

EQUILIBRE LACTIME-LACTAME DES HYDROXY-PYRIDINES ET DES HYDROXY-PYRIMIDINES
 (URACILES) EN MILIEU APOLAIRE : ETUDE INFRA-ROUGE

Marianne CHEVRIER, Olivier BENSAUDE, Jean GUILLEREZ et Jacques-Emile DUBOIS*

Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Université Paris VII,
 associé au C.N.R.S., 1, rue Guy de la Brosse, 75005 PARIS.

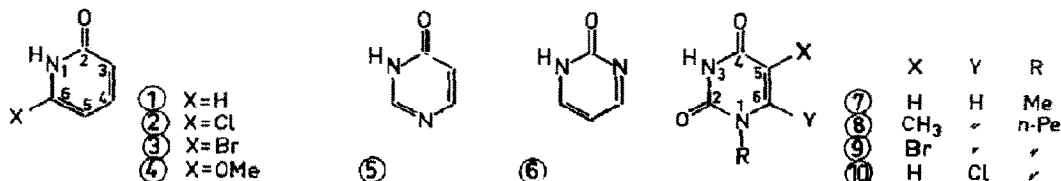
Abstract. - *In contrast to what observed with mono hydroxy-pyridines and -pyrimidines the lactim-lactam equilibrium of uracils is not found to be markedly influenced by solvent polarity.*

Les tautomères lactames des hydroxypyrimidines et des hydroxypurines, constituants des acides nucléiques, sont les formes prédominantes en solution.¹



Cependant, les tautomères lactimes, même minoritaires, sont susceptibles d'induire des erreurs de transcription et de répliation.² Il est donc important d'en estimer les proportions. Les sites actifs des polymérases ont probablement, comme ceux de nombreux enzymes, un caractère de milieu apolaire. Or, la tautomérie lactime/lactame des hydroxypyridines, de structures voisines subit l'influence décisive du solvant.^{1,3,4} Dans l'eau, le tautomère lactame prédomine d'un facteur 10^3 pour 1' hydroxy-2 pyridine⁵ ou 6.10^3 pour la dihydroxy-2,4 pyrimidine (uracile)⁶ et seulement $1.3.10^3$ pour le bromo-5 uracile⁶ (d'où peut-être une explication du pouvoir mutagène de ce dernier).⁷ Par contre, 1' hydroxy-2 pyridine présente autant de forme lactame que de forme lactime dans l'hexane. La tautomérie des uraciles subit-elle la même influence du solvant

Pour cette étude, on ne peut aisément⁸ utiliser la spectroscopie UV pour l'évaluation des constantes de tautomérie. En effet, d'une part, en solvant apolaire, l'autoassociation favorise fortement les tautomères lactames,³ d'autre part, les spectres UV des composés modèles des uraciles (l'hydrogène mobile étant remplacé par un méthyle) ne sont pas nettement différenciés. Par contre, en Infra-Rouge, les formes lactimes et lactames monomères⁹ sont caractérisables par leurs bandes d'absorption autour de 3580 cm^{-1} (ν_{OH}) et 3400 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$) (Figure 1).



Mono-hydroxy-pyridines et -pyrimidines

Nos résultats présentés au tableau I établissent que, pour une série de d'hydroxy-2 pyridines substituées au carbone 6 par un groupe électroattracteur, le rapport des densités optiques des bandes NH et OH est voisin de la constante de tautomérie lactame/lactime estimée par U.V. On admet que cette observation reste valable pour tous les composés étudiés.

Cette hypothèse permet une détermination facile de l'absorbance des formes lactimes de l'hydroxy-2 pyridine et des mono-hydroxy-pyrimidines dans divers solvants chlorés. On constate que l'ordre de grandeur des effets de solvants est le même pour les mono-hydroxy-pyridines et pyrimidines et qu'il ne suit pas simplement l'ordre des polarités (inversion du chloroforme)¹⁰

TABLEAU I : Constantes de tautomérie:(lactame)/(lactime).


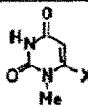

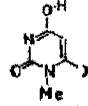

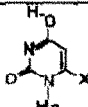
composé solvant	1	2	3	4	5	6
CCl ₄	10 ^b	0,07 ^a ; 0,09 ^b	0,1 ^a ; 0,14 ^b	0,06 ^a ; 0,07 ^b	1 ^b	100 ^b
CHCl ₃	100 ^b	0,5 ^a ; 0,45 ^b	1 ^a ; 0,6 ^b	1 ^a ; 1,1 ^b	> 5 ^b	- ^d
CH ₂ Cl-CH ₂ Cl	- ^d	0,22 ^a ; 0,23 ^b	0,3 ^a ; 0,34 ^b	0,6 ^a ; 0,5 ^b	- ^d	- ^d
H ₂ O	1000 ^c	5,3 ^a	5,4 ^a	50 ^a	340 ^c	2200 ^c

a) mesurée par spectroscopie U.V. ; b) rapport des intensités des bandes OH et NH en I.R.; c) estimations obtenues par la méthode des basicités. d) élevée et non mesurable.

Di-hydroxy-pyrimidines (Uraciles)

En raison de leur faible solubilité, on ne peut pas étudier les di-hydroxy-pyrimidines telles quelles, ni les nucléosides associés. Cette difficulté a été contournée en introduisant un groupe alkyle sur l'azote N(1) ; en principe cette substitution n'affecte pas plus les propriétés de la base qu'un sucre sur le même azote. Dans le CCl₄, pour tous les uraciles étudiés, (composés 7 à 10) on observe une bande (lactame) fine et très intense à 3400 cm⁻¹, et rien entre 3500 et 3600 cm⁻¹ (lactime), même à de fortes concentrations (Figure 2). Le taux de lactime ne saurait donc excéder un pour mille¹¹ (l'ordre de grandeur dans l'eau).

TABLEAU II : Moments dipolaires calculés (CNDO-2) et expérimentaux.

	μ calc (D)	μ exp (D)		X	μ calc (D)	μ exp (D)
	5.0	4.07 ^{12c}		H	4,56	4,15 ^{12a}
				Cl	2,9	3,06 ^{12a}
	3.87	-		H	8,71	-
				Cl	7,47	-
	1.42	-		H	5,33	-
				Cl	4,13	-

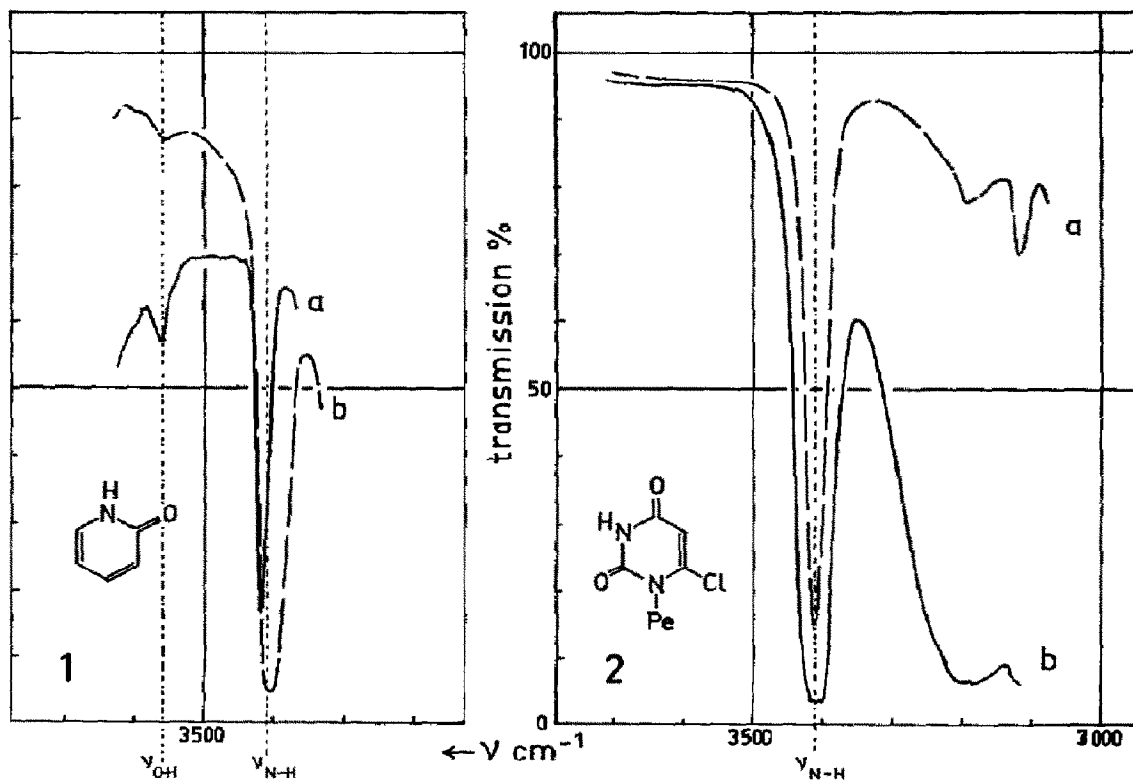


Figure 1 : Spectres Infra-Rouge de l'hydroxy-2 pyridine (1) ; a) dans CCl_4 sur 10 cm de trajet optique, et b) dans CHCl_3 sur 1 cm de trajet optique.

Figure 2 : Spectres Infra-Rouge du n-pentyl-1 chloro-6 uracile dans CCl_4 sur 2 cm de trajet optique ; a) concentration = $1,2 \times 10^{-2} \text{ M.l}^{-1}$; b) concentration = $3,2 \times 10^{-2} \text{ M.l}^{-1}$. Môme avec un trajet optique de 10 cm, aucune bande n'apparaît entre 3500 et 3600 cm^{-1} . L'absorption observée sur tous les spectres au-dessous de 3350 cm^{-1} est due aux espèces autoassociées.

Conclusion

Nous concluons que l'influence du solvant sur la position d'équilibre tautomère est très différente pour les deux classes de composés précédemment étudiées. Cette observation est déconcertante,¹¹ mais on peut avancer une interprétation des effets opposés constatés pour les hydroxy-2 pyridines et les uraciles si on admet que l'influence du solvant sur un équilibre tautomère se réduit en première approximation aux effets diélectriques.¹² Les solvants apolaires déstabilisent les tautomères les plus polaires. Le moment dipolaire d'un substrat peut être estimé par calcul CNDO-2 en bon accord avec les résultats expérimentaux connus¹³ (Tableau II). Ainsi, le tautomère lactame de l'hydroxy-2 pyridine est plus polaire que chacune des formes syn et anti du lactime. Par contre, les monolactimes des uraciles (hydroxy-4) sont plus polaires que le lactame, le déplacement vers le lactame est seul possible au sens de cette interprétation simplifiée.

Remerciements. - Nous sommes reconnaissants envers le Dr. H. Mir Hedayatullah pour de fructueuses discussions et D. Maillard pour sa participation aux calculs CNDO-2.

Références

1. Pour une revue, voir J. Elguero, C. Marsin, A.R. Katritzky et P. Linda, Adv. in Het. Chem., Suppl. 1 Academic Press, New York (1976).
2. a) J.D. Watson et F.H. Crick, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 18, 123 (1953).
b) M.D. Topal et J.R. Fresco, Nature, 263, 285 (1976).
3. a) P. Beak, Acc. Chem. Res., 10, 186 (1977) .
b) P. Beak, J.B. Covington, S.G. Smith, J.H. White et J.M. Zeigler, J.Org.Chem., 45, 1354 (1980).
4. a) O. Bensaude, M. Chevrier et J.E. Dubois, Tetrahedron Lett., 2221 (1978).
b) J. Guillerez, O. Bensaude et J.E. Dubois, J.Chem.Soc. Perkin II, 620 (1980).
5. S.F. Mason, J.Chem.Soc., 5010 (1957).
6. A.R. Katritzky et A.J. Waring, J.Chem.Soc., 1540 (1962).
7. A.L. Lehninger, "Biochemistry", Worth publishers Inc, New York, (1977), p. 879.
8. Dans leurs études, Beak et ses collaborateurs (réf.3) ont utilisé des cellules de 3 mètres et des concentrations de 10^{-7} Mole/litre.
9. En UV les spectres des lactames monomères et dimères ne sont pas différenciés (réf.3b). Par contre, en IR, les monomères présentent des bandes fines au-dessus de 3300 cm^{-1} (Figures 1 et 2) alors que les dimères sont caractérisés par une très large bande d'absorption entre 3200 et 2700 cm^{-1} . O. Bensaude, M. Chevrier et J.E. Dubois, J.Amer.Chem.Soc., 100, 7055 (1978) et références citées.
10. Ce comportement est sans doute lié au caractère donneur des liaisons hydrogène du chloroforme, lequel, comme l'eau, les alcools, les acides carboxyliques, favorise les formes lactames par association spécifique.⁴
11. L'analyse des spectres IR à hautes températures et en phase vapeur permet d'aboutir à la même conclusion. M.J. Nowak, K. Szczepaniak, A. Barski et D. Shugar, Z. Naturforsch. 33c, 876-883, (1978).
12. C. Reichardt "Effets de solvants en chimie organique", Trad. Fr., Flammarion, Paris, (1969).
13. a) Pour les moments dipolaires expérimentaux se référer à : I. Kulakowska, M. Geller, B. Lesyng and K.L. Wierzchowski, Biochim. et Biophys. Acta, 361, 119 (1974);
b) J.S. Kwiatkowski et B. Pullmann in Adv. in Het.Chem., p. 286, 18 Acad. Press. (1975).
c) M.H. Krackov, C.M. Lee et H.B. Mautner, J.Amer.Chem.Soc., 87, 892 (1965).

(Received in France 11 May 1980)