОМУ и в растворе. Учет гидратации свидетельствует о выравнивании энергии трех енольных таутомеров **b—d** ($\Delta H \approx 5,5$ кДж/моль), что необходимо учитывать в условиях, облегчающих кето-енольную таутомерию ОМУ.

Ключевые слова: квантово-химический расчет, 5-гидрокси-6-метилурацил, таутомер, гидратация, водородная связь.

ВВЕДЕНИЕ

Большой интерес к изучению таутомерии нуклеиновых оснований, в частности, производных урацила, обусловлен возможностью участия их редких таутомерных форм в спонтанных мутациях при репликации ДНК [1, 2]. Поскольку экспериментальное исследование минорных таутомеров затруднительно, прибегают к квантово-химическим исследованиям [3—24]. В связи с большим прогрессом в области вычислительной техники появилась возможность не только рассчитывать ряды устойчивости таутомеров в газовой фазе, но и моделировать довольно сложные кластеры таутомеров в различных растворителях.

Растворитель способен влиять на динамику передачи протона через два типа взаимодействия раствор—растворенное вещество: 1) взаимодействие посредством водородных связей, т.е. образование водородных комплексов с ограниченным числом молекул растворителя, и 2) взаимодействие, обусловленное поляризацией растворенного вещества растворителем.

Вода может вносить существенные изменения в ряд стабильности таутомеров таких полярных систем как азотистые основания, причем оба фактора влияния растворителя играют важную роль. Например, образование водородных комплексов с тремя молекулами воды значительно снижает барьер таутомеризации (кДж/моль на схеме 1 указан под стрелкой) дикето-формы 5-фторурацила в наиболее стабильную енольную форму [5].

С другой стороны, сочетанием методов *ab initio* и молекулярной динамики показано [4], что в водном растворе гуанина наиболее стабилен таутомер **2**, который в газовой фазе весьма неустойчив (см. схему 2).

* E-mail: ivanov_sp@anbr.ru

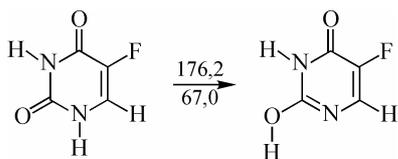


Схема 1

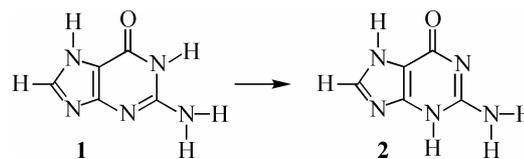


Схема 2

С точки зрения изучения таутомерии производных урацила представляет интерес известный иммуномодулятор 5-гидрокси-6-метилурацил (ОМУ) [25], имеющий в своей структуре гидроксильную группу в пятом положении пиримидинового кольца. Как показано ранее [3], данная группа образует водородную связь с карбонильным кислородом четвертого углеродного атома, что должно препятствовать таутомерным перегруппировкам этой карбонильной группы. Особый интерес представляет определение влияния гидратации на относительную стабильность таутомеров ОМУ, поскольку вода является натуральной средой для клеток живого организма.

В этой связи ряд устойчивости таутомеров ОМУ изучали в рамках четырех моделей (М1—М4).

М1. Таутомеры без растворителя (модель "газовой фазы").

М2. Таутомеры с учетом влияния воды как поляризованного континуума (модель "неспецифической сольватации", или континуальная модель).

М3. Комплексы таутомеров ОМУ с молекулами воды состава $1:n$ ($n = 1-4$) (модель "специфической сольватации" или дискретная модель).

М4. Обобщенная модель (М2 + М3).

МЕТОДИКА РАСЧЕТА

Расчеты исследуемых соединений проводили по программе PRIRODA 6 [26] в приближении PBE/3z [27]. Геометрические параметры всех соединений находили полной оптимизацией строения исследуемой частицы без ограничения по симметрии. Абсолютную энтальпию соединения вычисляли в виде суммы полной энергии, энергии нулевых колебаний (ZPE) и термической поправки на нагревание от 0 до 298 К. Для всех структур решена колебательная задача, при этом не обнаружены мнимые частоты, т.е. все найденные структуры представляют собой минимумы на поверхности потенциальной энергии системы.

Для учета неспецифической сольватации таутомеров ОМУ проводили единичные расчеты (Gaussian 98 [28], B3LYP/6-311+G(2d,p)) наиболее стабильных структур методом поляризованного континуума (COSMO) [29, 30], в рамках которого вода представляет собой поляризованную среду с диэлектрической константой $\epsilon = 78,39$.

Энтальпию комплекса в растворе находили как сумму энергии сольватации комплекса, найденной в рамках континуальной модели (ΔH_{solv}^0), и энтальпии комплекса, рассчитанной для дискретной модели:

$$H_{(p-p)}^0 = H_{(г.ф.)}^0 + \Delta H_{\text{solv}}^0.$$

Энергию водородных связей вычисляли по разности энтальпий комплекса, таутомера и воды ($-76,353176$ Хартри): $E_{\text{вс}} = H_{\text{комплекс}}^0 - H_{\text{таутомер}}^0 - n \cdot H_{\text{H}_2\text{O}}^0$, где n — число молекул воды.

Ошибку суперпозиции базисного набора (BSSE) рассчитывали методом противовесов [31] в приближении PBE1/6-311+G(2d,p), используемый базис тройного расщепления качественно аналогичен базисному набору 3z. Найдено, что в комплексах ОМУ с водой состава $1:n$, $n = 1-4$ абсолютная величина ошибки BSSE возрастает по мере добавления молекул воды. Однако даже в худшем случае она составляет не более 9 % от энергии водородных связей и практически не влияет на ряд стабильности и относительный вклад комплексов данного состава.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модель М1. В приближении B3LYP/6-31G(*d,p*) Е.С. Крячко и др. [8] показали, что урацил может существовать в виде одной дикето- (**a**) и 12 енольных форм, 5 из которых (**b—f**) получаются из дикето-таутомера в процессе внутримолекулярной передачи протона, а другие — его вращением в гидроксильной группе (см. схему 3).

Аналогичные таутомеры характерны для ОМУ, их число не увеличивается за счет вращения атома Н в гидроксильной группе при пятом атоме углерода, поскольку внутримолекулярная водородная связь $C^5OH...OC^4$ и $C^4OH...OC^5$ (1,93—2,25 Å) стабилизирует молекулу.

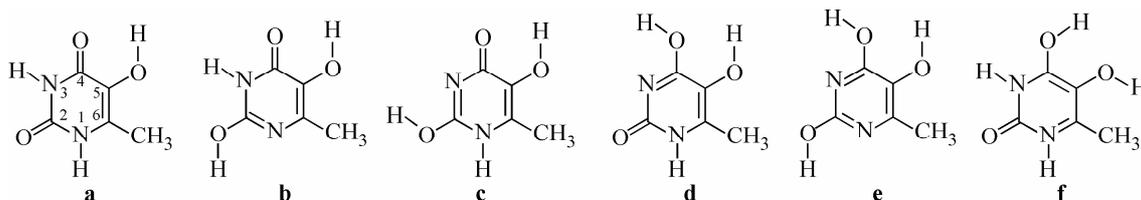


Схема 3

Из проведенных расчетов ротамеров **b—f** несложно выявить общую тенденцию для дигидроксильных структур: наиболее энергетически выгоден тот ротамер, в котором группа ОН способна взаимодействовать с неподеленной электронной парой соседнего атома азота в пиримидиновом кольце. Для таутомера **f** такое взаимодействие невозможно, поэтому группа C^4OH ориентирована к кислороду группы C^5OH . Связывание $OH...N$ оказывает решающее влияние и на строение тригидрокси-таутомера **e**, причем в образовании внутримолекулярных водородных связей участвуют оба атома азота. Ротамеры отличаются друг от друга по энергии на 18 кДж/моль и более. Таким образом, для таутомеров **a—f** определены наиболее стабильные конформеры, их равновесные геометрические параметры представлены на рис. 1.

Показано [3, 8—10], что в урациле и его производных пиримидиновое кольцо имеет плоское строение. При оптимизации геометрических параметров таутомеров ОМУ также обнаружено, что, за исключением CH -связей группы CH_3 и OH -связи группы C^5OH в таутомере **f**, все связи находятся в плоскости пиримидинового кольца. По сравнению с дикето-таутомером в енольных таутомерах, например в **e**, существенно удлиняются связи CO , акцептирующие протон (C^2O — на 0,132 Å, C^4O — на 0,125 Å), уменьшается угол N^1C^2O (с 123,7 до 117,3°) и увеличивается длина связи C^5C^6 на 0,035 Å.

В работе [3] в приближении MP4(SDQ)//MP2(fc)/6-31G(*d,p*) и методом изодесмических реакций выявлена связь между строением таутомеров ОМУ, распределением электронной плотности и рядом их устойчивости (табл. 1). Установленный нами ряд устойчивости таутомеров ОМУ качественно аналогичен данным [3]. Для енольных таутомеров дана избыточная энергия соединения относительно дикето-таутомера, наибольшую стабильность которого также показали многочисленные теоретические и экспериментальные исследования урацила и его производных [8, 9, 11, 32]. В отличие от урацила (**a, e, b, d, c, f**) [12] и 5-фторурацила (**a, b, e, d, c, f**) [5], в ряде ОМУ оба таутомера с енольной формой у второго углеродного атома пиримидинового кольца являются энергетически более выгодными. Данный факт можно объяснить наличием внутримолекулярной водородной связи между карбонильным кислородом ($C^4=O$) и гидроксильным водородом (C^5OH) в молекуле ОМУ. Это взаимодействие стабилизирует молекулу и препятствует енолизации по данной карбонильной связи.

Модель М2. В рамках континуальной модели гидратации ОМУ найдено, что по величине энергии сольватации таутомеры ОМУ делятся на две группы. Неспецифическое влияние воды интенсивнее проявляется на таутомерах **c, d** и **f** (71,4—2,8 кДж/моль), чем на **a, b** и **e** (54,5—57,2 кДж/моль). По сравнению с моделью **М1** влияние растворителя практически выравнивает

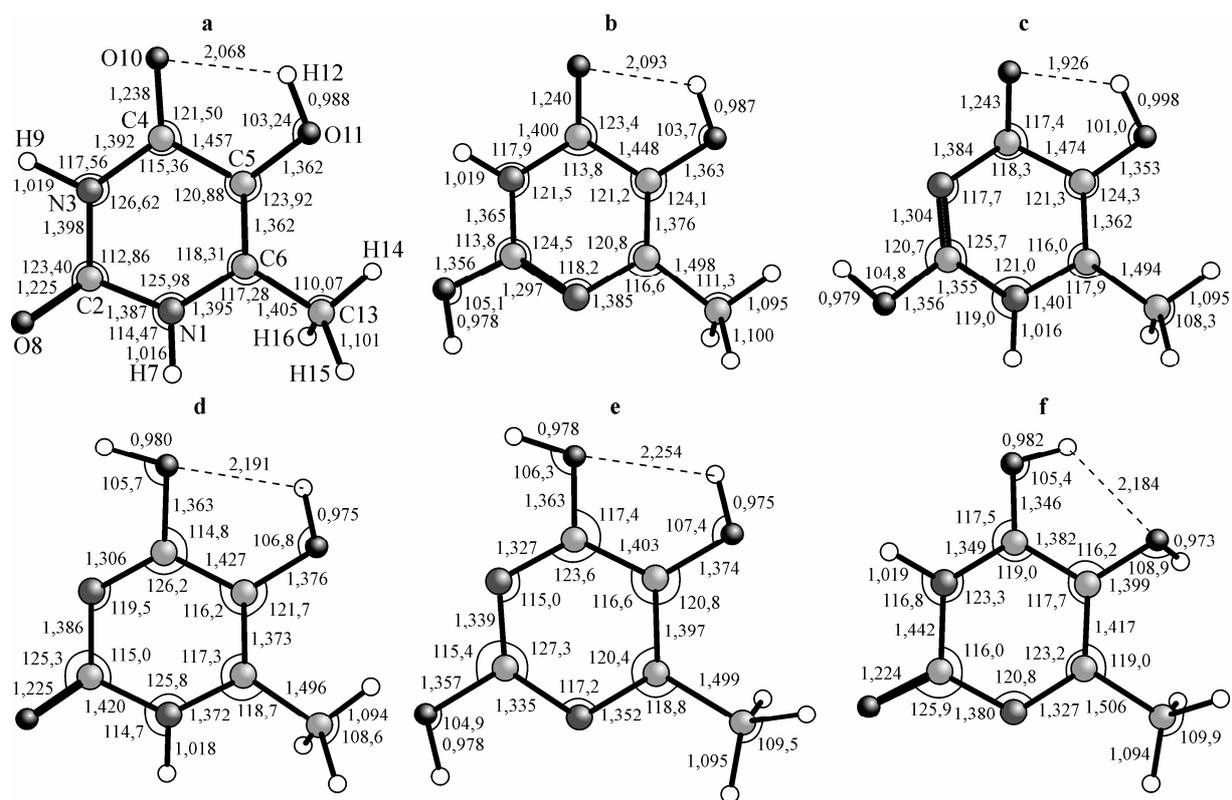


Рис. 1. Строение таутомеров ОМУ в приближении PBE/3z. Величины длин связей выражены в Å, валентных углов — в град.

энергии таутомеров **b**, **c** и **d**. Ряд устойчивости таутомеров ОМУ в рамках модели **M2** приведен в табл. 1.

Модель M3. Особый интерес с точки зрения биологической функции ОМУ представляет его комплексобразование с водой. В связи с этим важно учитывать влияние водородного связывания на стабилизацию таутомерных форм ОМУ. При помощи программы Molden [33] визуализирована карта электростатических потенциалов (рис. 2), где отражены благоприятные области связывания с водой (ОС), т.е. фрагменты ОМУ, по которым вероятно присоединение молекулы воды (см. схему 4).

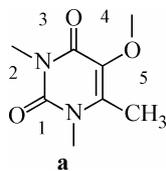


Схема 4

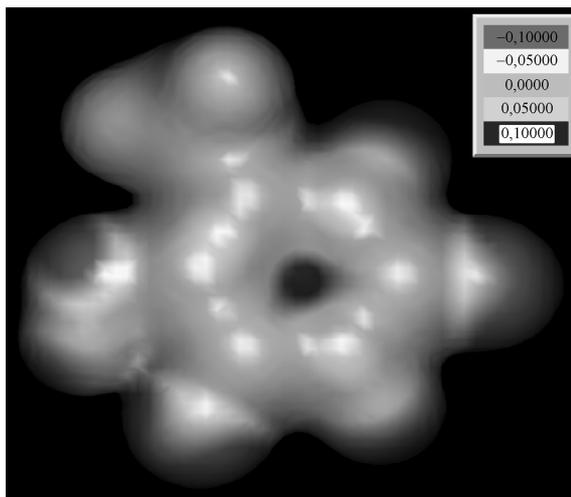
Т а б л и ц а 1

Относительные ряды устойчивости таутомеров ОМУ (ΔE , кДж/моль) в рамках используемых моделей сольватации

| Таутомер | M1 | M1 [3] | M2 | M3 * | M4 * | Таутомер | M1 | M1 [3] | M2 | M3 * | M4 * |
|----------|------|--------|------|------|------|----------|-------|--------|------|-------|------|
| a | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | d | 63,5 | 74,9 | 46,4 | 29,1 | 27,0 |
| b | 39,3 | 47,2 | 42,0 | 24,6 | 28,9 | e | 65,0 | 78,6 | 65,0 | 45,1 | 45,3 |
| c | 57,6 | 69,3 | 43,5 | 35,7 | 32,5 | f | 102,2 | 137,8 | 76,7 | 113,7 | 83,2 |

* Для ассоциатов ОМУ: вода состава 1:4.

Рис. 2. Визуализация карты электростатических потенциалов дикето-таутомера ОМУ



В аналогичных исследованиях для урацила и тимина [13] авторы изучали только первые три ОС, тогда как в работах [9, 10, 12, 14—16, 32] показано взаимодействие урацилов с водой в ОС 4. Гидратация в ОС 5 отмечена только для таутомеров **b** и **f** урацила [12].

В комплексах с ОМУ вода проявляет свойства как донора, так и акцептора протона в водородных связях следующих типов: $C=O \cdots H_w$, $N \cdots H_w$, $C-O \cdots H_w$, $OH \cdots O_w$, $NH \cdots O_w$, $CH \cdots O_w$ (подстрочным индексом обозначены атомы, принадлежащие молекуле воды). При этом образование незамкнутых структур менее вероятно, чем циклических. В последних вода является одновременно акцептором протона групп OH или NH и донором протона для атомов O или N . Кроме этого найден комплекс (так называемый "двойной донор"), в котором оба протона воды акцептированы атомами кислорода и азота, однако энергия связывания такого комплекса невысока.

Гидраты состава 1:1. Полной оптимизацией всех геометрических параметров было исследовано строение 30 комплексов ОМУ:вода состава 1:1. Для их обозначения использовали аббревиатуру, в которой цифрами указана ОС молекулы воды. Ряд комплексов не удалось локализовать, так как в процессе оптимизации их строения они трансформируются в более устойчивые (например, **c3** → **c2** или **e2** → **e3**).

При образовании циклических гидратов пиримидиновое кольцо остается планарным, при этом уменьшается та длина связи в пиримидиновом кольце, в ОС которой координируется молекула воды, а остальные связи, образующие шести- или семичленный гидратный цикл, несколько удлиняются. Например, в комплексе **a4** связь OH молекулы воды увеличивается до $0,997 \text{ \AA}$, в то время как свободная связь OH остается такой же, как и в изолированной молекуле ($0,971 \text{ \AA}$). Валентный угол NOH ($104,4^\circ$) увеличивается до $105,8^\circ$ (см. рис. 1 и 2). Остальные углы и длины связи изменяются незначительно. Подобные закономерности наблюдаются и для комплексов других составов. Небольшие изменения геометрических параметров при гидратации также характерны для урацила и цитозина [14, 17, 18]. В зависимости от ОС и строения таутомеров значения углов при водородных связях находятся в широком диапазоне ($106,0$ — $177,9^\circ$). Известно, что атомы, вовлеченные в водородную связь, стремятся к максимальному раскрытию угла [34]. Очевидно, что в таутомерах ОМУ, так же как для урацила и его производных [14], значения углов водородных связей отклоняются от максимального значения ввиду одновременного образования двух водородных связей.

Нами установлено, что энергетически выгодна та структура, где молекула воды выступает одновременно как донор и акцептор протона. На основе полученных результатов составлены ряды, в которых ассоциаты ОМУ—вода расположены по убыванию устойчивости (табл. 2), где в скобках указана доля комплекса в данном типе связывания ($> 10\%$). Для разных таутомеров более выгодными являются различные области связывания: ОС 1 (**a**, **b**), ОС 2 (**c** и **f**) и ОС 3 (**d** и **e**). Все комплексы дикето-таутомера устойчивы относительно других гидратов.

Интересно отметить, что ряд стабильности моногидратов дикето-таутомера ОМУ, составленный для различных областей связывания (**a1**, **a4**, **a2**, **a3**, **a5**), не совпадает с таковым для незамещенного урацила (**a1**, **a3**, **a2**, **a4**) [10, 12—15], в то время как ряды для енольных таутомеров урацила [12] и ОМУ аналогичны друг другу.

Во всех случаях ОС 5 наименее выгодна. Этот, в общем-то, очевидный факт свидетельствует о том, что взаимодействие $CH \cdots O_w$ слабее остальных водородных связей. Возможность

Относительные ряды устойчивости комплексов ОМУ—вода различного состава

| Дискретная модель М3 | Обобщенная модель М4 |
|---|--|
| a1 (68 %), a4 (22 %), a2 , a3 , a5 | a4 (93 %), a1 , a2 , a3 |
| a11 (92 %), a22 , a33 , a14 , a13 , a12 , a24 , a44 , a34 , a45 | a11 (45 %), a22 (28 %), a33 (24 %), a44 , a24 , a14 , a34 , a13 , a12 |
| a114 (66 %), a113 (15 %), a223 , a133 , a112 , a122 , a224 , a124 , a334 , a134 | a114 (49 %), a223 (33 %), a224 (12 %), a334 , a133 , a113 |
| a1133 (88 %), a1122 , a1223 , a1134 | a1133 (81 %), a2334 , a1122 |
| b1 (97 %), b3 , b4 , b2 , b5 | b4 (53 %), b1 (45 %), b3 |
| b11 (95 %), b14 , b33 , b13 | b11 (97 %), b33 , b14 |
| b114 (51 %), b113 (24 %), b133 (24 %) | b114 (97 %), b113 |
| b1133 (99 %) | b1133 (98 %), b1134 |
| c2 (99,9 %), c4 , c1 , c5 | c2 (70 %), c4 (30 %) |
| c22 (99,8 %) | c22 (99,7 %) |
| c223 (99 %) | c223 (59 %), c122 (41 %) |
| c2234 (72 %), c1223 (27 %) | c2234 (99,3 %) |
| d3 (99 %), d1 , d4 , d2 , d5 | d3 (95 %), d1 |
| d33 (96 %), d23 | d33 (99 %) |
| d233 (90 %), d133 , d113 | d233 (99 %) |
| d1133 (100 %) | d1133 (100 %) |
| e3 (97 %), e1 , e4 , e5 | e3 (57 %), e1 (42 %), e4 |
| e33 (99,7 %) | e33 (78 %), e11 (22 %) |
| e133 (94 %), e113 | e133 (78 %), e113 (22 %) |
| e1133 (99,2 %) | e1133 (100 %) |
| f2 (96 %), f4 , f5 , f1 | f4 (82 %), f2 (14 %), f5 |
| f22 (99 %), f24 | f22 (98 %), f24 |
| f224 (97 %), f122 | f224 (99,2 %) |
| f1224 (86 %), f2334 (13 %) | f1224 (58 %), f2334 (39 %), f1122 |

такого связывания детально исследовали в течение нескольких лет. Было доказано наличие водородной связи СН...О в биологических структурах [35—37]. Как экспериментально [38, 39], так и методом молекулярной динамики показана возможность образования связи СН...O_W между нуклеиновыми основаниями и водой. Эта связь (2,2—2,6 Å) длиннее обычной водородной связи, в то время как угол СН...O_W сопоставим с углом при обычной водородной связи [40]. В работе [19] анализ электронной плотности методом AIM показал наличие вышеупомянутой связи в гидратах урацила и тимина. По данным [9] между тимином и водой в ОС 4 существуют две связи СН...O_W. Судя по длине связи СН...O_W и смещению частоты валентных колебаний связи СН в комплексах таутомеров ОМУ и воды (**a** (2,38 Å, 27 см⁻¹), **b** (2,57 Å, 13 см⁻¹), **c** (2,37 Å, 30 см⁻¹), **d** (2,41 Å, 60 см⁻¹), **e** (2,57 Å, 62 см⁻¹), **f** (3,09 Å, -5 см⁻¹)), о ее образовании можно говорить в комплексах с ОС 5 всех таутомеров, кроме **f**.

Гидраты состава 1:2. Следующим этапом построения гидратной оболочки ОМУ было моделирование его комплексов с водой состава 1:2. Чтобы проследить взаимное влияние обеих молекул воды, изучено большинство из возможных дигидратов по всем ОС, кроме 5. Действительно, согласно [12] комплексообразование тимина и урацила (а также ОМУ, см. выше) в ОС 5 энергетически наименее благоприятно. Тем не менее, нами рассмотрены комплексы вида **x45** (**x = a—f**), в которых возможно стабилизирующее влияние связывания в граничной области ОС 4.

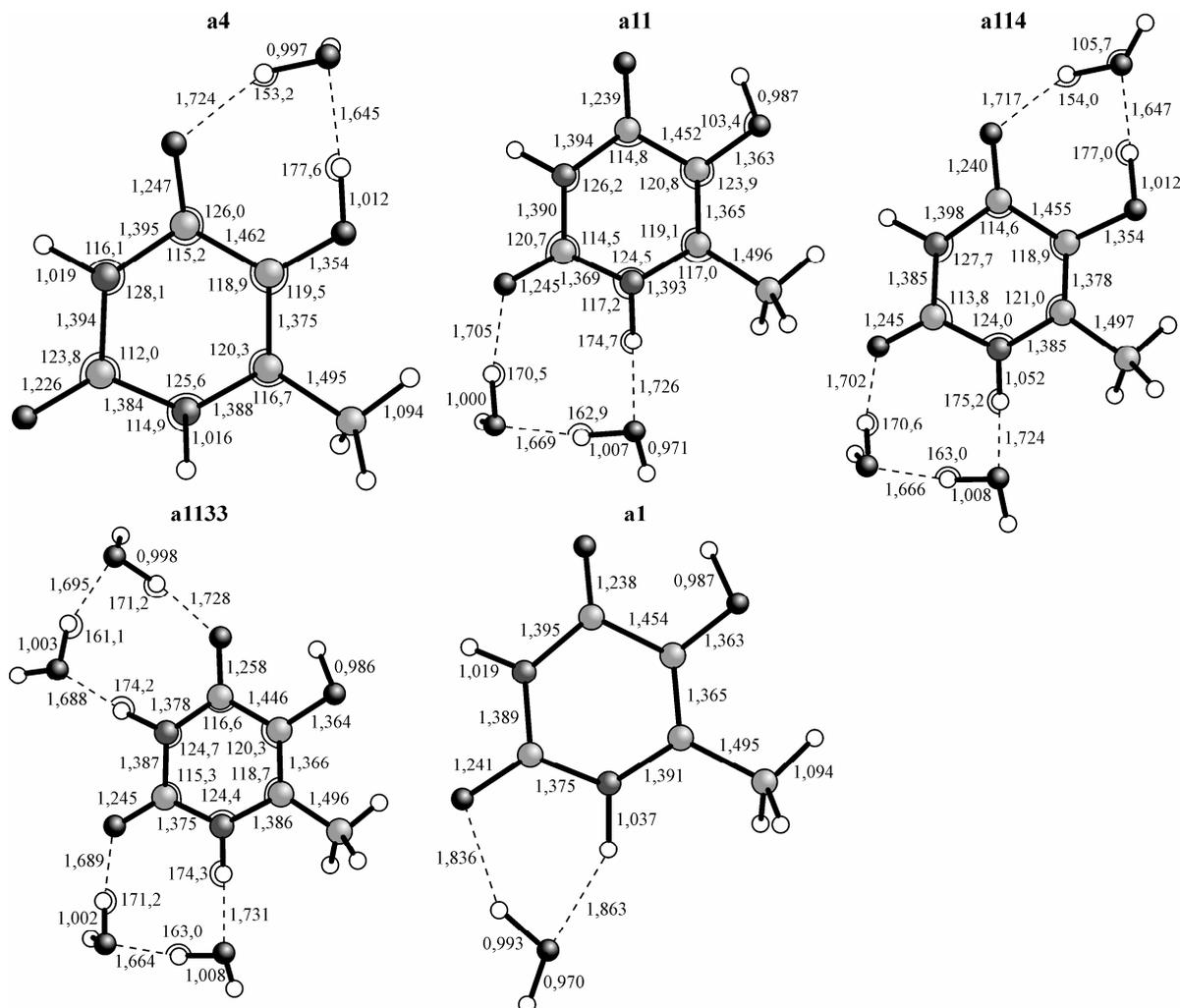


Рис. 3. Структура наиболее устойчивых комплексов ОМУ с водой различного состава в приближении PBE/3z.

Величины длин связей выражены в Å, валентных углов — в град.

Характерной особенностью строения дигидратов таутомеров ОМУ является присоединение обеих молекул воды в виде димера $(\text{H}_2\text{O})_2$ в одной ОС, что также отмечалось для тимина [12] и урацила [10, 12, 16]. Сильное взаимное связывание молекул воды в некоторых случаях приводило к переходу в процессе оптимизации из первоначально заданного строения комплекса со смежными ОС к более устойчивому гомодимерному ассоциату (например, **a23** → **a22** или **e23** → **e33**). Движущей силой процесса является, по-видимому, образование более линейных и коротких водородных связей по сравнению с комплексами состава 1:1 (рис. 3, **a11** и **a1**).

Из дигидратов стабильнее тот ассоциат, в котором $(\text{H}_2\text{O})_2$ ориентируется по установленной выше для моногидратов предпочтительной ОС: **a11**, **b11**, **c22**, **d33**, **e33** и **f22**. Отметим, что для урацила и тимина такая закономерность наблюдается не всегда (**a**, **b**, **f** и **a**, **c**, **e** соответственно) [12].

Гидраты состава 1:3. Для всех таутомеров ОМУ комплексы **x44** и **x45** располагаются в конце ряда устойчивости (см. табл. 2). В связи с этим для тригидратов структуры с координацией воды в ОС 5, а также вида **x44** не рассматривали. В ассоциатах ОМУ с водой состава 1:2 различная взаимная *син*- или *анти*-ориентация атомов Н воды, не связанных с ОМУ, относительно плоскости пиримидинового кольца практически не влияет на энергию комплексообразования.

зования. В работе [10] на примере тригидратов урацила также отмечена незначительная разность в энергиях конформеров. Поэтому в комплексах ОМУ с водой состава 1:3 и 1:4 вращение свободных атомов водорода вокруг ОН-связи не учитывали.

С учетом выявленных ограничений по характеру связывания воды с ОМУ для каждого таутомера сгенерированы по 12 различных комплексов состава 1:3. Из них 8 образованы добавлением молекулы воды к структурам с димером (H₂O)₂, а в остальных молекулы воды расположены по одной на различных ОС. В работе [16] показано, что присоединение на одну ОС урацила тримера воды энергетически выгоднее, но при этом третья молекула воды непосредственно не связана с пиримидиновым основанием и находится вне плоскости кольца, что фактически моделирует дальнейшее окружение урацила молекулами растворителя. Мы такие комплексы не рассматривали, поскольку целью нашей работы является изучение первичной гидратной оболочки ОМУ.

Оптимизацией строения тригидратов дикето-таутомера ОМУ получены 11 комплексов (**a223** и **a233** в процессе оптимизации строения сходятся к одной и той же структуре), из которых наиболее устойчивым является **a114** (для урацила — **a113** [16]). В енольных таутомерах, как и ожидалось, наиболее выгодны ассоциаты, образованные добавлением третьей молекулы воды к самым стабильным комплексам состава 1:2 (см. табл. 2).

Гидраты состава 1:4. Продолжая наращивать первичную гидратную оболочку ОМУ, можно предположить ряд структур состава 1:4. Однако нет необходимости рассматривать все способы координации молекул воды, поскольку на примере ди- и тригидратов ОМУ для каждого таутомера выявлены заведомо невыгодные ассоциаты. Кроме того, оптимизация строения тетрагидратов существенно уменьшила число предполагаемых комплексов, например, **x1234** трансформируются в **x1224** или **x1334**, а тетрагидраты **x1223** и **x1233**, **x2234** и **x2334** сходятся к одной структуре.

И в рассматриваемом случае комплексы таутомера **a** устойчивее комплексов енольных таутомеров. Подобно ассоциатам состава 1:3, фрагменты наиболее стабильных комплексов состава 1:2 повторяются, например в **a1133**, **b1133**, **c2234**, **d1133**, **e1133**, **f1224**.

При дальнейшем увеличении числа молекул воды последние сильно отклоняются от плоскости пиримидинового кольца и теряют связь с ОМУ. Поэтому мы ограничили моделирование первичной гидратной оболочки ОМУ комплексами с четырьмя молекулами воды. Интересно отметить в этой связи, что авторы [41] методом гетероядерной ЯМР спектроскопии, основанном на эффекте Оверхаузера, обнаружили три ОС, на основании чего предположили, что первичная сольватная оболочка урацила включает три молекулы воды. Однако в [21] отмечается, что использованный в [41] подход не указывает количество молекул воды на каждой ОС. Действительно, наши результаты и экспериментальные данные [10, 12, 19] свидетельствуют об энергетической выгоде связывания димера воды по одной ОС. В работе [10] сделан вывод, что первая сольватная оболочка урацила состоит из семи молекул воды, а последующие молекулы воды либо расположены вне пиримидинового кольца, либо принадлежат вторичной сольватной оболочке.

Таким образом, детальное изучение строения и энергий комплексов ОМУ:H₂O состава 1:*n* (*n* = 1—4) показало, что в рамках дискретной модели все комплексы дикето-таутомера устойчивы относительно комплексов других таутомеров (рис. 4).

Модель М4. Учет неспецифической сольватации проводили для большинства ассоциатов каждого таутомера, поскольку при этом существенно меняются заселенности различных комплексов ОМУ с водой по сравнению с моделью **М2**. Например, показательная дополнительная стабилизация комплекса **c4** на 16,7 кДж/моль, после чего относительное содержание **c2** уменьшилось до 70 % (см. табл. 2). Сильное влияние среды изменяет ряды относительной стабильности комплексов как для данного таутомера, так и для всех таутомеров. Так, наиболее прочное водородное связывание в комплексах состава 1:1 каждого таутомера проявляется в структурах **a1**, **b1**, **c2**, **d3**, **e3** и **f2**. С учетом неспецифического влияния H₂O ряд устойчивости изменяется: **a4**, **b4**, **c2**, **d3**, **e3** и **f4**.

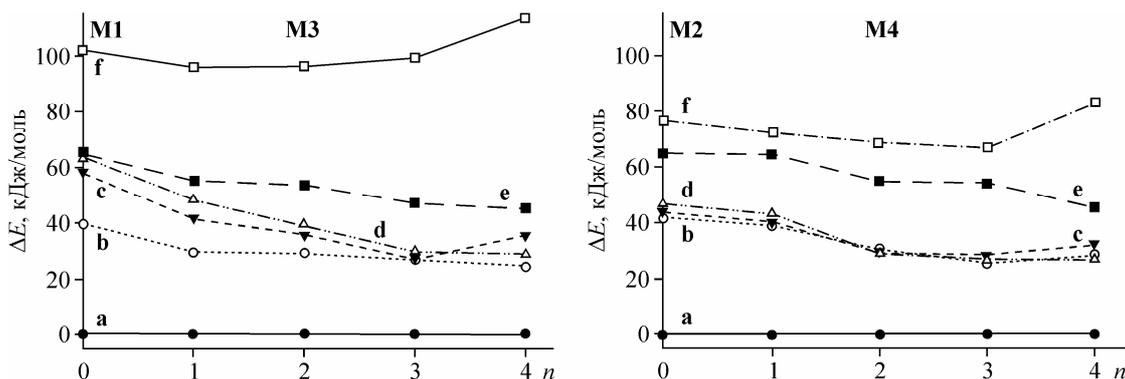


Рис. 4. Энергии наиболее стабильных комплексов таутомеров ОМУ с водой состава 1:*n* относительно энергий комплексов дикето-таутомера ОМУ, найденные в рамках дискретной (М3) и обобщенной (М4) моделей сольватации

Явное доминирование одного комплекса в растворе для таутомеров **d** и **b** начинается с одной и двух молекул воды соответственно. Интересно отметить, что в тетрагидратах заселенность самого устойчивого комплекса достигает почти 100 % для таутомеров **a—e**. Среди комплексов изученных составов наиболее устойчивы **a4(a1)**, **a11**, **a114** и **a1133** (см. рис. 3 и табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Комплексный учет влияния растворителя (воды) на относительную устойчивость таутомерных форм ОМУ свидетельствует о значительном изменении энергий таутомеров в растворе по сравнению с газовой фазой (модель М1). Обобщение результатов расчета энергетических характеристик таутомеров **a—f** иллюстрируется рис. 4, на котором приведены энергии наиболее стабильных комплексов различного состава для каждого таутомера ОМУ относительно энергий соответствующих ассоциатов дикето-таутомера с водой. На рис. 4 показано изменение относительной энергии таутомеров ОМУ в рамках дискретной М3 и обобщенной модели М4 сольватации. Видно, что для большинства таутомеров относительная энергия стремится к некоторому пределу по мере увеличения числа молекул воды в координационной сфере ОМУ. Наиболее значительное изменение энергии наблюдается при присоединении к таутомерам первых двух молекул воды, т.е. гидраты состава 1:2 можно рассматривать как простейшую модель первичного сольватного окружения, позволяющую качественно верно охарактеризовать ряд устойчивости таутомеров ОМУ. При большем содержании воды в ассоциате относительные энергии наиболее стабильных енольных таутомеров (**b—d**) изменяются незначительно.

Влияние растворителя приводит к уменьшению разницы энергий (до ~25 кДж/моль) между дикето-таутомером **a** и менее стабильными формами ОМУ. В частности, сольватация таутомера **d** более чем на 30 кДж/моль эффективнее сольватации **a**. Неудивительно значительное изменение ряда устойчивости таутомеров оксиметилурацила по сравнению с газовой фазой (см. табл. 1). Таутомеры **b**, **c** и **d** в рамках модели М4 имеют практически одинаковую энергию, т.е. их содержание в водном растворе должно быть сопоставимо.

На основании результатов работы можно заключить, что гидратацию ОМУ нельзя сводить к рассмотрению только модели взаимодействия молекул ОМУ и нескольких молекул воды, ассоциированных водородными связями, которые, в свою очередь, изолированы от остального окружения. Такой подход позволяет определить наиболее активные центры сольватации, но не дает возможности проанализировать особенности общего влияния водной среды как растворителя. При изучении влияния гидратации на ряд устойчивости таутомеров важно учитывать как взаимодействие посредством водородных связей, так и взаимодействие, обусловленное поляризацией растворенного вещества растворителем. В подтверждение данного вывода можно привести результаты работ [6, 7], в которых хорошее согласие с экспериментом (спектры ^{15}N ЯМР

Энергии водородных связей (кДж/моль) в комплексах ОМУ—вода различного состава

| Дискретная модель М3 | | | | | | Обобщенная модель М4 | | | | | | | | | |
|----------------------|-------|------------|--------|-------------|--------|----------------------|--------|-----------|-------|------------|--------|-------------|--------|--------------|--------|
| a1 | -43,9 | a11 | -95,5 | a114 | -137,3 | a1133 | -183,1 | a4 | -41,0 | a11 | -86,9 | a114 | -127,4 | a1133 | -171,4 |
| b1 | -53,6 | b11 | -106,0 | b114 | -148,9 | b1133 | -197,8 | b4 | -43,6 | b11 | -97,9 | b114 | -143,8 | b1133 | -184,6 |
| c2 | -60,2 | c22 | -117,4 | c223 | -167,9 | c2234 | -205,0 | c2 | -44,1 | c22 | -101,2 | c223 | -142,7 | c2234 | -182,5 |
| d3 | -59,8 | d33 | -120,1 | d233 | -171,7 | d1133 | -217,8 | d3 | -44,4 | d33 | -104,6 | d233 | -146,9 | d1133 | -190,9 |
| e3 | -53,8 | e33 | -107,1 | e133 | -155,0 | e1133 | -203,0 | e3 | -41,8 | e33 | -97,1 | e133 | -138,6 | e1133 | -191,2 |
| f2 | -50,0 | f22 | -101,2 | f224 | -140,1 | f1224 | -171,6 | f4 | -45,1 | f22 | -94,7 | f224 | -137,3 | f1224 | -165,0 |

таутомеров аденина в диметилсульфоксиде [7] наблюдается только при расчете комплексов таутомеров аденина с водой [6] (авторы отмечают сходное влияние воды и ДМСО на таутомерное равновесие в аденине) и диметилсульфоксидом [7] с учетом влияния растворителя в рамках континуальной модели.

Следует отметить, что комплексообразование не самых устойчивых таутомеров оксиметилурацила (особенно **d**) с водой дает больший выигрыш в энергии, чем комплексообразование дикето-таутомера (табл. 3). Значения энергий водородного связывания лежат в широком диапазоне, например $-13 \div -60$ кДж/моль для комплексов ОМУ с водой состава 1:1. Несмотря на то что дикето-форма гидратируется хуже, чем енольные формы, дестабилизация последних в газовой фазе намного сильнее.

Таким образом, по результатам расчетов дикето-таутомер ОМУ является наиболее стабильной формой в водном растворе. По сравнению с рядом устойчивости в газовой фазе для гидратированных молекул наблюдается существенное уменьшение разницы энергий между дикето- и енольными таутомерами 5-гидрокси-6-метилурацила.

Работа выполнена при финансовой поддержке аналитической ведомственной целевой программы АВЦП Минобрнауки РФ "Развитие научного потенциала высшей школы (2006—2008 годы)", проект РНП 2.2.1.1.6332.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watson J.D., Crick F.H.C. // Nature. – 1953. – **171**, N 4356. – P. 737 – 738.
2. Watson J.D., Crick F.H.C. // Ibid. – N 4361. – P. 964 – 966.
3. Иванов С.П., Хурсан С.Л. // Журн. физ. химии. – 2004. – **78**, № 6. – С. 1283 – 1288.
4. Hanus M., Ryjacek F., Kabelac M. et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 2003. – **125**, N 25. – P. 7678 – 7688.
5. Markova N., Enchev V., Timcheva I. // J. Phys. Chem. A. – 2005. – **109**, N 9. – P. 1981 – 1988.
6. Hanus M., Kabelac M., Rejnek J. et al. // J. Phys. Chem. B. – 2004. – **108**, N 6. – P. 2087 – 2097.
7. Laxer A., Major D.T., Gottlieb H.E. et al. // J. Org. Chem. – 2001. – **66**. – P. 5463.
8. Kryachko E.S., Nguyen M.T., Zeegers-Huyskens T. // J. Phys. Chem. A. – 2001. – **105**, N 8. – P. 1288 – 1295.
9. van Mourik T., Benoit D.M., Price S.L. et al. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2000. – **2**. – P. 1281 – 1290.
10. Gageot M., Ghomi M. // J. Phys. Chem. B. – 2001. – **105**, N 21. – P. 5007 – 5017.
11. Hu X., Li H., Liang W., Han S. // Ibid. – 2005. – **109**, N 12. – P. 5935 – 5944.
12. Rejnek J., Hanus M., Kabelac M. et al. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2005. – **7**. – P. 2006 – 2017.
13. Nguyen M.T., Chandra A.T., Zeegers-Huyskens T. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. – 1998. – **94**, N 9. – P. 1277 – 1280.
14. van Mourik T., Price S.L., Clary D.C. // J. Phys. Chem. A. – 1999. – **103**, N 11. – P. 1611 – 1618.
15. Dolgouitcheva O., Zakrzewski V.G., Ortiz J.V. // Ibid. – N 39. – P. 7912 – 7917.
16. van Mourik T. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2001. – **3**. – P. 2886 – 2892.
17. Broo A., Holmen A. // J. Phys. Chem. A. – 1997. – **101**, N 13. – P. 2478 – 2488.
18. Paglieri L., Corongiu G., Estrin D.A. // Int. J. Quant. Chem. – 1995. – **56**. – P. 615.
19. Shishkin O.V., Gorb L., Leszczynski J. // Int. J. Mol. Sci. – 2000. – **1**. – P. 17 – 27.
20. Smets J., Smith D.M., Elkadi Y. et al. // J. Phys. Chem. A. – 1997. – **101**, N 48. – P. 9152 – 9156.
21. Gadre S.R., Babu K., Rendell A.P. // Ibid. – 2000. – **104**, N 39. – P. 8976 – 8982.

22. *Kryachko E.S., Nguyen M.T., Zeegers-Huyskens T.* // *Ibid.* – 2001. – **105**, N 10. – P. 1934 – 1943.
23. *Hu X., Li H., Liang W., Han S.* // *J. Phys. Chem. B.* – 2004. – **108**, N 34. – P. 12999 – 13007.
24. *Choi M.Y., Miller R.E.* // *J. Phys. Chem. A.* – 2007. – **111**, N 13. – P. 2475 – 2479.
25. *Мышкин В.А.* // Тез. докл. конф. "Проблемы создания новых лекарственных средств". – Уфа, 2003. – С. 13 – 14.
26. *Laikov D.N.* // *Chem. Phys. Lett.* – 1997. – **281**. – P. 51.
27. *Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M.* // *Phys. Rev. Lett.* – 1996. – **11**. – P. 865.
28. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al.* Gaussian 98. Revision A.7. Gaussian Inc, Pittsburgh PA, 1998.
29. *Barone V., Cossi M.* // *J. Phys. Chem. A.* – 1998. – **102**, N 11. – P. 1995 – 2001.
30. *Miertus S., Scrocco E., Tomasi J.* // *Chem. Phys.* – 1981. – **55**. – P. 117 – 129.
31. *Boys S.F., Bernardi F.* // *Mol. Phys.* – 1970. – **19**. – P. 533.
32. *Choi M.Y., Miller R.E.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2005. – **7**. – P. 3565 – 3573.
33. *Schaftenaar G.* MOLDEN 3.4. CAOS/CAMM Center. – The Netherlands, 1998.
34. *Pimentel G.C., McClellan A.L.* The Hydrogen Bond. – San Francisco: Freeman, 1960.
35. *Desiraju G.R.* // *Acc. Chem. Res.* – 1996. – **29**. – P. 441.
36. *Wahl M.C., Sundaralingham M.* *Trends.* // *Biochem. Sci.* – 1997. – **22**. – P. 97.
37. *Auffinger P., Westhof E.* // *J. Mol. Biol.* – 1997. – **274**. – P. 54 – 63.
38. *Steiner T., Saenger W.* // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1993. – **115**. – P. 4540 – 4547.
39. *Steiner T.* // *Acta Crystallog. Sect. D.* – 1995. – **51**. – P. 93 – 97.
40. *Auffinger P., Louise-May S., Westhof E.* // *Faraday Discuss.* – 1996. – **103**. – P. 151.
41. *Chahinian M., Seba H.B., Ancian B.* // *Chem. Phys. Lett.* – 1998. – **285**. – P. 337.