

УДК 539.192

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ТАУТОМЕРНЫХ ФОРМ ЗАРЯЖЕННЫХ И НЕЙТРАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ В РАМКАХ МЕТОДА РМЗ

© 2009 А. А. Швед

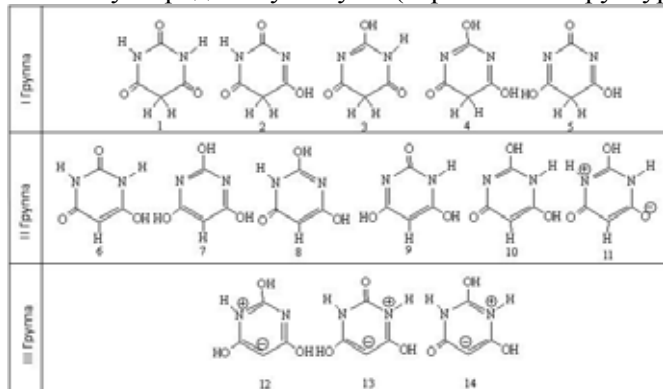
В данной работе рассмотрены таутомеры нейтральной и анионной форм барбитуровой кислоты. Для каждого таутомера проведен конформационный анализ, позволивший определить возможные конформации. Для всех рассмотренных структур были рассчитаны энтальпия, энтропия и энергия Гиббса их образования. Сравнение с результатами неэмперических расчетов (B3LYP/D95) показали качественное согласие между соответствующими величинами. Расчет процентного соотношения таутомеров показал, что трикетто-форма как для нейтральной молекулы барбитуровой кислоты, так и для ее аниона преобладает в значительной степени (~ 99%). Определена структура и рассчитаны термодинамические параметры образования переходного состояния между двумя наиболее энергетически выгодными таутомерами барбитуровой кислоты.

Введение.

Одним из основополагающих принципов супрамолекулярной химии является принцип молекулярной комплементарности (принцип «хозяин»-«гость»). Образующийся молекулярный комплекс стабилизируется за счет образования водородных связей, ионных пар, образования и разрывами соответствующих ковалентных связей. Примером образования таких комплексов может служить селективное связывание монослоя производных меламина («хозяин») с молекулами барбитуровой кислоты («гость») [1]. Ввиду того, что в водной среде барбитуровая кислота в той или иной степени ионизирована, для корректного описания основных закономерностей ее взаимодействия с монослоем замещенных меламина, необходимо изучить не только таутомерию ее нейтральной, но также и ионизированной формы и провести соответствующий конформационный анализ. В данной работе для определения наиболее устойчивых конформаций таутомеров барбитуровой кислоты в газовой фазе в рамках квантово-химического полумпирического метода РМЗ были рассчитаны термодинамические параметры (энтальпия, энтропия и энергия Гиббса) их образования. Все расчеты проводились с использованием программного комплекса Морас2000.

Таутомеры нейтральной формы барбитуровой кислоты.

Для нейтральной формы барбитуровой кислоты характерна кето-енольная [2] и лактам-лактимная [3] таутомерия. Не трудно посчитать, что у нейтральной молекулы барбитуровой кислоты имеется четырнадцать таутомеров. Для того чтобы облегчить читателю их визуальное восприятие, мы условно разбили их на три группы в зависимости от количества атомов водорода у незамещенного атома углерода (см. рис. 1). Так молекулы первой группы содержат два таких атома, второй – один (сопряженная система), в молекулах третьей группы атомы водорода у незамещенного атома углерода отсутствуют (карбоновые структуры).

**Рис. 1.** Схематическое изображение таутомеров нейтральных форм барбитуровой кислоты.

Для определения наиболее термодинамически устойчивых структур нейтральной формы барбитуровой кислоты, был проведен конформационный анализ. Этот анализ заключался во вращении одной или нескольких ОН-групп вокруг связи С–О, т.е. величина торсионного угла N–C–O–H варьировалась от 0° до 360° с шагом 20°, в каждой точке была рассчитана энтальпия образования соответствующей структуры. Ввиду того, что в некоторых структурах присутствует одна ОН-группа, в других – две, а в третьих – три, в первом случае варьировали величину одного торсионного угла N–C–O–H (обозначен, как α), во втором – двух (обозначены, как α и β), в третьем – трех (обозначены, как α , β и γ). В результате проведенного анализа для структур с одной ОН-группой была построена зависимость стандартной энтальпии образования таутомера 2 барбитуровой кислоты от величины торсионного угла α (см., например, рис. 2).

На рис. 3 присутствуют два минимума, что говорит о наличии двух устойчивых таутомерных форм. Но может быть и один минимум, например, для таутомеров 6 и 3. Результатом конформационного анализа молекул с двумя ОН-группами стало построение поверхности потенциальной энергии (см., например, рис. 3), на которой присутствуют четыре минимума, соответствующие четырем устойчивым конформациям барбитуровой кислоты.

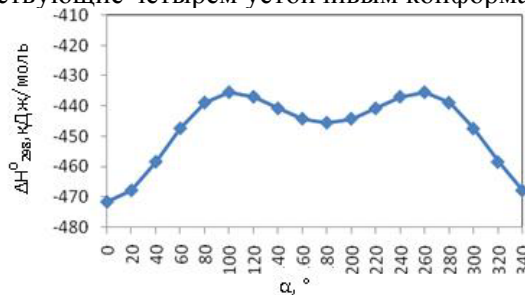


Рис. 2. Зависимость стандартной энтальпии образования таутомера 2 барбитуровой кислоты от величины торсионного угла α .

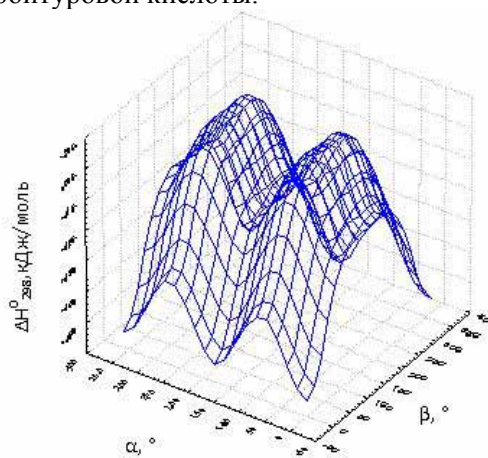


Рис. 3. Поверхности потенциальной энергии таутомера 8.

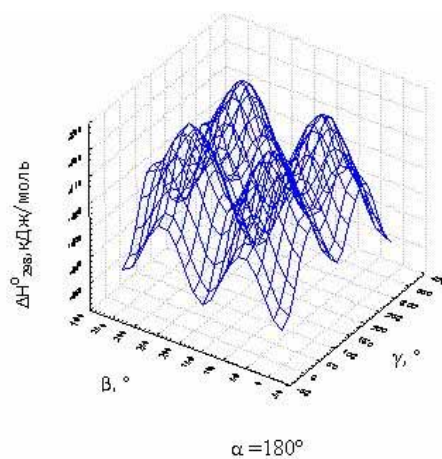
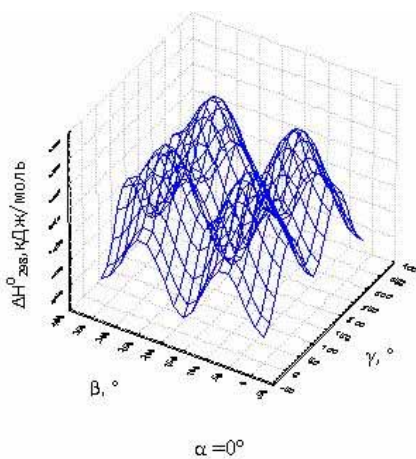


Рис. 4. Сечения четырехмерной поверхности потенциальной энергии таутомера 7.

Если принцип проведения конформационного анализа в двух первых случаях понятен, то конформационный анализ молекулы барбитуровой кислоты, содержащей три ОН-группы требует, на наш взгляд, более детального описания. Как уже было показано выше, результатом

вращения одной ОН-группы является зависимость с двумя минимумами при 0° и 180° . Для молекулы, содержащей три ОН-группы, величина торсионного угла α фиксируется как 0° в первом случае и как 180° - во втором. Далее, при фиксированном значении α , варьируются величины углов β и γ , как в случае молекулы с двумя ОН-группами. Результатом такого анализа являются два сечения четырехмерной поверхности (см. рис. 4). На каждой из представленных поверхностей присутствует четыре минимума.

Отметим, что для таутомеров, не содержащих ОН-групп, проведение подобного анализа не имело смысла, так как для них возможно образование только одного таутомера. Некоторые из полученных конформаций эквивалентны, поэтому, в общей сложности, рассматривали таутомера барбитуровой кислоты. Для всех этих структур были рассчитаны термодинамические параметры (энтальпия, энтропия, энергия Гиббса) их образования (см. табл. 1).

Таблица 1. Термодинамические параметры образования таутомеров нейтральной формы барбитуровой кислоты.

	ΔH_{298}^0 , кДж/моль	ΔS_{298}^0 , Дж/моль·К	ΔG_{298}^0 , кДж/моль
Группа I			
Таутомер-1	-518,96	-1162,30	-172,59
Таутомер-2($\beta=0$)	-470,91	-1161,79	-124,70
Таутомер-2($\beta=180$)	-452,54	-1155,99	-108,05
Таутомер-3 ($\alpha=0$)	-461,37	-1166,68	-113,70
Таутомер-4 ($\alpha=180;\beta=180$)	-419,44	-1177,45	-68,56
Таутомер-4 ($\alpha=0;\beta=180$)	-413,35	-1175,86	-62,95
Таутомер-4 ($\alpha=180;\beta=0$)	-403,40	-1175,82	-53,00
Таутомер-4 ($\alpha=0;\beta=0$)	-400,16	-1174,77	-50,08
Таутомер-5 ($\beta=180;\gamma=180$)	-418,38	-1177,84	-67,38
Таутомер-5 ($\beta=0;\gamma=180$)	-398,67	-1174,79	-48,58
Таутомер-5 ($\beta=0;\gamma=0$)	-377,21	-1171,19	-28,20
Группа II			
Таутомер-6 ($\beta=0$)	-485,57	-1171,93	-136,34
Таутомер-7 ($\alpha=0;\beta=180;\gamma=180$)	-459,78	-1186,51	-106,19
Таутомер-7 ($\alpha=180;\beta=0;\gamma=180$)	-451,83	-1186,04	-98,39
Таутомер-7 ($\alpha=0;\beta=0;\gamma=180$)	-449,04	-1185,72	-95,70
Таутомер-7 ($\alpha=0;\beta=0;\gamma=0$)	-439,19	-1184,87	-86,10
Таутомер-8 ($\alpha=0;\beta=180$)	-459,54	-1182,03	-107,29
Таутомер-8 ($\alpha=0;\beta=0$)	-454,02	-1182,20	-101,73
Таутомер-9 ($\beta=180;\gamma=180$)	-450,87	-1180,76	-99,00
Таутомер-9 ($\beta=180;\gamma=0$)	-436,01	-1179,15	-84,62
Таутомер-9 ($\beta=0;\gamma=180$)	-432,21	-1170,89	-83,28
Таутомер-9 ($\beta=0;\gamma=0$)	-419,27	-1170,91	-70,34
Таутомер-10 ($\alpha=180;\beta=0$)	-421,90	-1178,52	-70,70
Таутомер-10 ($\alpha=0;\beta=0$)	-392,06	-1169,00	-43,69
Таутомер-11 ($\alpha=0$)	-387,82	-1177,61	-36,89
Группа III			
Таутомер-12($\alpha=0;\beta=0;\gamma=0$)	-231,09	-1181,92	121,12
Таутомер-12 ($\alpha=0;\beta=180;\gamma=0$)	-209,39	-1179,83	142,20
Таутомер-13($\beta=180;\gamma=0$)	-262,78	-1174,24	87,14
Таутомер-13($\beta=0;\gamma=0$)	-216,35	-1164,72	130,74
Таутомер-14 ($\alpha=0;\beta=0$)	-166,82	-1161,54	179,31

Из табл. 1 видим, что третья группа таутомеров термодинамически не устойчива, энергия Гиббса их образования больше 0 (что неудивительно, так как это карбены). Для структур первой и второй групп значения ΔG_{298}^0 образования отрицательны, т.е. их присутствие в смеси в той или иной степени возможно.

Для того чтобы определить, какие из этих таутомеров преобладают, определим процентное содержание таутомеров. Зная значения энергии Гиббса образования каждой из таутомерных форм, нетрудно рассчитать мольные доли таутомеров в смеси. Барбитуровая кислота почти полностью присутствует в таутомерной форме 1- 99,99995%; процентное содержание таутомера 2 равно $4,03 \cdot 10^{-7}\%$. Для всех остальных таутомеров процентное содержание в смеси пренебрежимо мало.

Таблица 2. Термодинамические параметры (ΔH_{298}^0 , кДж/моль, $\Delta \Delta G_{298}^0$, кДж/моль), рассчитанные в рамках методов MNDO, AM1, PM3, B3LYP/D95.

	ΔH_{298}^0 , кДж/моль			$\Delta \Delta G_{298}^0$, кДж/моль	
	MNDO ^a	AM1 ^a	PM3	B3LYP/D95 ^o	PM3
Таутомер-1	-496.6	-451.0	-518.9	0	0
Таутомер-6	-481.6	-403.3	-485.6	48	36
Таутомер-2	-483.7	-386.2	-470.9	63	47
Таутомер-3	-471.5	-369.0	-461.4	84	58
Таутомер-8	-510.0	-366.5	-459.5	-	65
Таутомер-7	-536.4	-347.3	-459.8	95	66
Таутомер-9	-482.8	-355.6	-450.8	96	73
Таутомер-10	-447.3	-315.9	-421.9	-	101
Таутомер-4	-461.9	-304.6	-419.4	129	104
Таутомер-5	-	-	-418.3	136	105
Таутомер-11	-384.5	-310.0	-387.8	-	135

^a - Данные взяты из [4].

^o - Данные взяты из [5].

Из табл.2 видим, что полуэмпирический метод PM3 дает по энергии Гиббса последовательность таутомеров, совпадающую с неэмпирическим методом B3LYP/D95. Отметим также, что последовательность таутомеров по энтальпии в полуэмпирических методах не совпадает между собой. Вместе с тем, методы AM1 и PM3 дают практически одинаковую качественную картину, тогда как метод MNDO показывает, что наименьшую энтальпию имеет таутомер 7, а не таутомер 1.

Трикето форма барбитуровой кислоты.

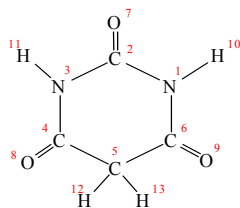


Рис. 5. Нумерация атомов в трикето форме барбитуровой кислоты.

Данный подраздел посвящен трикето-форме барбитуровой кислоты, которая, как это следует из данных расчета наиболее устойчива в газовой фазе и хорошо изучена экспериментально в твердом состоянии и в водных растворах [4]. В табл. 3 дана сравнительная характеристика длинны связей, углов в трикето-форме барбитуровой кислоты полученные неэмпирическими так и полуэмпирическими методами с экспериментальными данными. На рис. 5 приведена нумерация атомов. В последней строке табл.3 представлены значение стандартных отклонений длин связей и углов каждого из представленных неэмпирических и полуэмпирических методов. Как видно из значений S длины связей лучше описываются неэмпирическими методами, в то время как, углы в молекуле – полуэмпирическими методами. Видно, что метод PM3 дает наилучшее согласие с экспериментом по длинам связи. Однако

этот метод лучше всего описывает молекулярное взаимодействие при описании монослоев замещенных меламина [6]. В дальнейшем полученные структуры барбитуровой кислоты и ее анионов будут использованы при учете смены растворителя для определения термодинамических параметров кластерообразования производных меламина на поверхности раздела фаз вода-пар.

Таблица 3. Геометрические параметры (длины связей, Å; углы в градусах) трикетто формы барбитуровой кислоты.

Параметры ^a	Не эмпирические методы				Полуэмпирические методы			Эксп ^b
	HF ^b	MP2 ^b	B3LYP ^b	B3PW91 ^b	MNDO ^c	AM1 ^c	PM3	
R(C4- C5)	1.510	1.512	1.519	1.514	1.525	1.508	1.508	1.503
R(C5- C6)	1.510	1.512	1.519	1.514	1.525	1.508	1.508	1.503
R(N1- H10)	0.999	1.017	1.014	1.014	1.008	0.999	1.000	-
R(N3- H11)	0.999	1.017	1.014	1.014	1.008	0.999	1.000	-
R(C2= O7)	1.188	1.219	1.213	1.211	1.226	1.246	1.221	1.217
R(C4= O8)	1.188	1.222	1.213	1.212	1.225	1.240	1.128	1.219
R(C6= O9)	1.188	1.222	1.213	1.212	1.225	1.240	1.128	1.219
R(C5-H12)	1.083	1.095	1.096	1.096	1.116	1.126	1.111	-
R(C5-H13)	1.083	1.095	1.096	1.096	1.116	1.126	1.111	-
R(N1- C2)	1.376	1.391	1.393	1.389	1.409	1.406	1.425	1.378
R(C2- N3)	1.376	1.391	1.393	1.389	1.409	1.406	1.425	1.376
R(N3- C4)	1.375	1.389	1.390	1.386	1.414	1.394	1.424	1.388
R(C6- N1)	1.375	1.389	1.390	1.386	1.414	1.394	1.424	1.387
S	0.016	0.005	0.010	0.009	0.011	0.011	0.055	-
θ(N3C2N1)	115.2	114.2	114.6	114.6	116.0	118.8	118.9	118.0
θ(C6C5C4)	117.2	118.0	118.0	118.1	116.3	116.4	115.5	115.8
θ(H10N1C2)	115.4	115.2	115.2	115.1	116.1	116.9	117.2	-
θ(H11N3C2)	115.4	115.2	115.2	115.1	116.1	116.9	117.2	-
θ(O7C2N1)	121.4	122.9	122.7	122.7	122.0	120.5	120.5	119.3
θ(O8C4N3)	122.4	121.4	121.4	121.4	118.0	116.0	116.0	118.7
θ(O9C6N1)	122.4	121.4	121.4	121.4	124.2	121.8	116.0	119.6
θ(H12/13C5C4)	108.2	108.2	108.2	108.2	108.3	108.2	109.2	-
θ(C4N3C2)	127.7	128.2	128.1	128.1	126.1	123.5	122.0	125.5
θ(C5C4N3)	116.1	115.7	115.6	115.5	117.8	118.9	119.6	117.4
S	2.3	2.7	2.6	2.6	2.2	1.8	2.4	-

^a - Для пронумерованных атомов (см. рис. 5)^b - Данные взяты из [4].^c - Данные взяты из [5].

Таутомеры анионной формы барбитуровой кислоты.

Для каждой термодинамически устойчивой таутомерной формы барбитуровой кислоты путем последовательного отщепления протона были получены анионы. Так, например, от таутомера 7 (рис. 1), поочередно отщепляли атомы водорода при трех гидроксильных группах и один от метиновой группы. В результате получили четыре аниона, два из которых энантиомеры. Аналогичным образом были получены остальные анионы.

По аналогии с нейтральными структурами мы отнесли все полученные анионы к одной из трех групп в зависимости от количества атомов водорода у незамещенного атома углерода (см. рис. 6).

По схеме, описанной для нейтральных структур, был проведен конформационный анализ для анионов барбитуровой кислоты. Некоторые конформеры анионов идентичны. Поэтому термодинамические параметры образования анионов барбитуровой кислоты были рассчитаны для всех несовпадающих структур (см. табл.4).

Видим, что для всех структур, представленных в табл.4, энергия Гиббса их образования отрицательна, а значит, возможно образование любого из них. Процентное содержание иона таутомера 4 равно 99,99%; иона таутомера 1 равно $2,13 \cdot 10^{-2}\%$; иона таутомера 5 равно $2,36 \cdot 10^{-3}\%$; иона таутомера 2 равно $6,17 \cdot 10^{-8}\%$. Как видно преобладание таутомера 4, настолько велико что образование остальных таутомеров анионов барбитуровой кислоты маловероятно.

На рис.9 представлена структура и в табл.5 приведенные термодинамические параметры переходного состояния между двумя наиболее выгодными таутомерами формами анионов 1 и 4.

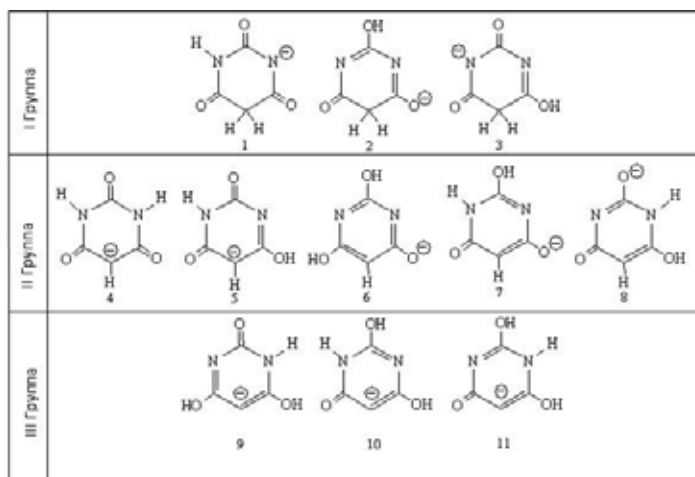


Рис. 6. Схематическое изображение таутомеров анионной формы барбитуровой кислоты.

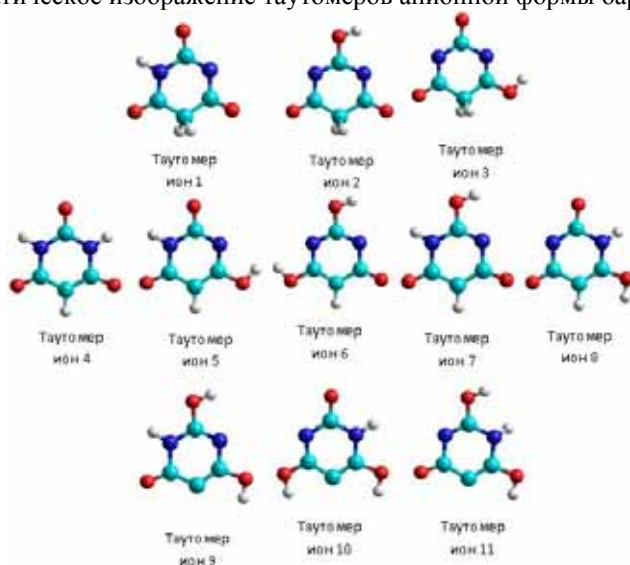


Рис. 7. Оптимизированные таутомеры анионных форм барбитуровой кислоты.

Таблица 4. Термодинамические параметры образования таутомеров анионной формы барбитуровой кислоты.

Система	ΔH_{298}^0 , кДж/моль	ΔS_{298}^0 , Дж/моль·К	ΔG_{298}^0 , кДж/моль
Группа I			
Анион таутомер -1	-684,83	-1038,93	-375,23
Анион таутомер -2($\alpha=0$)	-655,70	-1047,17	-343,64
Анион таутомер -3($\beta=0$)	-612,78	-1047,52	-300,62
Группа II			
Анион таутомер -4	-709,78	-1052,30	-396,19
Анион таутомер -5($\beta=0$)	-682,47	-1049,30	-369,78
Анион таутомер -6 ($\alpha=0$; $\gamma=180$)	-632,65	-1057,09	-317,64
Анион таутомер -6 ($\alpha=180$; $\gamma=180$)	-628,10	-1056,17	-313,36
Анион таутомер -6 ($\alpha=0$; $\gamma=0$)	-621,99	-1056,59	-307,13
Анион таутомер -6 ($\alpha=180$; $\gamma=0$)	-620,02	-1056,05	-305,31
Анион таутомер -7($\alpha=0$)	-627,20	-1054,11	-313,08
Анион таутомер -8($\beta=0$)	-610,94	-1052,04	-297,43
Группа III			
Анион таутомер -9($\beta=0$; $\gamma=0$)	-453,15	-1050,85	-140,00
Анион таутомер -9($\beta=180$; $\gamma=0$)	-437,14	-1048,44	-124,70
Анион таутомер -10($\alpha=0$; $\beta=0$)	-410,36	-1046,82	-98,41
Анион таутомер -11($\alpha=0$; $\beta=0$)	-361,56	-1038,37	-52,126

На рис. 8 представлена структура и в табл.5 приведенные термодинамические параметры переходного состояния между двумя наиболее выгодными таутомерами формами анионов 1 и 4.

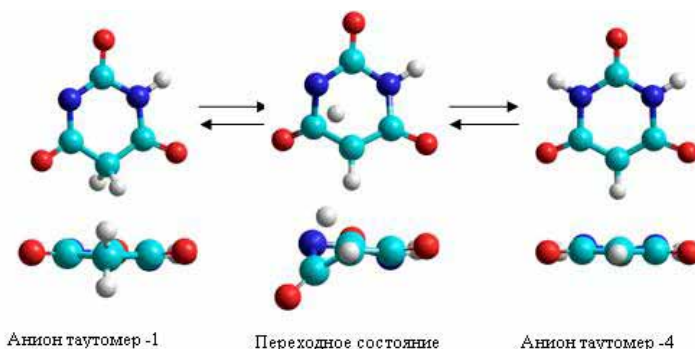


Рис. 8. Переходное состояние

Таблица 5. Термодинамические параметры переходного состояния между анион-таутомерами

$\Delta H_{298}^{\ddagger}$, кДж/моль	-684,83	-684,83	-709,78
$\Delta S_{298}^{\ddagger}$, Дж/моль·К	-1038,93	-1039,49	-1052,30
$\Delta G_{298}^{\ddagger}$, кДж/моль	-375,23	-375,06	-396,19

Как видно из рис. 8 переходное состояние имеет не плоскую структуру: группа C=O уходит под плоскость молекулы, а «переходящий» атом водорода находится в промежуточном положении над плоскостью молекулы.

Выводы

Для нейтральной и анионной формы барбитуровой кислоты были рассмотрены возможные таутомеры. Для каждого из таутомеров был проведен конформационный анализ величин торсионных углов N-C-O-N. Для наиболее устойчивых конформеров, в рамках квантово-химического полуэмпирического метода PM3, были рассчитаны термодинамические параметры (энтальпия, энтропия и энергия Гиббса) их образования. Установлено, что кето-форма является наиболее устойчивой как для нейтральной так и анионной формы молекулы. Для нейтральной молекулы концентрация кето-формы на пять порядков выше чем остальных таутомеров, а для анионной формы различие составляет два порядка. Определены структурные и термодинамические параметры переходного состояния между двумя наиболее энергетически выгодными формами анионов барбитуровой кислоты.

Полученные данные о структуре барбитуровой кислоты и ее анионов будут использованы для определения термодинамических параметров кластерообразования производных меламина при смене растворителя.

Список литературы

1. Vollhardt, D.; Liu, F.; Rudert, R. J. Phys. Chem. B 2005, 109,17635
2. Katritzky AR, Elguero J, et al. (1976). The Tautomerism of heterocycles. New York: Academic Press
3. Spencer Knapp, Frank S. Gibson Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p.516 (1998); Vol. 70, p.101 (1992)
4. K. Senthilkumar & P. Kolandaivel. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 16: 263–272, 2002.
5. V. B. Delchev. Journal of Structural Chemistry, Vol. 45, No. 4, pp. 570-578, 2004
6. Yu. B. Vysotsky, A. A. Shved, E. A. Belyaeva, E. V. Aksenenko, V. B. Fainerman, D. Vollhardt, R. Miller. J. Phys. Chem. B 2009, 113, 13235–13248

Поступила в редакцию 15 сентября 2009 г.

О. О. Швед. Конформаційний аналіз таутомерних форм заряджених і нейтральних молекул барбітурової кислоти в рамках методу РМ3

В даній роботі розглянуто таутомери нейтральної і аніонної форм барбітурової кислоти. Для кожного таутомера проведено конформаційний аналіз, що дозволив визначити можливі конформації. Для всіх розглянутих структур були розраховані ентальпія, ентропія і енергія Гіббса їх утворення. Порівняння з результатами неемпіричних розрахунків (B3LYP/D95) показало якісну згоду між відповідними величинами. Розрахунок процентного співвідношення таутомерів показав, що трикетто-форма як для нейтральної молекули барбітурової кислоти, так і для її аніона переважає в значній мірі (~ 99%). Визначена структура і розраховані термодинамічні параметри утворення перехідного стану між двома найбільш енергетично вигідними таутомерами барбітурової кислоти.

A. A. Shved. Conformational analysis of tautomeric forms of the molecules of charged and neutral barbituric acid within the framework of the method PM3.

In this work tautomers of neutral and anionic forms of barbituric acid are considered. For each tautomer conformational analysis has been made to define possible conformation. Enthalpy, entropy and the Gibbs energy of this structures formation have been calculated. Comparison this results with the results of nonempiric method (B3LYP/D95) shows their quality coincidence.

Calculation of per cent correlation of tautomers has been showed that threeketo-form both for the neutral molecule of barbituric acid, and for its anion prevails largely (~ 99%). A structure and thermodynamics parameters of formation of the transitional state of barbituric acid have been defined.

Kharkov University Bulletin. 2009. №870. Chemical Series. Issue 17(40).