

# Некоторые новые представления о механизме таутомерных превращений

Дж.А.Кереселидзе, Т.Ш.Заркуа, Т.Дж.Кикалишвили, Э.Дж.Чургулия, М.С.Макаридзе

Тбилисский государственный университет им. И.Джавახишвили, Химический факультет  
380028 Тбилиси, пр. И. Чавчавадзе, 1, Грузия, факс (9953) 222–1103

Систематизированы литературные данные, касающиеся прототропной таутомерии некоторых карбонильных и азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений. Рассмотрены механизмы внутримолекулярного и межмолекулярного переноса протона при таутомерном превращении. На основании результатов расчетов с использованием полуэмпирических и неэмпирических квантовохимических методов предпочтение отдается межмолекулярному коллективному (димерному, тримерному, тетрамерному или олигомерному) механизму. Предложен новый подход для описания влияния растворителей на прототропное таутомерное равновесие. Библиография — 107 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	1120
II. Кето-енольная таутомерия	1121
III. Имин-енаминная таутомерия	1124
IV. Таутомерия в диазолах	1125
V. Таутомерия в пиридинах	1126
VI. Таутомерия в нуклеиновых основаниях	1128
VII. Заключение	1130

## I. Введение

Природа и сущность прототропной таутомерии изучаются со времени ее открытия. Исследования, продолжающиеся более ста лет, привели к общему выводу, что многие процессы, свойственные химическим реакциям, включают таутомерное превращение, поэтому оно является удобной моделью для изучения механизма реакции. В этой связи уместно привести удачное высказывание В.М.Билоброва<sup>1</sup> о том, что таутомерные превращения молекул являются одной из причин поразительного разнообразия мира химических реакций.

Известно, что в кето-енольном равновесии в основном доминирует более полярная кетонная форма и что подвижный атом водорода перемещается в виде иона. Однако,

например, для ацетилацетона и бензоилацетона равновесие почти нацело смещено в сторону енольной формы. До сих пор неясно, является ли это исключением из общей закономерности для кето-енольного таутомерного равновесия или такая закономерность не существует вообще. При обсуждении этой проблемы можно исходить из того, что искать общую закономерность необязательно. Нужно только надежно и однозначно установить характер конкретного процесса хроматографическими и спектральными методами, а также с помощью квантово-химических расчетов. Для количественного описания таутомерного равновесия успешно используют, например, интенсивности полос поглощения валентных колебаний карбонильных ( $\nu_{CO}$ ) и гидроксильных ( $\nu_{OH}$ ) групп в ИК-спектрах,<sup>2</sup> а также химические сдвиги протонов и ядер углерода соответствующих функциональных групп в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  (см.<sup>3</sup>). Среди теоретических методов надо отметить широкое применение полуэмпирических<sup>4,5</sup> и *ab initio*<sup>6</sup> квантово-химических методов, с помощью которых вычисляют энергетические, электронные и структурные характеристики отдельных таутомерных форм, а также значения констант таутомерного равновесия ( $K_T$ ). Следует отметить, что условием количественного описания таутомерного равновесия является существование двух достаточно глубоких минимумов на кривой зависимости энергии переноса протона от координаты реакции.

Изучению таутомерных процессов посвящены обзоры<sup>7–10</sup> а также более поздние обстоятельные исследования, которые цитируются ниже.

Целью настоящего обзора является обсуждение новых представлений в теории прототропной таутомерии, в частности, межмолекулярного механизма переноса протона, а также нового подхода к определению константы таутомер-

Дж.А.Кереселидзе. Доктор химических наук, профессор кафедры физической химии ТГУ. Телефон: (9953)296–3229, e-mail: kjumber@hotmail.com

Т.Ш.Заркуа. Кандидат химических наук, научный сотрудник Сухумского филиала ТГУ. Телефон: (9953)276–1264

Т.Дж.Кикалишвили. Аспирант кафедры физической химии ТГУ. Телефон: (9953)375–9950.

Э.Дж.Чургулия. Аспирант той же кафедры. Телефон: (9953)275–9950.

М.С.Макаридзе. Аспирант той же кафедры. Телефон: (9953)252–3744.

Область научных интересов авторов: применение методов квантовой химии и спектроскопии для изучения электронного строения и молекулярных перегруппировок органических соединений.

Дата поступления 22 апреля 2002 г.

ного равновесия и количественному описанию влияния растворителя на равновесие. В отдельных главах обсуждаются результаты расчетов прототропных таутомерных равновесий квантово-химическими и спектральными методами.

## II. Кето-енольная таутомерия

Наиболее изученным типом прототропной перегруппировки является кето-енольная таутомерия. Отдельные таутомерные формы легко обнаруживаются различными методами, поэтому измерение константы равновесия для этого процесса не представляет сложности. Благодаря высокому сродству карбонильного атома кислорода к протону кето-енольное таутомерное превращение наблюдается во многих объектах. Оценка константы таутомерного равновесия различных  $\beta$ -дикарбонильных соединений была сделана еще в начале XX века Мейером<sup>11</sup> с помощью бромометрического титрования. Эти результаты до сих пор не утратили научной ценности. Полученные Мейером значения  $K_T$  коррелируют с величинами полярности растворителя, которые были определены на много десятилетий позднее спектроскопическими методами.

В современных работах, как и ранее, при изучении кето-енольного равновесия подтверждается представление о том, что кетонная форма термодинамически более устойчива, чем енольная. Об этом свидетельствуют, например, расчеты относительной стабильности кето- и енольной формы и энергетических барьеров енолизации кетонов  $\text{MeCOR}$  ( $R = \text{Me, H, F, CN}$ ).<sup>12</sup>

С целью изучения влияния заместителей на кето-енольную таутомерию были выполнены расчеты *ab initio* координат реакций и энергий активации енолизации для альдегидов  $\text{XCH}_2\text{CHO}$  ( $X = \text{H, BH}_2, \text{NH}_2, \text{OH, F, CN, NC, Cl}$ ). Результаты расчетов разных уровней показывают, что в исследованных соединениях кето-формы термодинамически более устойчивы, чем енольные.<sup>13</sup>

С помощью расчетов *ab initio* изучено таутомерное превращение этантиол-тиоацетальдегид и показано, что этантиол в газовой фазе на  $2.6 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$  менее стабилен, чем тиоацетальдегид.<sup>14</sup>

На положение кето-енольного равновесия среди прочих факторов влияет полярность растворителя. Так, на основании молекулярного моделирования фотоиндуцированного перехода возбужденной енольной таутомерной формы 7-гидрокси-8-морфолинометилхинолина в кето-форму было показано, что в циклогексане внутримолекулярная водородная связь между протонированным морфолиновым атомом азота и депротонированной гидроксильной группой затрудняет перенос протона. В то же время в 1,4-диоксане образуется межмолекулярная водородная связь, и морфолиновый атом азота является переносчиком протона.<sup>15</sup>

В работе<sup>16</sup> было изучено таутомерное равновесие в метиловых эфирах пара-замещенных бензоилуксусных кислот методом ЯМР  $^1\text{H}$  и найдены зависимости констант равновесия  $K_T$  от растворителя и природы заместителя.

Измерены термы третьего порядка для согласованного кислотно-основного катализа реакции енолизации простых альдегидов и кетонов в замещенных уксусных кислотах и сделан вывод о том, что в случае альдегидов этот процесс происходит при катализе основаниями. Наличие изотопного эффекта растворителя в реакции енолизации при согласованном кислотно-основном катализе показывает, что переходное состояние с переносом протона к карбонильной группе осуществляется легче, чем в случае кетонов.<sup>17</sup>

До недавнего времени в качестве основного параметра, описывающего влияние природы растворителя на таутомерное равновесие, использовали диэлектрическую проницаемость среды.<sup>18–20</sup> Однако Преждо с соавт.<sup>21</sup> совершенно

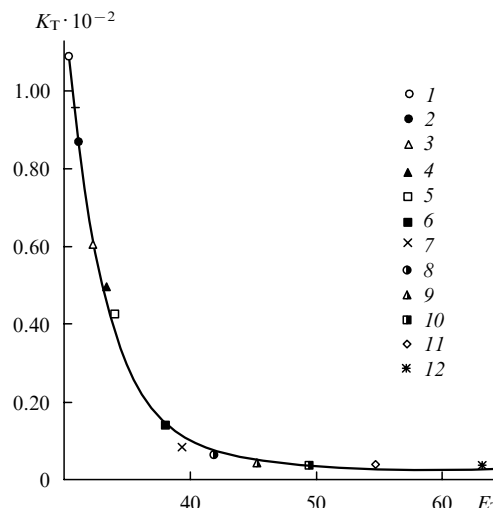


Рис. 1. Зависимость константы таутомерного равновесия  $K_T$  ацетоуксусного эфира от параметра полярности растворителя  $E_T$ .

1 — cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 2 — n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, 3 — CCl<sub>4</sub>, 4 — CS<sub>2</sub>, 5 — Et<sub>2</sub>O, 6 — MeCO<sub>2</sub>Et, 7 — CHCl<sub>3</sub>, 8 — Me<sub>2</sub>CO, 9 — MeCN, 10 — ацетоуксусный эфир (I), 11 — MeOH, 12 — H<sub>2</sub>O.<sup>21</sup>

справедливо отмечает, что диэлектрическую проницаемость растворителя нельзя считать универсальной характеристикой взаимодействия молекул со средой. Для более полной оценки полярности растворителя следует также учитывать дипольный момент, поляризуемость, молярный объем и специфические и неспецифические взаимодействия.<sup>22,23</sup>

В 1963 г. Димротом с соавт.<sup>23</sup> для органических растворителей были введены эмпирические параметры полярности ( $E_T$ ). Эти параметры оценивают на основании энергии электронного перехода, который отвечает длинноволновой полосе поглощения в УФ- и видимых спектрах *N*-феноксипиримидиниевых красителей, обладающих отрицательным сольватохромным эффектом.

В работе<sup>21</sup> для ацетоуксусного эфира приведена таблица экспериментальных значений  $K_T$ , полученных в различных растворителях спектральными, кинетическими, рефрактометрическими и бромометрическими методами. Зависимость значений  $K_T$  от  $E_T$  имеет гиперболический характер для 12 растворителей (в том числе для ацетоуксусного эфира (I)) (рис. 1). Аналогичные качественные и количественные закономерности были найдены для ацетоуксусного эфира (I) и ацетилацетона (2) с использованием методов титриметрии, жидкостной хроматографии и спектроскопии ЯМР.<sup>3,24</sup>

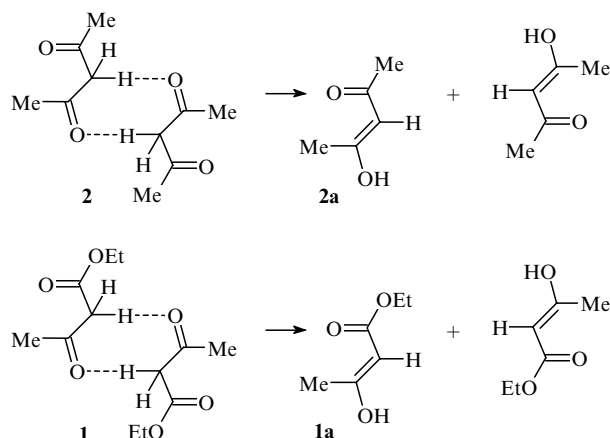


Полученные кривые также указывают на обратно пропорциональную зависимость  $K_T$  от  $E_T$ .

Перенос протона в процессе кето-енольного таутомерного превращения может осуществляться вдоль межмолекулярной водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы и протоном в  $\alpha$ -положении в циклическом димере карбоновой кислоты.<sup>25</sup> Это несколько противоречит понятию, согласно которому участие в водородной связи атома водорода должно быть обеспечено высокой электроотрицательностью связанного с ним атома. Одним из авторов настоящего обзора<sup>26</sup> методом ИК-спектроскопии была показана возможность участия протона метильной группы в образовании межмолекулярной водородной связи в ацетофеноне. Авторы работ<sup>27,28</sup> отдают предпочтение

механизму переноса протона через образование внутримолекулярной водородной связи, хотя барьер активации для этого процесса довольно высок. В некоторых ранних<sup>25, 29</sup> и более поздних<sup>30–37</sup> работах авторы приводят данные о том, что в карбонильных и азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединениях, в которых образование внутримолекулярной водородной связи энергетически и геометрически невыгодно, существуют димерные ассоциаты за счет переноса двух протонов.

С целью количественной оценки энергии переноса протона и  $K_T$  в случае ацетоуксусного эфира (**1**) и ацетилацетона (**2**) при переходе в соответствующие енольные формы **1a** и **2a** мы предложили использовать механизм таутомерного превращения с участием димеров.



В результате расчета, сделанного авторами данного обзора, зависимости энthalпии от координаты реакции ( $R_{CH}$ ) построена энергетическая диаграмма для процесса переноса двух протонов в димере ацетоуксусного эфира (**1**), т.е. зависимость  $\Delta H$  от  $R_{CH}$  для триады в  $C \cdots H \cdots O$  соответствующей межмолекулярной водородной связи (для  $R_{CHO}$  принято значение 2.60 Å). Из этой диаграммы получены энthalпии активации переноса двух протонов  $\Delta\Delta H^\ddagger = 91.1 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$  и теплоты реакции  $\Delta\Delta H = 32.2 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ , которые имеют приемлемые величины для этого процесса. Значения  $\Delta\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta\Delta H$  зависят от

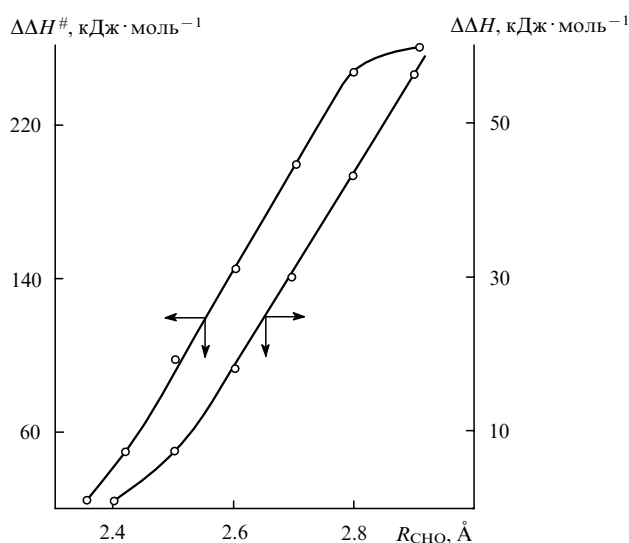


Рис. 2. Зависимость энthalпии активации  $\Delta\Delta H^\ddagger$  и теплоты реакции  $\Delta\Delta H$  переноса протона от длины триады СНО межмолекулярной водородной связи ( $R_{CHO}$ ) в ацетоуксусном эфире (**1**) (данные авторов).

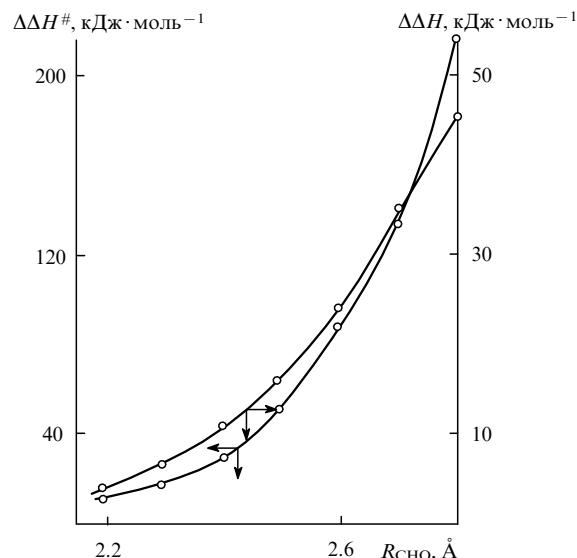


Рис. 3. Зависимость энthalпии активации  $\Delta\Delta H^\ddagger$  и теплоты реакции  $\Delta\Delta H$  (в  $\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ) переноса протона от длины триады СНО межмолекулярной водородной связи ( $R_{CHO}$ ) в ацетилацетоне (**2**) (данные авторов).

$R_{CHO}$ . Из рис. 2 видно, что если опираться на средние реперные точки линейной области, величины  $\Delta\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta\Delta H$  можно считать среднестатистическими, хотя вблизи границ графика линейность нарушается. Аналогичные результаты были получены для ацетилацетона (**2**) (рис. 3). В частности, при  $R_{CHO} = 2.60 \text{ Å}$  энthalпия активации  $\Delta\Delta H^\ddagger = 103.7 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ , а теплота реакции  $\Delta\Delta H = 23.7 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ .

Выбор способа расчета для оценки  $K_T$  очень важен. Известное термодинамическое уравнение  $\ln K_T = -\Delta\Delta H/RT$  не зависит от механизма реакции (в данном случае от механизма переноса протона), что делает его малоприменимым для адекватной оценки  $K_T$ . Кроме того, это уравнение описывает полный процесс переноса двух протонов, хотя в тех случаях, когда имеются разные по природе таутомерные превращения (например, в нуклеиновых основаниях), константы  $K_T$  для каждого из протонов по-разному зависят от структурных изменений. Авторы настоящего обзора предлагают новый подход к оценке константы таутомерного равновесия, согласно которому  $K_T$  можно представить как функцию порядков разрывающихся и образующихся связей в процессе переноса протона.<sup>38</sup> При кето-енольном таутомерном превращении, происходящем через циклический димер, по мере переноса протона порядок связи  $C-H$  ( $P_{CH}$ ) уменьшается до нуля, т.е. связь разрывается, а порядок связи  $O-H$  ( $P_{OH}$ ) увеличивается до максимального значения ( $\sim 0.900$ ). Одновременно порядок двойной связи  $C=O$  ( $P_{CO}$ ) уменьшается до значения порядка ординарной связи ( $\sim 1.000$ ), а порядок ординарной связи  $C-C$  ( $P_{CC}$ ) увеличивается до значения порядка двойной связи  $C=C$  ( $\sim 1.600$ ). Таким образом, двойная связь от карбонильной группы смещается к соседней связи  $C-C$ , образуя енольную таутомерную форму. Значения порядков рассмотренных связей ( $P_{CH}$ ,  $P_{OH}$ ,  $P_{CO}$  и  $P_{CC}$ ) должны адекватно изменяться с изменением содержания кетонных и енольных форм в процессе переноса протона. При переходе от первого ко второму энергетическому терму содержание кетонных и енольных форм можно описать уравнением (1):

$$\frac{P_{OH}^1}{P_{CH}^1} E_n + \frac{P_{CO}^1}{P_{CC}^1} K_t = \frac{P_{OH}^2}{P_{CH}^2} E_n + \frac{P_{CO}^2}{P_{CC}^2} K_t, \quad (1)$$

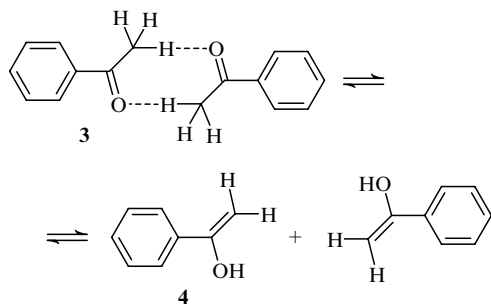
где  $En$  и  $Kt$  — начальные вклады (в %) енольной и кетонной формы, а  $P_{ij}^1$  и  $P_{ij}^2$  — порядки соответствующих связей в первом и во втором терме.

Разделив обе части уравнения (1) на  $Kt$  и принимая во внимание, что  $K_T = En/Kt$ , после простых алгебраических преобразований получаем для константы кето-енольного таутомерного равновесия формулу (2).

$$K_T = \frac{P_{CH}^1 P_{CH}^2 (P_{CO}^1 P_{CC}^2 - P_{CO}^2 P_{CC}^1)}{P_{CC}^1 P_{CC}^2 (P_{CH}^1 P_{OH}^2 - P_{CH}^2 P_{OH}^1)} \quad (2)$$

Значение  $K_T$ , вычисленное по формуле (2), не зависит от внешних факторов, а только от электронного строения молекул, участвующих в таутомерных превращениях.

Аналогичный подход был применен для количественного описания таутомерного перехода ацетофенона (3) в енольную форму 4.



Полученные зависимости  $\Delta\Delta H^\#$  и  $K_T$  от  $R_{CHO}$  согласуются с таковыми для ацетоуксусного эфира (1) и ацетил-ацетона (2). В результате уменьшения длины триадной группы до  $R_{CHO} = 2.60 \text{ \AA}$  в димере ацетофенона  $\Delta\Delta H^\#$  уменьшается с  $405.0$  до  $120.4 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ , а  $\Delta\Delta H$  — с  $110.8$  до  $41.0 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ; при этом  $K_T$  увеличивается с  $0.024$  до  $0.107$ .

Построена также модель для количественного описания влияния растворителя на значение  $K_T$ . Зависимости рассчитанных по формуле (2)  $K_T$  от  $R_{CHO}$  для ацетоуксусного эфира (1) (рис. 4) и ацетил-ацетона (2) (рис. 5) имеют вид гиперболы, т.е.  $K_T$  находится в обратно пропорциональной зависимости от  $R_{CHO}$ . Зависимость  $K_T$  от параметра полярности растворителя  $E_T$  для соединений 1 и 2 (рис. 6, 7) также обратно

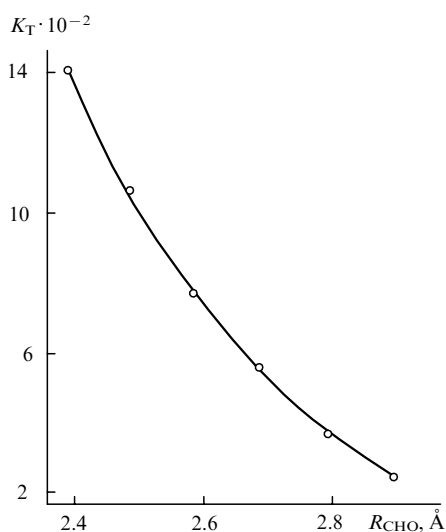


Рис. 4. Зависимость  $K_T$  ацетоуксусного эфира (1) от длины триады СНО межмолекулярной водородной связи ( $R_{CHO}$ ) (данные авторов).

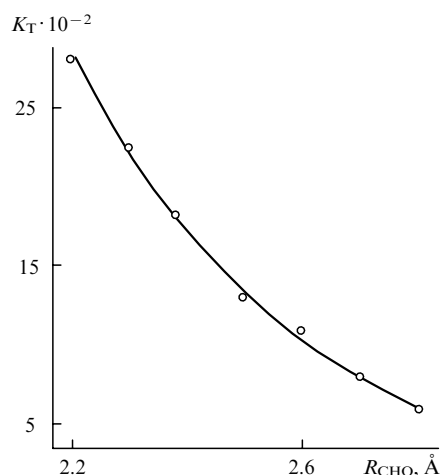


Рис. 5. Зависимость  $K_T$  ацетил-ацетона (2) от длины триады СНО межмолекулярной водородной связи ( $R_{CHO}$ ) (данные авторов).

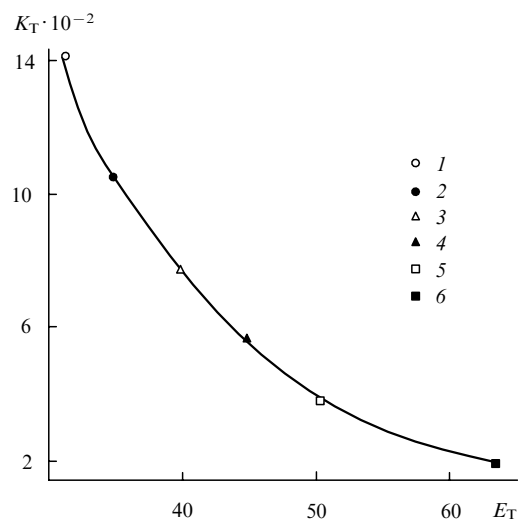


Рис. 6. Зависимость константы таутомерного равновесия ацетоуксусного эфира (1) от параметра полярности растворителя  $E_T$ . 1 —  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ , 2 —  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3 —  $\text{CHCl}_3$ , 4 —  $\text{MeOH}$ , 5 —  $\text{EtOH}$ , 6 —  $\text{H}_2\text{O}$  (данные авторов).

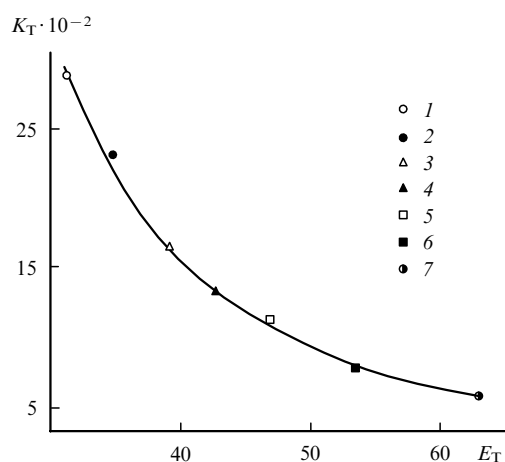


Рис. 7. Зависимость константы таутомерного равновесия ацетил-ацетона (2) от параметра полярности растворителя  $E_T$ . 1 —  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ , 2 —  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3 —  $\text{CHCl}_3$ , 4 —  $\text{Me}_2\text{CO}$ , 5 —  $\text{MeCN}$ , 6 —  $\text{EtOH}$ , 7 —  $\text{H}_2\text{O}$  (данные авторов).

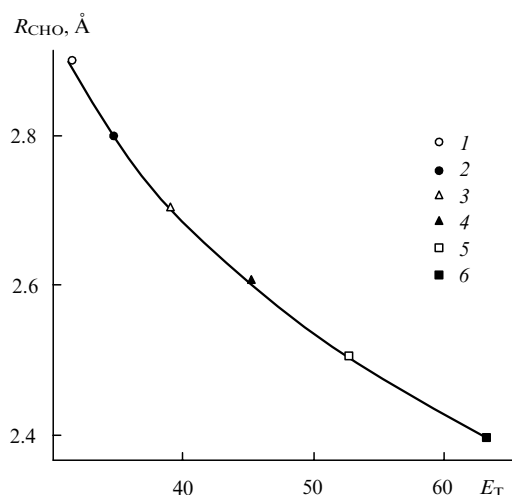


Рис. 8. Зависимость длины триады СНО межмолекулярной водородной связи ( $R_{C=O}$ ) в димере ацетоуксусного эфира (1) от параметра полярности растворителя  $E_T$ .

1 —  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ , 2 —  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3 —  $\text{CHCl}_3$ , 4 —  $\text{Me}_2\text{CO}$ , 5 —  $\text{MeCN}$ , 6 —  $\text{EtOH}$ , 7 —  $\text{H}_2\text{O}$  (данные авторов).

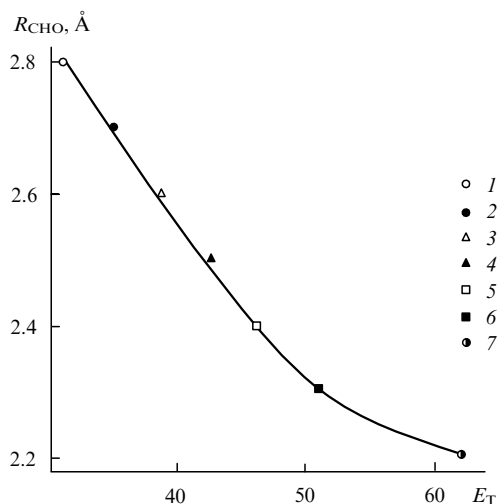


Рис. 9. Зависимость длины триады СНО межмолекулярной водородной связи ( $R_{C=O}$ ) в димере ацетилацетона (2) от параметра полярности растворителя  $E_T$ .

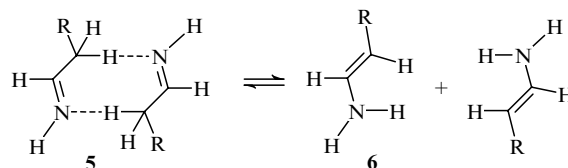
1 —  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ , 2 —  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3 —  $\text{CHCl}_3$ , 4 —  $\text{Me}_2\text{CO}$ , 5 —  $\text{MeCN}$ , 6 —  $\text{EtOH}$ , 7 —  $\text{H}_2\text{O}$  (данные авторов).

пропорциональная. В результате сравнения этих зависимостей можно сделать вывод, что более полярные растворители растягивают димер, а менее полярные — сокращают его. Зависимости  $R_{C=O}$  от  $E_T$  для соединений 1 и 2 (рис. 8, 9) действительно свидетельствуют о том, что длина триадной группы при образовании межмолекулярной водородной связи обратно пропорциональна полярности растворителя. Как будет показано ниже, эта модель довольно эффективна при количественном описании влияния внешних факторов на некоторые биологически важные процессы.

### III. Имин-енаминная таутомерия

Таутомерное превращение с участием протона, связанного с атомом азота, представляет собой важнейшую стадию в реакциях гетероциклических соединений. Возможность превращения иминов в соответствующие енамины впервые была изучена Лейером.<sup>39</sup> Эту классическую реакцию можно пред-

ставить как межмолекулярный перенос протона в димере имина 5, что приводит к образованию енамина 6.



Проведено количественное исследование влияния заместителей в  $\alpha$ - и  $\beta$ -положениях на положение равновесия имин-енаминного таутомерного перехода. В частности, в  $\alpha$ -замещенных производных типа  $\text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{Me})\text{NHR}^2$  содержание енаминной формы меняется от 50 до 70%,<sup>40</sup> а в  $\beta$ -замещенных аналогах — в пределах 30–100%.<sup>41</sup>

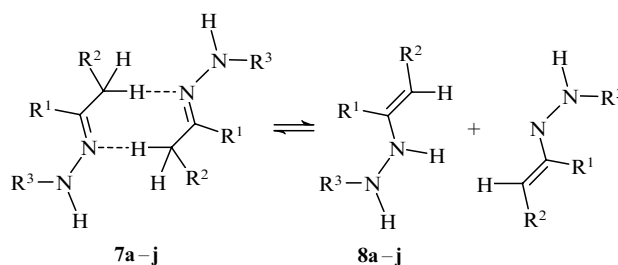
Изучено таутомерное превращение аналогичных  $N$ -замещенных иминов и найдено, что увеличение заряда на атоме азота<sup>42</sup> и объема заместителя у этого же атома<sup>42,43</sup> вызывает уменьшение доли имина в равновесной смеси. Была сделана попытка найти зависимость содержания енамина от его  $pK_a$ ,<sup>44</sup> исходя из предположения, что подвижность протона аминогруппы должна способствовать увеличению содержания енамина. Однако в этом случае корреляции не наблюдалось.

При изучении влияния растворителя на равновесие имин-енамин было показано,<sup>45</sup> что содержание енамина увеличивается в ряду растворителей  $\text{CHCl}_3 < \text{PhH} < \text{MeNO}_2 < \text{MeCN} < \text{MeCOMe} < \text{C}_5\text{H}_5\text{N} < \text{MeSOMe}$ . Этот ряд никак не соответствует изменению параметра полярности растворителя  $E_T$ ,<sup>23</sup> который учитывает все виды взаимодействия. Такое несоответствие, возможно, связано с экспериментальными ошибками.

Особый интерес представляет частный вид имин-енаминной таутомерии — переход гидразон-енгидразин, обнаруженный Альбрехтом в 1971 г.<sup>46</sup> на примере  $N$ -метилфенилгидразона этилового эфира пировиноградной кислоты. Изучение закономерностей перехода гидразона в энгидразин имеет очень большое значение для целенаправленного синтеза производных индола.<sup>47</sup> В реакции индолизации по Фишеру таутомерное превращение гидразон-енгидразин считается лимитирующей стадией,<sup>48</sup> хотя мы не разделяем этого мнения.<sup>36</sup>

В обзоре<sup>49</sup> обстоятельно обсуждены качественные и количественные исследования таутомерных переходов имин-енамин и, в частности, переход гидразон-енгидразин. В этих процессах, по мнению авторов,<sup>49</sup> протон переносится по межмолекулярному механизму. Было отмечено также, что в отсутствие сопряжения с акцепторным заместителем более стабильной является форма гидразона.<sup>50</sup> При наличии акцепторного заместителя в любом положении сопряжение с ним стабилизирует энгидразин (из-за преобладания отрицательного мезомерного эффекта), что подтверждается квантово-химическими расчетами таутомерного превращения гидразона ацетофенона в соответствующий энгидразин.<sup>51</sup>

Мы полагаем, что таутомерное превращение фенилгидразонов некоторых карбонильных соединений 7a–j в соответствующие энгидразины 8a–j происходит через образование циклического димера.



**Таблица 1.** Значения энтальпии активации ( $\Delta\Delta H^\ddagger$ , кДж·моль<sup>-1</sup>) и теплоты реакции ( $\Delta\Delta H$ , кДж·моль<sup>-1</sup>) таутомерного превращения гидразон – энгидразин для фенилгидразонов 7a–j.

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	K <sub>T</sub>	$\Delta\Delta H^\ddagger$	$\Delta\Delta H$
a	H	H	Ph	0.05	185.2	171.3
b	Me	H	Ph	0.04	150.0	130.4
c	Et	H	Ph	0.04	124.1	92.0
d	CO <sub>2</sub> Et	H	Ph	0.05	145.5	128.4
e	Ph	H	Ph	0.05	134.2	98.2
f	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	0.05	133.3	97.0
g	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	0.05	140.0	107.8
h	Ph	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.04	133.8	98.0
i	Ph	H	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.05	134.8	98.0
j	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		Ph	0.09	83.2	46.0

Для подтверждения этого предположения были рассчитаны энтальпии активации ( $\Delta\Delta H^\ddagger$ ), теплоты реакции ( $\Delta\Delta H$ ) и константы таутомерного равновесия ( $K_T$ ) приведенной выше реакции (табл. 1).<sup>38</sup>

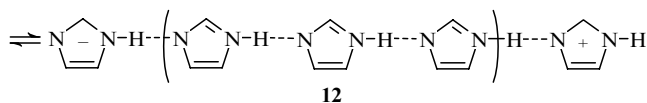
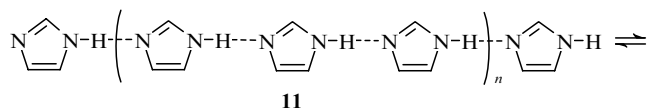
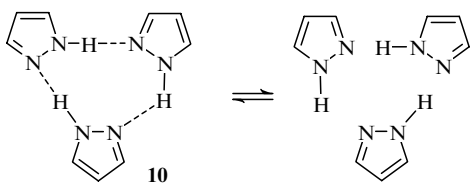
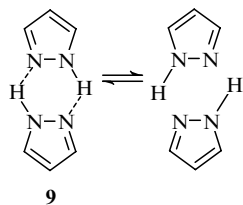
Значения  $K_T$  вычисляли по формуле (3).

$$K_T = \frac{P_{CH}^1 P_{CH}^2 (P_{NC}^1 P_{CC}^2 - P_{NC}^2 P_{CC}^1)}{P_{CC}^1 P_{CC}^2 (P_{CH}^1 P_{NH}^2 - P_{CH}^2 P_{NH}^1)} \quad (3)$$

Из табл. 1 видно, что значения  $K_T$  для фенилгидразонов 7a–i почти одинаковые, в то время как для фенилгидразона циклогексана 7j оно в 2 раза больше. Электроноакцепторный (NO<sub>2</sub>) и электронодонорный (Me) заместители в паре-положении бензольного кольца как гидразинных, так и карбонильных фрагментов (соединения 7f–i) очень слабо влияют на значения  $K_T$  и  $\Delta\Delta H^\ddagger$ , хотя известно,<sup>52</sup> что их влияние на кинетику индолизации является существенным. Это, по нашему мнению, доказывает, что гидразон-енгидразинное таутомерное превращение не является лимитирующей стадией в реакции индолизации арилгидразонов по Фишеру.

#### IV. Таутомерия в диазолах

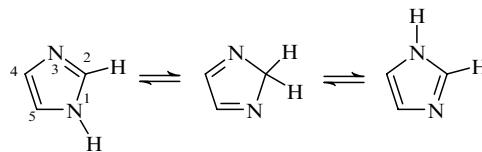
Таутомерное превращение в ряду азолов обусловлено подвижностью атома водорода аминогруппы.<sup>53</sup> В работе<sup>54</sup> показана возможность туннельного переноса протона через межмолекулярную водородную связь, образованную NH-группой одной молекулы пиразола и неподеленной электронной парой атома азота второй молекулы. Предложены коллективные механизмы, в которых участвуют димеры (9) и тримеры (10) пиразола, а также олигомеры имидазола 11.<sup>54</sup>



Однако существование олигомерной структуры имидазола 12 представляется маловероятным, так как в ИК-спектрах не наблюдаются полосы поглощения группы N<sup>+</sup>H, которая должна присутствовать в структуре 12.<sup>55</sup> В работе<sup>56</sup> на основании данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H высказано предположение об образовании в растворах N-производных имидазола ассоциатов в виде стопок, а также о наличии межплоскостного взаимодействия в стопках, обусловленного перекрыванием π-электронных облаков соседних молекул. В дальнейшем возможность туннельного механизма межмолекулярного переноса протона в имидазоле и пиразоле была показана Несмеяновым с соавт.<sup>57</sup> с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, однако вид межмолекулярной структуры авторы не уточняли. При изучении переноса протона в имидазоле предпочтение отдается межмолекулярному механизму. Что касается внутримолекулярного механизма, то он энергетически невыгоден, что было показано квантово-химическим методом,<sup>58</sup> а также на основании спектров ЯМР <sup>13</sup>C.<sup>59</sup> Недавно методом спектроскопии ЯМР <sup>14</sup>N изучена протонная проводимость в кристаллическом имидазоле и высказано предположение о существовании так называемых миграционных и реориентационных механизмов в олигомерных цепях.<sup>60</sup> Этот вывод об образовании олигомерных цепей находится в противоречии с результатами, полученными в работе<sup>55</sup>. Отдать предпочтение какой-нибудь из этих работ трудно, однако надо полагать, что существование олигомерных цепей возможно в возбужденных состояниях, в том числе из-за наличия разности потенциалов при измерении протонной проводимости имидазольных систем. Что касается констант равновесия, то их величины сильно зависят от выбора базисных функций в неэмпирических расчетах.<sup>61</sup>

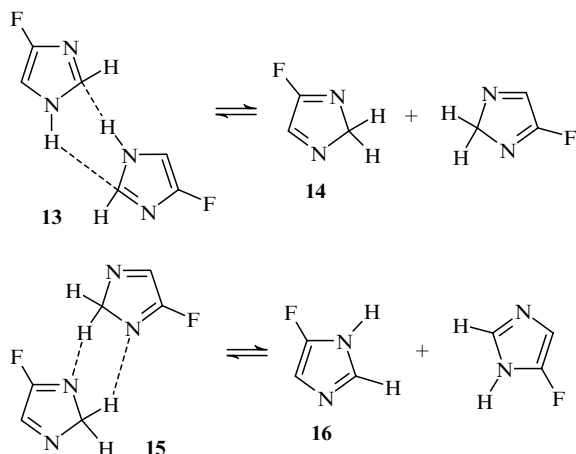
Способность производных имидазола существовать в той или иной таутомерной форме зависит от многих факторов. Так, для 2,4,5-трифенилимидазол-3-оксида в водных растворах наблюдаются как NH-, так и 3-OH-таутомерные формы, а в неполярных растворителях — только последняя.<sup>62</sup> Квантово-химические расчеты<sup>63</sup> показывают, что 4- и 5-нитроимидазолы в газовой фазе одинаково стабильны, а в растворах преобладает 4-нитроизомер. С помощью УФ-спектров изучена самоассоциация имидазола, а также 1-, 2-, 4- и 5-метиимидазолов в водных растворах и показана их склонность к димеризации и полимеризации.<sup>64</sup>

Как было отмечено выше, внутримолекулярный перенос протона в имидазоле энергетически невыгоден. Межмолекулярный перенос протона 1H–3H в димере стерически затруднен.<sup>65</sup> Поэтому было выдвинуто предположение о двухстадийном механизме таутомерного превращения имидазола, который включает перенос протона 1H–3H.<sup>66</sup>



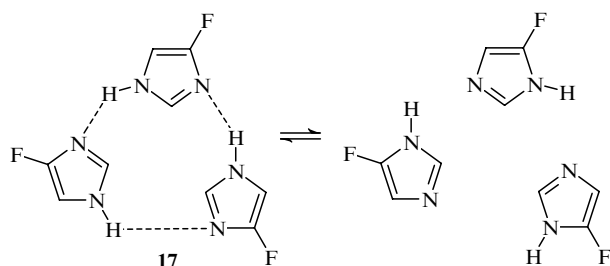
Этот сложный процесс может осуществляться в две стадии путем переноса протона в димере 13 из положения 1 в положение 2 с образованием 2H-таутомера 14 и затем в

димере **15** из положения 2 в положение 3 с образованием 3Н-таутомера **16**.



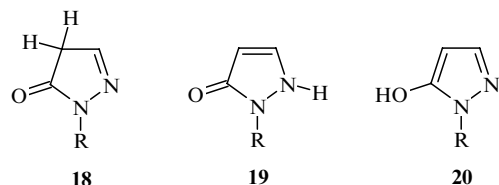
Нами были рассчитаны энтальпии активации этих стадий и теплота реакции для 4-фторимидазола **13**. Значение энтальпии активации первой стадии равно 170.5, а второй — 116.6 кДж·моль<sup>-1</sup>. Значение теплоты полной реакции ( $\Delta\Delta H$ ) равно -50.6 кДж·моль<sup>-1</sup>, т.е. таутомерное превращение 1Н–3Н в 4-фторимидазоле является экзотермическим процессом. Константа равновесия первой стадии, вычисленная по формуле (3), составляет  $2.87 \cdot 10^{-2}$ , а второй стадии —  $3.96 \cdot 10^{-2}$ .

Одностадийный перенос протона 1Н–3Н в 4-фторимидазоле может также осуществляться в тримере **17**.



С целью количественного описания одновременного переноса трех протонов мы рассчитали энергетические, электронные и структурные характеристики этого процесса в режиме координаты реакции ( $R_{NH}$ ).<sup>65</sup> Высокое значение энтальпии активации ( $\Delta\Delta H^\ddagger = 454.4$  кДж·моль<sup>-1</sup>) и низкое значение теплоты реакции ( $\Delta\Delta H = 3.8$  кДж·моль<sup>-1</sup>) дают основания предполагать, что возможен туннельный перенос протона в тримере имидазола. Рассчитана константа таутомерного равновесия ( $K_T = 10^{-2}$ ).

Таутомерное равновесие пиразолов систематически изучал Эльгуеро с соавт.<sup>66–68</sup> С помощью спектроскопических методов было показано, что в неполярных растворителях 1-замещенные 5-гидроксипиразолы существуют главным образом в 4Н-форме **18** с небольшой примесью NH-формы **19**. В водных растворах они существуют в основном в виде NH-формы **18** с примесью OH-формы **20**.

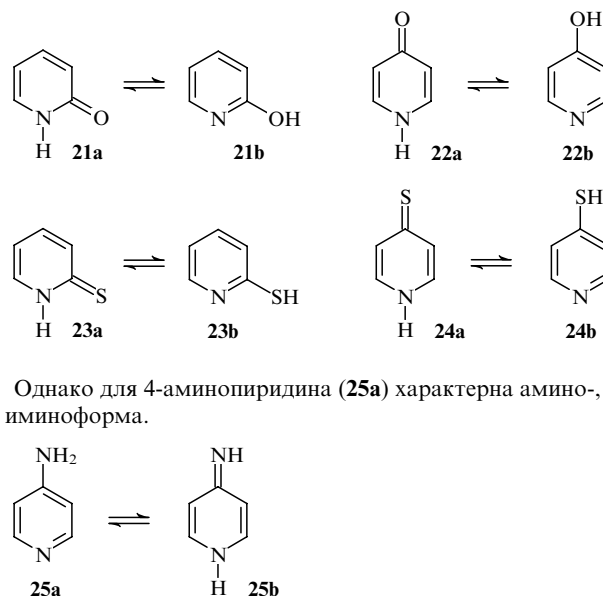


В ранних работах предполагали, что перенос протона в пиразоле осуществляется по длинноцепному механизму.<sup>66, 69</sup>

В дальнейшем методами спектроскопии ЯМР и РСА была изучена<sup>67–69</sup> динамика межмолекулярного таутомерного превращения производных пиразола в твердом состоянии и сделано заключение, что исследованные соединения могут существовать в виде циклических тримеров. Недавно появился обзор японских ученых,<sup>34</sup> в котором обсуждены более поздние работы Эльгуеро с соавт., посвященные изучению возможности существования димерных,<sup>70</sup> тримерных<sup>71–73</sup> и тетрамерных<sup>74, 75</sup> механизмов переноса протона в пиразолах через межмолекулярные водородные связи. На основании ЯМР-спектроскопических и кристаллографических измерений сделан вывод о существовании так называемых коллективных механизмов переноса протона в исследуемых соединениях.

## V. Таутомерия в пиридинах

В обзорах<sup>9, 76</sup> сообщается, что 2- (**21a**) и 4-пиридоны (**22a**), а также 2- (**23a**) и 4-тиопиридоны (**24a**) в водных и полярных растворителях в основном существуют в оксо- и тиоксоформам.



Однако для 4-аминопиридина (**25a**) характерна амино-, а не иминоформа.

Такое различие в поведении обсуждаемых соединений Катрицкий объясняет стабилизацией ионных интермедиатов.<sup>76</sup>

В работе<sup>77</sup> показано, что стабильность таутомерных форм связана с низким значением энтальпии. На основании изучения влияния растворителя на таутомерное равновесие сделан вывод, что отношение гидрокси- и оксоформ линейно возрастает с ростом полярности растворителя.

В обзоре<sup>78</sup> рассмотрено влияние структурных и внешних факторов, включая возможное образование внутри- и межмолекулярной водородной связи, на таутомерное равновесие производных пиридина с использованием спектральных и квантово-химических методов, а также изучения структуры отдельных таутомеров.

Таутомерное равновесие в производных пиридина часто зависит от концентрации исследуемых растворов. В частности, значение  $K_T$  для 2-пиридона (**21a**) уменьшается в 7 раз при разбавлении циклогексанового раствора в 100 раз.<sup>29</sup> Это можно объяснить самоассоциацией молекул, в связи с чем было высказано предположение о существовании димера для 2-пиридона (**21a**) и цепочечного ассоциата для 4-пиридона (**22a**).

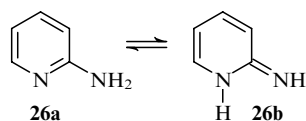
С целью изучения влияния природы заместителей на таутомерное равновесие  $\alpha$ -замещенных 4-пиридонов мето-

дом УФ-спектроскопии были определены значения  $K_T$  и показано, что  $K_T$  линейно зависит от  $\sigma$ -константы заместителя Гаммета.<sup>79</sup> Установлено также, что донорные заместители увеличивают  $\lg K_T$ , а акцепторные — уменьшают.

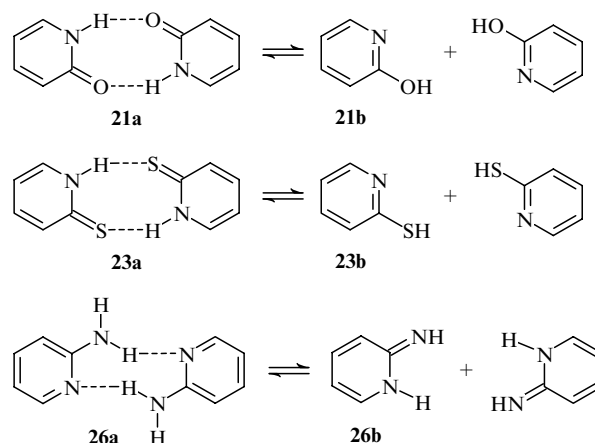
В работе<sup>80</sup> предлагается внутримолекулярный механизм переноса протона при лактам-лактимном таутомерном превращении в 2-пиридоне (**21a**). Барьер активации, вычисленный квантово-химическим методом CNDO/2 равен 145 кДж·моль<sup>-1</sup>. Следует отметить, что этот метод для оценки энергетических индексов малопригоден и полученное значение сильно завышено. Действительно, в работе<sup>81</sup>, в которой изучалось таутомерное равновесие 6-метокси-2-пиридона, значение энергии активации (46 кДж·моль<sup>-1</sup>) в 3 раза меньше, что ставит под сомнение существование энергетически невыгодного внутримолекулярного механизма переноса протона, предложенного авторами работы<sup>80</sup>.

Для изучения таутомерного равновесия производных пиридина широко применяются квантово-химические методы. Так, в работе<sup>82</sup> исследована относительная стабильность таутомеров монозамещенных (OH, SH, NH<sub>2</sub>) пиридинов методом MNDO. Отмечено, что во всех случаях энергетически более выгодна лактамная форма, что находится в хорошем соответствии с экспериментальными данными. В работе Шлегеля с соавт.<sup>83</sup> для вычисления энергии таутомеризации 2- и 4-пиридонов применены полуэмпирические и неэмпирические методы. Расчеты полуэмпирическими методами CNDO/2 и MINDO/3 дают маловероятные результаты, а неэмпирические методы в значительной степени зависят от выбора базисных функций. Однако в некоторых случаях расчетные данные приближаются к экспериментальным. Заслуживает внимания работа<sup>84</sup>, посвященная изучению переноса протона в процессе лактим-лактимной таутомерии 2-пиридола (**21a**) неэмпирическим методом. Рассмотрено три типа переноса протона: внутримолекулярный, самоассоциационный и перенос в результате присоединения молекулы воды. По мнению авторов, наиболее приемлемыми являются механизмы, в которых перенос протона осуществляется в димере или в результате присоединения воды. Значения энтальпий ( $\Delta H$ ) таутомерных превращений 2-, 3- и 4- пиридонов были рассчитаны полуэмпирическими методами AM1, MNDO и PM3.<sup>85</sup> Результаты, полученные разными методами, заметно отличаются друг от друга и от экспериментальных данных. Единственное соответствие с экспериментом было получено в случае применения метода AM1 ( $\Delta H = 32.5$  и  $30.1$  кДж·моль<sup>-1</sup>). В работе<sup>86</sup> приведены результаты исследования методом AM1 влияния растворителей на таутомерное равновесие 2- и 4-пиридонов, для чего диэлектрическая проницаемость растворителя была введена в выражение полной энергии. В этом случае значение  $K_T$  находится в хорошем согласии с экспериментом. Следует отметить, что рассчитанные и экспериментальные значения  $K_T$  линейно зависят от параметра Онзагера  $\varepsilon - 1/2\varepsilon + 1$ , где  $\varepsilon$  — диэлектрическая проницаемость данного растворителя.

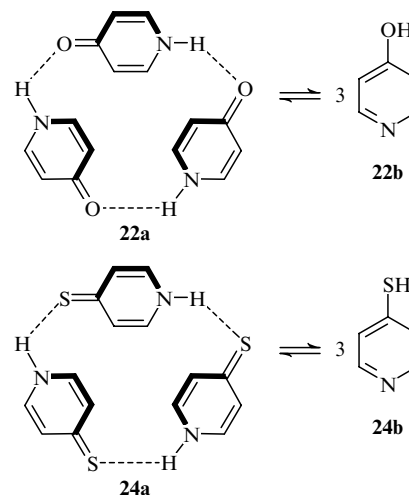
Для количественного описания таутомерных превращений **21a** → **21b**, **22a** → **22b** квантово-химическими методами AM1 и MNDO рассчитаны энтальпии ( $\Delta H$ ) и порядки меняющихся связей ( $P_{ij}$ ).



Для 2-замещенных пиридинов **21a**, **23a** и **26a** расчет переноса протона проводили с использованием димерного механизма в режиме координаты реакции ( $R_{NH}$ ).<sup>87</sup>



Для таутомерного превращения 4-замещенных пиридинов **22a** и пиридинтионов **24a** перенос протона по димерному механизму пространственно затруднен. В связи с этим для переноса протона в соединениях **22a** и **24a** нами был предложен тримерный механизм. В тримерных формах пиридиновые циклы расположены перпендикулярно относительно плоскости рисунка, что исключает отталкивание между атомами водорода в положениях 2, 3, 5, 6.



Константы равновесия для всех видов переноса протона в этом процессе мы вычисляли по формуле (4). (Для пиридинтионов атом кислорода заменяется атомом серы.)

$$K_T = \frac{P_{NH}^1 P_{NH}^2 (P_{CO}^1 P_{CN}^2 - P_{CO}^2 P_{CN}^1)}{P_{CN}^1 P_{CN}^2 (P_{NH}^1 P_{OH}^2 - P_{NH}^2 P_{OH}^1)} \quad (4)$$

Значения энтальпии активации ( $\Delta H^\ddagger$ ), теплоты реакции ( $\Delta H$ ) и константы равновесия ( $K_T$ ) для исследуемых таутомерных превращений приведены в табл. 2. Видно, что для таутомерного превращения 4-пиридон–4-оксипиридин (**22a** → **22b**) с переносом протона по тримерному механизму характерно довольно высокое значение энтальпии активации (446.5 кДж·моль<sup>-1</sup>) и низкое значение теплоты реакции (9.2 кДж·моль<sup>-1</sup>). Это указывает на возможность туннельного механизма переноса протона в этом процессе. Превращение 4-пиридинтион–4-меркаптопиридин (**24a** → **24b**) является экзотермическим процессом с выделением значительной энергии и характеризуется высоким значением константы равновесия. Самое высокое значение  $K_T$  имеет равновесие 2-пиридинтион–2-меркаптопиридин (**23a** → **23b**), для которого характерны низкие энергетические индексы



**Таблица 2.** Значения энтальпии активации, теплоты реакции и константы равновесия для таутомерных превращений замещенных пиридинов.

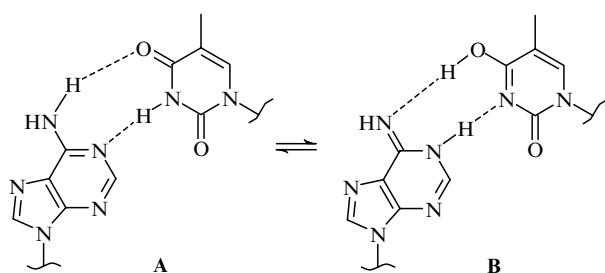
Вид таутомерного превращения	$\Delta H^\ddagger$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$\Delta H$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$K_T \cdot 10^{-2}$
<b>23a</b> → <b>23b</b>	44.3	23.4	13.0
<b>24a</b> → <b>24b</b>	102.0	−99.1	5.2
<b>21a</b> → <b>21b</b>	195.5	29.7	3.8
<b>26a</b> → <b>26b</b>	196.6	106.6	4.4
<b>22a</b> → <b>22b</b>	446.5	9.2	1.8

$\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta H$ . Из табл. 2 также видно, что значение константы таутомерного равновесия обратно пропорционально энтальпии активации. То, что эта известная зависимость обнаруживается и в данном случае, указывает на реальность выбранного подхода для количественного описания исследуемых прототропных таутомерных превращений.

В заключение следует отметить работу<sup>88</sup>. Авторы исследовали колебательный спектр 2-гидроксипиридина в аргонной матрице методом Фурье-ИК-спектроскопии и определили константу таутомерного равновесия 2-пиридон–2-гидрокси-пиридин **21a** → **21b**, равную 0.4. Ее величина существенно отличается от всех известных значений  $K_T$ , полученных как теоретическими, так и экспериментальными методами.

## VI. Таутомерия в нуклеиновых основаниях

Предположение о том, что за возникновение мутаций в процессе репликации ДНК отвечает способность нуклеиновых оснований образовывать редкие таутомерные формы, которые включаются в процесс мутагенеза, обсуждалось с начала возникновения молекулярной генетики.<sup>89</sup> Доминантными формами пар оснований (например, в паре аденин–тимин) в дуплексах ДНК являются кетоаминные таутомеры **A**. Однако каждая пара оснований может превращаться в свой минорный, но часто вполне стабильный енол-иминный таутомер **B**.<sup>90</sup> Возникновение редких таутомерных форм нуклеиновых оснований было объяснено Лёвдином<sup>91</sup> согласованным переносом внутри пары оснований двух протонов, связанных водородной связью.



Если соотношение таутомера **B** и канонического таутомера **A**  $> 10^{-4} - 10^{-5}$  и редкий таутомер остается стабильным в течение времени, необходимого для репликации ДНК, то двойной перенос протона может играть важную роль в происхождении спонтанных мутаций.<sup>92–94</sup> Быстрый перенос протона между основаниями может вносить вклад в физические свойства ДНК, такие как гибкость дуплекса, расположение белка или устойчивость в процессе репликации ДНК и др.<sup>90</sup> Точность воспроизведения процесса репликации *in vitro* на одну пару оснований составляет  $10^8 - 10^{10}$  (см.<sup>95</sup>). Возможной причиной появления ошибок при репликации ДНК является образование гипотетических структур, включающих неблагоприятные с точки зрения термодинамики таутомеры природных оснований в ошибочных парах, таких как АС или GT.<sup>96</sup> Типичная частота ошибок при внедрении

неправильных оснований оценивается как  $10^{-4} - 10^{-6}$  (см.<sup>96</sup>), что находится в хорошем согласии с экспериментальными значениями  $10^{-6} - 10^{-10}$  (см.<sup>85</sup>).

Несмотря на важность процесса таутомеризации в нуклеиновых основаниях, он до сих пор не охарактеризован экспериментально, поскольку возникают трудности при исследовании сверхбыстрого и обратимого переноса протона между специфическими парами оснований.<sup>97</sup>

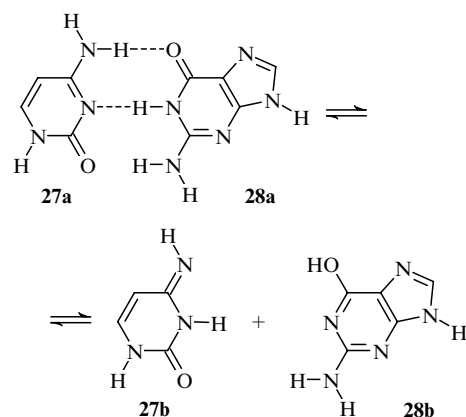
Для оценки параметров таутомерного равновесия в нуклеиновых основаниях и динамики переноса протона используют многочисленные расчетные методы.<sup>98–101</sup>

Так, в работе<sup>102</sup> неэмпирическим методом *ab initio* рассчитаны внутренние энергии изолированных таутомерных форм гуанина и цитозина ( $\Delta E = 84.6$  кДж·моль<sup>-1</sup>). Авторы предлагают также формулу для расчета соответствующих констант равновесия, в которой предэкспоненциальным членом является отношение функций стандартных состояний отдельных таутомерных форм.

$$K_{aa'} = \frac{f_a}{f_{a'}} \exp\left(-\frac{\Delta E_{aa'}}{RT}\right),$$

где  $K_{aa'}$  — константа равновесия таутомерного превращения  $a \rightarrow a'$ ;  $f_a, f_{a'}$  — функции стандартных состояний таутомерных форм  $a$  и  $a'$ ,  $\Delta E_{aa'}$  — энергия активации таутомерного превращения.

Использование расчета изолированных таутомерных форм нуклеиновых оснований для расчета и количественного описания процесса переноса протонов в комплементарной паре ДНК не всегда дает адекватные результаты. Например, для комплементарной пары цитозин (**27a**)–гуанин (**28a**) можно рассчитать энтальпию активации ( $\Delta H^\ddagger$ ) процесса одновременного переноса двух протонов (равновесные процессы лучше описываются разностью энтальпии, нежели разностью полной энергии, что практикуется в неэмпирических расчетах) с образованием таутомеров **27b** и **28b**.



Однако в этом случае мы имеем два таутомерных превращения: amino-иминное (**27a** → **27b**) и лактам-лактимное (**28a** → **28b**), для которых константы равновесия могут иметь разные значения и зависеть от структурных изменений в ДНК. Следовательно, эти значения  $K_T$  не могут быть определены на основании одной термодинамической формулы, которая к тому же инвариантна относительно механизма переноса протона.

В работе<sup>103</sup> на основании неэмпирических расчетов предполагают межмолекулярный механизм переноса протона в изолированном моно- и дигидратированном комплексе гуанина. Однако в работе<sup>104</sup> также на основании неэмпирических расчетов сделано заключение в пользу внутримолекулярного механизма переноса протона от амидогруппы с энергией активации  $150$  кДж·моль<sup>-1</sup>. Мы пола-

гаем, что образование подобной внутримолекулярной водородной связи неосуществимо с точки зрения геометрии, хотя энергетический барьер невелик.

Авторами настоящего обзора полуэмпирическим методом AM1 в режиме координаты реакции  $R_{\text{NH}}$  были рассчитаны энтальпии активации, теплоты реакции и константы amino-иминного ( $K_{\text{T}}^{\text{AI}}$ ) и лактам-лактимного ( $K_{\text{T}}^{\text{LL}}$ ) таутомерного равновесия в цитозин-гуаниновой паре для разных значений длины триадной группы межмолекулярной водородной связи  $R_{\text{NHN}}$  или  $R_{\text{NHO}}$ . Константы равновесия вычисляли по формулам (5) и (6).

$$K_{\text{T}}^{\text{AI}} = \frac{P_{\text{NH}}^1 P_{\text{NH}}^2 (P_{\text{CN}}^1 P_{\text{CN}}^2 - P_{\text{CN}}^2 P_{\text{CN}}^1)}{P_{\text{CN}}^1 P_{\text{CN}}^2 (P_{\text{HN}}^1 P_{\text{NH}}^2 - P_{\text{HN}}^2 P_{\text{NH}}^1)}, \quad (5)$$

$$K_{\text{T}}^{\text{LL}} = \frac{P_{\text{NH}}^1 P_{\text{NH}}^2 (P_{\text{CO}}^1 P_{\text{CN}}^2 - P_{\text{CO}}^2 P_{\text{CN}}^1)}{P_{\text{CN}}^1 P_{\text{CN}}^2 (P_{\text{NH}}^1 P_{\text{OH}}^2 - P_{\text{NH}}^2 P_{\text{OH}}^1)}. \quad (6)$$

На основании рассчитанных данных построена зависимость  $\Delta H$  от  $R_{\text{NH}}$  для  $R_{\text{NHN}} = 2.8 \text{ \AA}$ , которая представляет собой энергетическую кривую с двумя минимумами. Первый минимум или терм соответствует аминной и лактамной, а второй терм — иминной и лактимной таутомерным формам. Результаты полных расчетов приведены в табл. 3, из которой видно, что  $\Delta \Delta H^\ddagger$  линейно уменьшается с уменьшением  $R_{\text{NHN}}$  ( $R_{\text{NHO}}$ ). Превосходная корреляция ( $r = 0.99$ ), которая наблюдается в данном случае, указывает на адекватность предложенного подхода для количественного описания протонного обмена между исследуемыми нуклеотидами. Зависимость  $K_{\text{T}}^{\text{AI}}$  ( $K_{\text{T}}^{\text{LL}}$ ) от  $R_{\text{NHN}}$  имеет вид гиперболы, что свидетельствует об обратной пропорциональной зависимости константы равновесия от длины триадной группы межмолекулярной водородной связи.

В соответствии с представлением о том, что частоту мутации  $N_{\text{m}}$  возможно определить на основе произведения концентрации редких таутомерных форм нуклеотидов,<sup>90, 92</sup> ее можно вычислить по формуле (7).

$$N_{\text{m}} = K_{\text{T}}^{\text{AI}} \cdot K_{\text{T}}^{\text{LL}}, \quad (7)$$

поскольку константы  $K_{\text{T}}^{\text{AI}}$  и  $K_{\text{T}}^{\text{LL}}$  дают соотношение иминной и аминной или лактимной и лактамной форм соответственно.

Для некоторых значений  $R$  вычисленная таким образом частота мутации (см. табл. 3) значительно превышает экспериментальное значение, которое приводят в работе<sup>96</sup>. Однако известно, что при изучении быстрых процессов, протекающих при низких концентрациях исследуемых соединений, точность эксперимента не всегда высока.

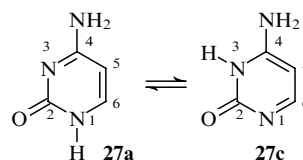
Влияние растворителя на таутомерное равновесие нуклеотидных оснований может проявляться в деформации

**Таблица 3.** Значения энтальпии активации ( $\Delta \Delta H^\ddagger$ , кДж·моль<sup>-1</sup>), теплоты реакции ( $\Delta \Delta H$ , кДж·моль<sup>-1</sup>), констант amino-иминного ( $K_{\text{T}}^{\text{AI}}$ ) и лактам-лактимного ( $K_{\text{T}}^{\text{LL}}$ ) равновесия и частоты мутации ( $N_{\text{m}}$ ) в зависимости от  $R_{\text{NHN}}$  ( $R_{\text{NHO}}$ ) процесса обмена протонами в цитозин-гуаниновой паре.

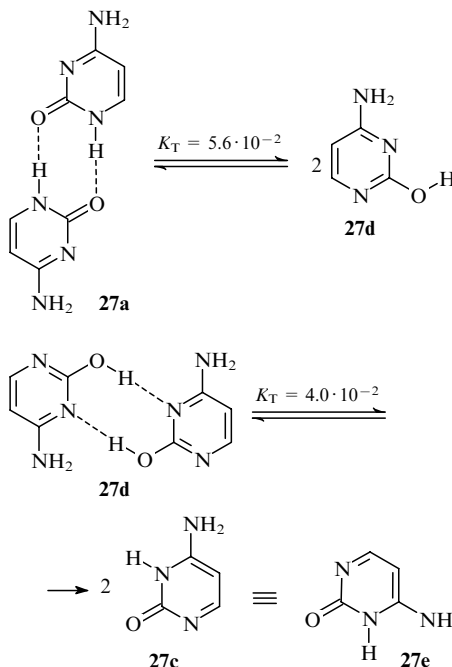
$R_{\text{NHN}}$ ( $R_{\text{NHO}}$ )	$\Delta \Delta H^\ddagger$	$\Delta \Delta H$	$K_{\text{T}}^{\text{AI}}$	$K_{\text{T}}^{\text{LL}}$	$N_{\text{m}}$
3.00	282.6	65.6	1.51	2.16	0.33
2.95	274.6	75.2	1.90	3.00	0.57
2.90	238.7	75.2	2.19	3.38	0.74
2.85	211.5	64.2	2.34	4.28	1.00
2.80	183.1	66.9	3.15	4.83	1.52
2.75	157.6	58.5	3.35	5.50	1.84
2.70	140.9	66.0	4.17	6.70	2.79

сольватационной полости цитозин-гуанинового димера, в частности, в изменении длины триадной группы межмолекулярной водородной связи ( $R_{\text{NHN}}$  ( $R_{\text{NHO}}$ )). Как видно из табл. 3, уменьшение длины триадной группы в димере вызывает уменьшение  $\Delta \Delta H^\ddagger$ , что приводит к увеличению  $K_{\text{T}}^{\text{AI}}$  и  $K_{\text{T}}^{\text{LL}}$  и, следовательно,  $N_{\text{m}}$ . Однако константа таутомерного равновесия находится в обратной пропорциональной зависимости от параметра полярности  $E_{\text{T}}$ . Следовательно, более полярный растворитель должен растянуть нуклеотидный димер вдоль межмолекулярной водородной связи, а менее полярный — сжать его. Поэтому можно сделать вывод, что более полярные растворители должны уменьшать, а менее полярные увеличивать частоту спонтанной мутации. Для мутационных процессов в ДНК растворителем является вода, поэтому предложенный нами прием моделирования влияния растворителя на таутомерное равновесие (см. раздел II) в данном случае применять нельзя, однако этот подход может быть использован для качественного описания созданных искусственно условий.

Кроме прототропных таутомерных превращений, протекающих внутри ДНК, заслуживают внимания прототропные перегруппировки непосредственно в нуклеиновых основаниях. Так, в работах<sup>105, 106</sup> было рассмотрено amino-иминное ( $27a \rightarrow 27c$ ) равновесие в цитозине.



Нетрудно понять, что перенос протона  $1\text{H} \rightarrow 3\text{H}$  может осуществляться только по межмолекулярному механизму. На наш взгляд, этот процесс включает две стадии.



Первая стадия представляет собой кето-енольное (лактим-лактимное) таутомерное превращение в соединении  $27a$  с переносом протона от аминогруппы на атом кислорода карбонильной группы по димерному механизму. Вторая стадия — это енол-кетонное (лактим-лактимное) таутомерное превращение в таутомере  $27d$  с переносом протона от гидроксильной группы к иминному атому азота N(3). Энтальпия активации ( $\Delta \Delta H^\ddagger$ ) первой стадии равна 157.8, а

второй —  $107.8 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ . Полная энтальпия всего процесса ( $\Delta\Delta H^\#$ ) равна  $168 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ , а теплота реакции ( $\Delta\Delta H$ ) составляет  $-5.0 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ . Следовательно, перенос протона  $1\text{Н} \rightarrow 3\text{Н}$  является экзотермическим процессом. В результате поворота таутомера **27с** вокруг оси  $\text{C}(2) - \text{C}(5)$  на  $180^\circ$  образуется изомер цитозина — 2-оксо-6-аминопириимидин (**27е**). Таким образом, это превращение формально можно рассматривать как 1,3-сдвиг аминогруппы и новый тип молекулярной перегруппировки.

## VII. Заключение

Нередко полагают, что в процессе прототропного таутомерного превращения перенос протона, как и другие молекулярные перегруппировки, осуществляется по внутримолекулярному механизму. Результаты современных исследований показывают, что в некоторых случаях такой механизм переноса протона и геометрически, и энергетически невыгоден. С этой позиции более приемлемым оказался так называемый коллективный (димерный, тримерный, тетрамерный или олигомерный) механизм. Механизм с участием димеров хорошо работает в случае переноса протона в орто-положение. Для переноса протона в пара-положение более удобны с точки зрения геометрии тримерные модели. Что касается функциональных групп, находящихся в мета-положении, то для описания таутомерного превращения более пригоден двухстадийный перенос протона (как принято, например, для имидазола).

Количественное описание прототропного равновесия с использованием чисто химических методов связано с некоторыми проблемами,<sup>107</sup> так как при расчете константы равновесия веществ, находящихся в низких концентрациях, не всегда удается определить с высокой точностью экспериментальные параметры. В этой связи представление  $K_T$  в виде функции порядков разрывающихся и образующихся связей при переносе протона может быть использовано для оценки достоверности экспериментальных данных.

Предложенный подход к моделированию влияния растворителя на прототропное равновесие отчасти имеет формальный характер, однако корреляция  $K_T - E_T$ , сделанная с учетом параметра полярности растворителя, может представлять практическую ценность.

## Литература

- В.М.Билбров. *Водородная связь. Внутримолекулярные взаимодействия*. Наукова думка, Киев, 1991
- S.F.Tayyari, Th.Zeegers-Huyskens, J.L.Wood. *Spectrochim. Acta, Part A*, **35**, 1289 (1979)
- S.G.Mills, P.Beak. *J. Org. Chem.*, **50**, 1216 (1985)
- M.S.Gordon, R.D.Koob. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5863 (1973)
- M.L.Morris, D.E.Tallman, M.S.Gordon. *J. Mol. Struct.*, **34**, 263 (1976)
- W.E.Noack. *Theor. Chim. Acta*, **53**, 101 (1979)
- А.И.Кольцов, Г.М.Хейфец. *Успехи химии*, **40**, 1646 (1971)
- G.Klopman, P.Andreozzi. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **86**, 481 (1977)
- Advances in Heterocyclic Chemistry. Suppl. 1.* (Eds A.R.Katritzky, A.J.Boulton). Academic Press, New York, 1976
- J.Toullec. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **18**, 1 (1982)
- K.H.Meyer, P.Kappelmeier. *Berichte*, **44**, 2718 (1911)
- D.Lee, C.K.Kim, B.-S.Lee, I.Lee, B.C.Lee. *J. Comput. Chem.*, **18**, 56 (1997)
- C.-C.Su, C.-K.Lin, C.C.Wu, M.-H.Lien. *J. Phys. Chem. A*, **103**, 3289 (1999)
- K.Suenobu, M.Nagaoka, T.Yamabe. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **461**, 581 (1999)
- J.D.Geerlings, C.A.Varma, M.C.van Hemert. *J. Phys. Chem. A*, **104**, 7409 (2000)
- S.Masuda, K.Minagawa, H.Osoka, M.Tanaka. *Nippon Kagaku Kaishi*, (8), 585 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 237545 (2000)
- A.F.Hegarty, J.P.Dowling, S.J.Eustase, M.Mc Garraghy. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2290 (1998)
- Ю.Я.Филалков, В.Л.Гумак. *Журн. физ. химии*, **53**, 885 (1979)
- Г.А.Чалабиев, М.М.Гусейнов, И.Р.Ахвердиев. *Журн. физ. химии*, **54**, 2101 (1980)
- J.N.Spenser, E.S.Holmboe, M.R.Kirshenbaum, D.W.Firth, P.B.Pinto. *Can. J. Chem.*, **60**, 1178 (1982)
- В.В.Преждо, Н.Л.Хименко, Ю.Н.Суров. *Укр. хим. журн.*, **52**, 57 (1986)
- К.Райхардт. *Растворители и эффекты среды в органической химии*, Мир, Москва, 1991. 763 с.
- K.Dimrot, C.Reichardt, T.Stepmann, F.Bollman. *Liebigs Ann. Chem.*, **661**, 1 (1963)
- M.Moriyasu, A.Kato, Y.Hashimoto. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 515 (1986)
- И.И.Кухтенко, Б.В.Чижев, В.К.Погорелый. *Теорет. и эксперим. химия*, **10**, 403 (1974)
- Дж.А.Кереселидзе. *Журн. физ. химии*, **72**, 144 (1998)
- W.J.Bouma, D.Poppinger, L.Radom. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6443 (1977)
- J.Andres, L.R.Domingo, M.T.Picher, V.S.Safont. *Int. J. Quant. Chem.*, **66**, 9 (1998)
- P.Beak, J.B.Covington, S.G.Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8284 (1976)
- R.Nakamura, K.Masuda, S.Hayashi. *J. Mol. Struct.*, **146**, 101 (1986)
- Т.М.Иванова, К.Я.Бурштейн, Л.И.Мизрах, А.М.Васильев, А.Н.Гвоздецкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 981 (1989)
- B.J.Smith, M.Th.Nguye, W.J.Bouma, L.Radom. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6452 (1991)
- C.-C.Wu, M.-H.Lien. *J. Phys. Chem.*, **100**, 594 (1996)
- T.Sugawara, I.Takasu. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **32**, 219 (1999)
- R.Gawinecki, E.D.Raczynska, D.Rasala, S.Styrcz. *Tetrahedron*, **53**, 17211 (1997)
- Дж.А.Кереселидзе, Ш.А.Самсония, М.А.Циколия. *Химия гетероцикл. соединений*, **8**, 1092 (1995)
- Дж.А.Кереселидзе. *Изв. АН Грузии. Сер. хим.*, **19**, 317 (1993)
- Дж.А.Кереселидзе. *Химия гетероцикл. соединений*, 752 (1999)
- R.W.Lawer. *Chem. Rev.*, **63**, 489 (1963)
- P.Bourbon, P.Dorbes, A.Lattes, Ph.Puig. *Bull. Soc. Pharm. (Marseille)*, **15**, 289 (1967)
- M.Ahlbrecht, S.Fischer. *Tetrahedron*, **26**, 4777 (1970)
- A.Savignac, A.Lattes. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci, Ser. C*, **272**, 1623 (1971)
- L.Duhamel, P.Duhamel, J.-C.Legal. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3230 (1972)
- A.Savignac, M.Bon, A.Lattes. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3167 (1972)
- H.Ahlbrecht. *Tetrahedron Lett.*, 4421 (1968)
- H.Ahlbrecht. *Tetrahedron Lett.*, 545 (1971)
- Н.М.Пржевальский, М.Е.Клецкий, И.И.Грандберг, Л.Ю.Костромина. *Химия гетероцикл. соединений*, 779 (1985)
- Дж.А.Кереселидзе, Н.И.Раевский, Ю.А.Борисов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 202 (1993)
- Б.А.Шайнян, А.Н.Мирскова. *Успехи химии*, **48**, 201 (1979)
- И.И.Грандберг, Т.И.Зуянова, Н.М.Пржевальский, В.И.Минкин. *Химия гетероцикл. соединений*, 750 (1970)
- N.C.Baird, M.J.S.Dewar. *J. Chem. Phys.*, **50**, 1262 (1969)
- Дж.А.Кереселидзе, М.А.Циколия, Ш.А.Самсония. *Сообщ. АН Грузии*, **147**, 408 (1993)
- М.Р.Гримметт. В кн. *Общая органическая химия. Т. 8. Химия*, Москва, 1985. С. 439
- H.Zimmermann. *Z. Electrochim.*, **65**, 821 (1961)
- G.Zundel, J.Muehlinghaus. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **26**, 546 (1971)
- Ю.А.Тетерин, Л.Н.Николенко. *Докл. АН СССР*, **210**, 1382 (1973)
- A.N.Nesmeyanov, E.B.Zavelovich, V.N.Babin, N.S.Kochetkova, E.I.Fedin. *Tetrahedron*, **31**, 1461 (1975)

58. Ю.А.Борисов, Н.П.Воробьева, И.А.Абронин, А.Ф.Коломиец. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2779 (1988)
59. Л.А.Федоров, П.Саварино, Г.Вискади, А.И.Ребров, Э.Борни. *Изв. АН. Сер. хим.*, 299 (1992)
60. B.S.Hickman, M.Mascal, J.J.Titman, I.G.Wood. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11486 (1999)
61. G.-S.Li, M.F.Ruiz-Lopez, M.-S.Zhang, B.Maigret. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **422**, 197 (1998)
62. S.O.Chua, M.J.Cook, A.R.Katritzky. *J. Chem. Soc. B*, 2350 (1971)
63. P.Jimenez, J.Layne, R.M.Claramunt, D.Sanz, J.P.Fayet, M.C.Vertut, J.Catalan, J.L.G.De Paz, G.Pfister-Guillouzo. *New J. Chem.*, **13**, 151 (1989)
64. F.Peral, E.Gallego. *J. Mol. Struct.*, **415**, 187 (1997)
65. Т.Дж.Кикалишвили, Дж.А.Кереселидзе. *Химия гетероцикл. соединений*, 1225 (2002)
66. J.Berthou, J.Elguero, C.Rerat. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **26**, 1880 (1970)
67. A.Baldy, J.Elguero, R.Faure, M.Pierrot, E.-J.Vincent. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5290 (1985)
68. J.A.S.Smith, B.Wehrle, F.Aguilar-Parrilla, H.-H.Limbach, C.Foces-Foces, F.H.Cano, J.Elguero, A.Baldy, M.Pierrot, M.M.T.Khurshid, J.-B.Larcombe-McDouall. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7304 (1989)
69. F.Aguilar-Parrilla, C.Cataviela, M.D.D.de Villegas, J.Elguero, C.Foces-Foces, J.I.G.Laureiro, F.H.Cano, H.-H.Limbach, J.A.S.Smith, C.Toiron. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1737 (1992)
70. F.Aguilar-Parrilla, G.Scherer, H.-H.Limbach, C.Foces-Foces, F.H.Cano, J.A.S.Smith, C.Toiron, J.Elguero. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 9657 (1992)
71. A.L.Llamas-Saiz, C.Foces-Foces, F.H.Cano, P.Jimenez, J.Layne, W.Meutermans, J.Elguero, H.-H.Limbach, F.Aguilar-Parrilla. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **50**, 746 (1994)
72. C.Foces-Foces, L.Llamas-Saiz, R.M.Claramunt, C.Lopez, J.Elguero. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1143 (1994)
73. F.Aguilar-Parrilla, H.-H.Limbach, C.Foces-Foces, F.H.Cano, N.Jagerovic, J.Elguero. *J. Org. Chem.*, **60**, 1965 (1995)
74. A.L.Llamas-Saiz, C.Foces-Foces, I.Sobrados, J.Elguero, W.Meutermans. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **49**, 724 (1993)
75. B.Beagley, K.J.Farnworth, E.T.Moss, R.G.Pritchard, S.Tajammal, A.E.Topping. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **50**, 1130 (1994)
76. А.Р.Катрицкий. *Успехи химии*, **41**, 700 (1972)
77. J.Frank, A.R.Katritzky. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1428 (1976)
78. Ю.Н.Шейнкер. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, (2), 37 (1980)
79. H.Besso, K.Iamafuku, H.Matsumura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 710 (1977)
80. A.Lledós, J.Bertrán. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 775 (1981)
81. M.Chevrier, J.Giellerez, J.-E.Dubois. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 979 (1983)
82. J.Mirek, A.Sugua. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **86**, 85 (1981)
83. H.B.Schlegel, P.Gund, E.M.Fluder. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5347 (1982)
84. M.J.Field, I.H.Hillier. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 617 (1987)
85. W.H.Fabian. *J. Comput. Chem.*, **12**, 17 (1991)
86. M.Szafran, M.M.Karelson, A.R.Katritzky, J.Kopot, M.C.Zerner. *J. Comput. Chem.*, **14**, 371 (1993)
87. Дж.А.Кереселидзе, Т.Ш.Заркуа. *Химия гетероцикл. соединений*, 1342 (2000)
88. J.Smets, G.Maes. *Chem. Phys. Lett.*, **187**, 532 (1991)
89. M.D.Topal, J.R.Fresco. *Nature (London)*, **263**, 285 (1976)
90. O.K.Abou-Zied, R.Jimenez, F.E.Romesberg. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4613 (2001)
91. P.Löwdin. *Adv. Quant. Chem.*, **2**, 213 (1976)
92. В.Зенгер. *Принципы структурной организации нуклеиновых кислот*. Мир, Москва, 1987
93. J.Florian, V.Hrouda, P.Hobza. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1457 (1994)
94. Е.А.Гребнева. *Укр. физ. журн.*, **37**, 1636 (1992)
95. J.W.Drake. *The Molecular Basis of Mutation*. Holden-Dey, San Francisco, 1970. P. 59
96. M.F.Goodman. *Nature (London)*, **378**, 237 (1995)
97. P.Strazewski, C.Tamm. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 36 (1990)
98. J.P.Lewis, O.F.Sankey. *Biophys. J.*, **69**, 1068 (1995)
99. M.Hutter, T.Clark. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7574 (1996)
100. M.Meyer, J.Suhnel. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **15**, 619 (1997)
101. J.Bertran, A.Olivia, L.Rodriguez-Santiago, M.Sodupe. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8159 (1998)
102. R.Czerminski, J.S.Kwiatkowski, W.B.Person, K.Szczepaniak. *J. Mol. Struct.*, **198**, 297 (1989)
103. L.Gorb, J.Leszczynski. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5024 (1998)
104. J.Leszczynski. *J. Phys. Chem. A*, **102**, 2357 (1998)
105. T.K.Ha, H.-J.Keller, R.Gunde. *J. Phys. Chem. A*, **103**, 6612 (1999)
106. P.U.Civcir. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **532**, 157 (2000)
107. A.R.Katritzky, M.Karelson, Ph.A.Harris. *Heterocycles*, **32**, 329 (1991)

## SOME NEW VIEWS ON THE MECHANISM OF TAUTOMERIC TRANSFORMATIONS

J.A.Kereselidze, T.Sh.Zarqua, T.J.Kikalishvili, E.J.Churgulia, M.C.Makaridze

Department of Chemistry, I.Javakhishvili Tbilisi State University

1, Prosp. I.Chavchavadze, 380028 Tbilisi, Georgia, Fax +99(53)222-1103

Published data conserving the prototropic tautomerism of some carbonyl and nitrogen-containing acyclic and heterocyclic compounds are described systematically. The mechanisms of intramolecular and intermolecular proton transfer during tautomeric transformations are considered. On the basis of the results of semiempirical and *ab initio* quantum-chemical calculations, preference is given to the intermolecular collective (dimeric, trimeric, tetrameric, or oligomeric) mechanism. A new approach to description of the solvent effect on the prototropic tautomeric equilibrium is proposed.

Bibliography — 107 references.

Received 22nd April 2002