

ЛАКТАМ-ЛАКТИМНАЯ ТАУТОМЕРИЯ В БЕНЗОКРАУНСОДЕРЖАЩИХ ПУРИНАХ

© Г. В. Федорова, Ю. Е. Шапиро,
А. В. Мазепа, Э. И. Иванов

УДК 547.898+857.3

Методами ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектроскопии показано, что бензокраунсодержащие пурины в апротонных полярных растворителях и в кристаллическом состоянии находятся преимущественно в лактамной форме. Методом масс-спектрометрии под действием электронного удара изучена фрагментация бензокраун-пуринов.

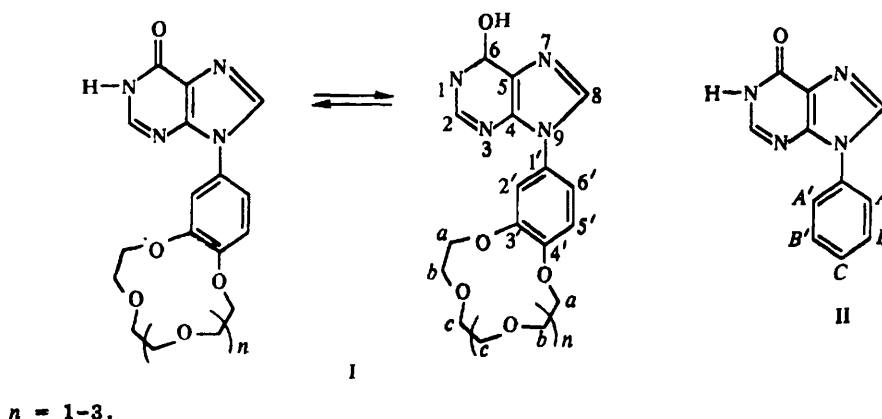
Как известно, пурины в водных растворах могут существовать в различных таутомерных формах, установление которых является важной задачей для понимания биохимических процессов в живых организмах [1]. Принято считать, что аминогруппы в пуринах всегда существуют в форме NH₂—, а оксогруппы — в амидной форме >C=O [2]. Применяемый для установления структуры пуринов метод ИК спектроскопии недостаточно информативен, а изучение пуринов в газовой фазе затруднено из-за низкой летучести соединений. Для изучения лактам-лактимного равновесия краунсодержащих пуринов в газовой фазе оптимален масс-спектрометрический метод, поскольку, с одной стороны, фрагментация молекулярного иона непосредственно определяется его структурой, а с другой — в газовой фазе исключены такие негативные эффекты, как ассоциация, сольватация и прочие межмолекулярные взаимодействия, присущие растворам [3]. Весьма эффективна при анализе таутомерных равновесий спектроскопия ЯМР как на ядрах ¹H, так и ¹³C. Именно этим методом в комплексе с ИК спектроскопией успешно установлены структура и механизм таутомер-

ных превращений природных пуринов [4,5], сведения о которых постоянно пополняются в связи с использованием современных методов физико-химического анализа [6,7] и по мере синтеза новых соединений [8,9].

В настоящей работе предпринята попытка установления преобладающей таутомерной формы краунсодержащих пуринов типа (I) [10] методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии в сочетании с данными ИК спектров. В качестве модельного соединения был взят 9-фенилгипоксантин (II).

Данные спектроскопии ЯМР бензокраун-пуринов подтверждают предположение о преобладании лактамной формы таутомерного равновесия (схема 1) в полярных апротонных растворителях. Отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹H (табл. 1) проведено на основании спектра модельного соединения (II) и литературных данных. Так, в спектре ПМР соединения (I) (n = 1) в растворе ДМСО-d₆ помимо мультиплетов краун-эфирного фрагмента в области 3.67–4.22 м. д. и ароматического ядра при 7.29–

С х е м а 1



Физико-химический институт имени А. В. Богатского Национальной Академии наук Украины, Одесса

Поступило в Редакцию 14 августа 1995 г.

Таблица 1

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H соединений (I, II)

Соединение (растворитель)	2-Н	8-Н	N^1H	Протоны безольного ядра			Протоны краун-эфира		
				2' (A) ^a	5' б (B)	6' (C) ^b	a	b	c
I ($n = 1$) (ДМСО- d_6)	8.44	8.12	12.45	7.50	7.29	7.39	4.22	3.77	3.67
I ($n = 1$) (ДМФА- d_7)	8.43	8.20	12.50	7.55	7.29	7.40	4.24	3.80	3.69
I ($n = 2$) (ДМСО- d_6)	8.45	8.14	12.45	7.40	7.19	7.33	4.16	3.85	3.68
I ($n = 3$) (ДМСО- d_6)	8.40	8.10	12.50	7.31	7.16	7.23	4.11	3.94	3.78
II (ДМСО- d_6)	8.45	8.11	12.50	7.65	7.60	7.50	-	-	-

Примечание. а) Цифровые обозначения - для протонов соединений (I), буквенные - для соединения (II). б) $^3J_{5',6'}$ 8.6, $^4J_{2',6'}$ 2.6 Гц. в) $^3J_{AB}$ 7.7, $^3J_{BC}$ 7.1 Гц.

7.50 м. д. имеется сигнал при 8.12 м. д., относящийся к протону в положении 8 пуринового ядра, и синглет пиримидинового (2-Н) протона при 8.44 м. д. В слабом поле при 12.45 м. д. наблюдается уширенный синглет пиримидинового (N^1H) протона.

Отнесение сигналов протонов в положениях 2 и 8 пуринового ядра сделано на основании спектра модельного соединения (II), где эти сигналы находятся при 8.45 и 8.11 м. д. соответственно. Подобное отнесение подтверждается данными работы [8], где доказано положение соответствующих протонов в спектрах ПМР пуринов при добавлении шифт-реагента $\text{Eu}(\text{fod})_3$ с учетом обратной кубической зависимости индуцированного псевдоконтактного сдвига от расстояния Eu^{3+} до рассматриваемого протона. Поэтому можно заключить, что отнесение сигнала при 8.45 м. д. в соединениях (I) ($n = 2, 3$) к группе NH, сделанное в работе [10], ошибочно. Сигналы спектра ЯМР ^1H раствора соединения (I, $n = 1$) в ДМФА- d_7 полностью соответствуют вышеописанным (табл. 1). По сравнению с модельным соединением (II) мультиплет ароматических протонов бензокраун-пуринов сдвинут в сильное поле, что объясняется экранирующим эффектом макроэфирного фрагмента.

Присутствие в спектре ЯМР ^1H уширенного сигнала N^1H при 12.45 м. д. является подтверждением лактамной формы. Отсутствие расщепления сигнала C^2H указывает на быстрый обмен протонов пуринового ядра. Однако положение и форма сигнала N^1H сильно зависят от присутствия следов влаги в растворителе и температуры. Поскольку идентификация таутомерных форм по сигналам подвижных протонов ненадежна, а протоны 2-Н и 8-Н нечувствительны к таутомерным переходам, целесообразно провести идентификацию по спектрам ЯМР

^{13}C . В табл. 2 приведены химические сдвиги ядер ^{13}C соединения (I, $n = 2$). Отнесение сигналов проведено на основании спектра ЯМР ^{13}C модельного соединения (II) и расчетов, проведенных в работе [11]. Положение сигнала C^6 определено на основании данных по 9-замещенным аденина [12]. Анализ этих данных показывает, что в растворе ДМСО- d_6 в достаточно широком интервале температур (20–90°C) соединение (I) находится в лактамной форме. Сравнение химических сдвигов ядер ^{13}C соединений (I, $n = 2$) и (II) показывает, что для пуриновых фрагментов их молекул положение сигнала

Таблица 2

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C соединений (I, II) (относительно ТМС, 355 К)

Атом	δ_{C} , м. д.	
	I ($n = 1$)	II
	Краун-эфир	
CH_2, a	70.59	-
CH_2, b	69.83	-
CH_2, c	68.82	-
	Пурин	
C^2	127.69	134.46
C^4	145.89	145.90
C^5	139.83	139.36
C^6	156.83	156.66
C^8	124.70	124.84
$\text{C}^{1'}$	148.07	148.03
$\text{C}^{2'}$	110.16	123.87
$\text{C}^{3'}$	148.85	129.35
$\text{C}^{4'}$	148.30	128.11
$\text{C}^{5'}$	116.49	129.35
$\text{C}^{6'}$	113.89	123.87

лов существенно различается только для ядер C^2 и C^5 . При этом в спектре краун-пурина сигнал C^2 сдвинут на 6.77 м. д. в сильное, а сигнал C^5 — на 0.47 м. д. в слабое поле по сравнению со спектром соединения (II). Слабополюный сдвиг сигнала C^6 в спектрах обоих соединений указывает на то, что мы имеем дело с динамическим равновесием, сдвинутым в сторону образования лактамного таутомера. При этом электронная плотность на C^2 увеличивается, тогда как на C^6 — уменьшается.

Ранее методом масс-спектрометрии было показано, что пурин-6-он под действием электронного удара элиминирует молекулу HCN с последующим отщеплением CO. Подобным образом фрагментируют 3-замещенные ксантины, гуа-

нины и тиопроизводные теофиллина [13]. Однако, как известно, ионизация 9- и 7-диоксанилзамещенных гипоксантинов приводит в первую очередь к расщеплению заместителя, распад же пуринового ряда — вторичен [8]. В случае фенилзамещенного пурина (II) фрагментация не затрагивает заместитель, а идет по пуриновой части молекулы с последовательным отщеплением CO, HCN (табл. 3) вплоть до образования стабильного фенильного иона (m/z 77). Для бензокраун-пуринов фрагментация осложняется и ее направление не совпадает с фрагментацией модельного соединения (II). Так, например, полностью подавляется распад гипоксантиновой части молекулы за счет первоочередной фрагментации краун-эфира, т. е. фрагментация

С х е м а 2

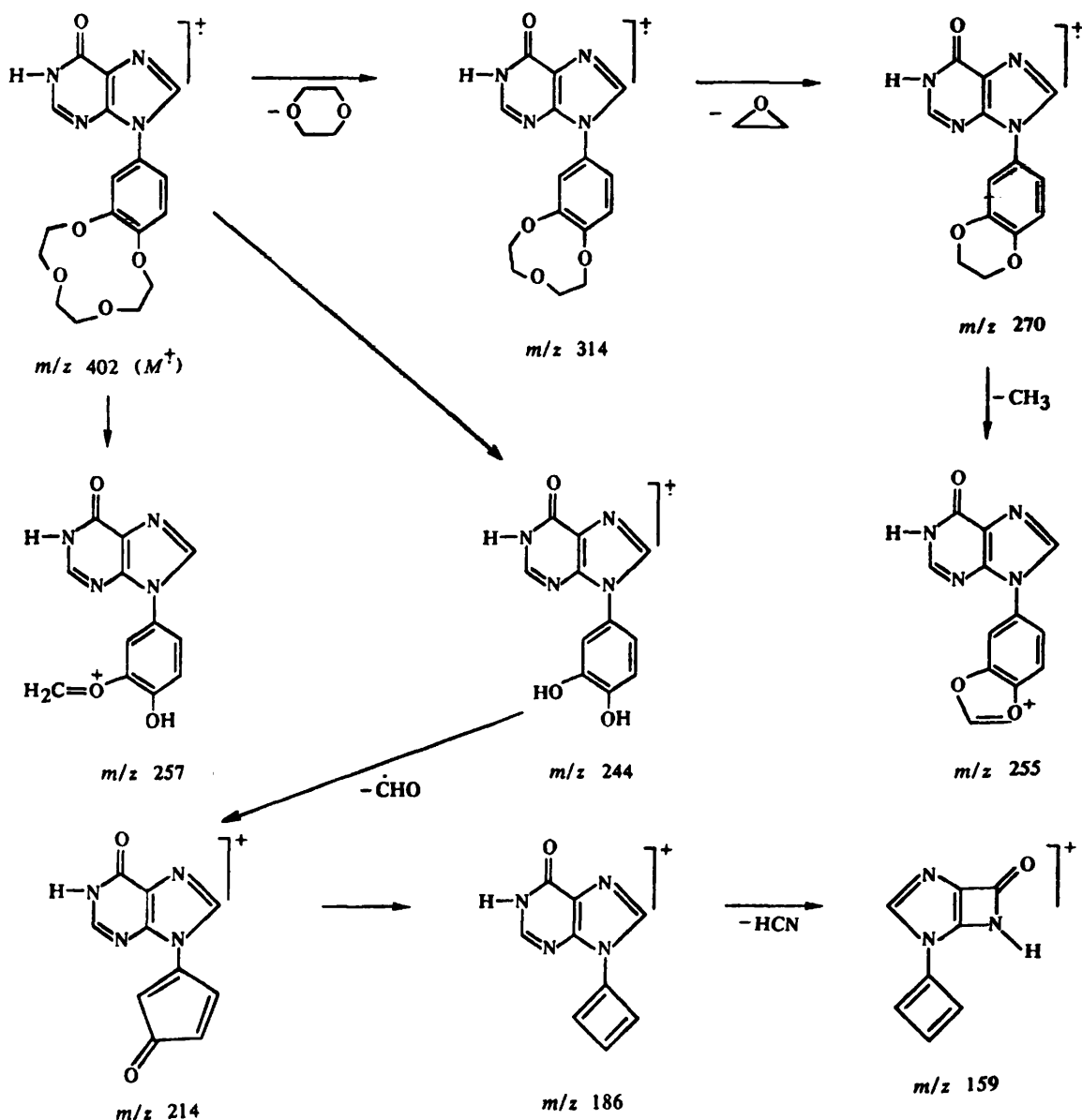


Таблица 3

Масс-спектральные данные соединений (I, II)^a

№	<i>m/z</i> (%)
II	M^+ 212 (100), 184 (10), 157 (10), 104 (21), 77 (43), 51 (21)
I (<i>n</i> = 1)	M^+ 358 (100), 270 (82), 255 (29), 244 (27), 186 (44), 159 (12), 91 (18), 79 (16)
I (<i>n</i> = 2)	M^+ 402 (94), 314 (10), 270 (100), 255 (22), 244 (34), 186 (25), 159 (10), 91 (10), 79 (11)
I (<i>n</i> = 3)	M^+ 446 (62), 358 (10), 270 (100), 257 (30), 255 (22), 244 (75), 186 (22), 159 (10), 79 (10)

Примечание. а) Представлены ионы, интенсивность пиков которых превышает 10% от базового.

аналогична наблюдаемой для незамещенных бензокраун-эфиров [14], при которой краун-эфирный цикл сокращается за счет выброса нескольких молекул окиси этилена вплоть до образования ионов, структура которых соответствует замещенному 1,4-бензодиоксану, *m/z* 270 (схема 2, табл. 3). Ранее было показано, что в случае алкилзамещенных бензокраун-эфиров на этой стадии происходит распад боковой цепи [15, 16]. В отличие от этого в масс-спектрах изучаемых соединений в области *m/z* ниже 270 отсутствуют пики ионов, характеризующие распад пуринового ядра (схема 2). Представленная схема фрагментации подтверждена методом метастабильной дефокусировки. Таким образом, как видно из приведенных данных, в масс-спектрах изученных соединений отсутствуют пики ионов, характеризующие первичные процессы распада в пуриновой части, которые могли бы определять структуры отдельных таутомеров, т. е. особенности фрагментации рассматриваемых соединений под действием электронного удара не позволяют установить таутомерную форму бензокраун-пуринов в газовой фазе методом масс-спектрометрии.

По данным ИК спектров (таблетки с KBr), бензокраун-гипоксантин в кристаллическом состоянии находится, как и следовало ожидать, в устойчивой лактамной форме. Об этом свидетельствуют полосы валентных [в области 3220—3450 (NH), 1690—1710 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$)] и деформационных колебаний в интервале 1500—1580 cm^{-1} (NH). Характеристической полосы гидроксильной группы не обнаружено. В ИК спектрах соединений (I, II) также присутствуют полосы валентных колебаний связей СН гетероциклического и ароматического фрагментов в

области 3000—3100 cm^{-1} , скелетных колебаний ароматического кольца в области 1580 cm^{-1} и деформационных колебаний связей СН в области 600—800 cm^{-1} . В отличие от соединения (II) в ИК спектрах бензокраун-эфиров обнаружены интенсивные несколько уширенные полосы поглощения в области 1200 cm^{-1} , связанные с участием в колебании полярной эфирной связи макроциклического фрагмента.

Таким образом, методом масс-спектрометрии установлена фрагментация 9-бензокраун-гипоксантинов, методами ЯМР ^1H и ^{13}C и ИК показано, что в апротонных полярных растворителях и в кристаллическом состоянии они находятся преимущественно в лактамной форме.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 0.1 и 0.3 М. растворов изученных соединений получены на спектрометре Bruker AM-250 с рабочей частотой 250 МГц для ядер ^1H и 62.86 МГц для ядер ^{13}C в режиме Фурье-преобразования. Химические сдвиги измерены относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта. Применяемые растворители (ДМСО- d_6 и ДМФА- d_7) высушивали над предварительно прокаленными в муфельной печи при 300°C молекулярными ситами марки МХ. Масс-спектры и спектры метастабильной дефокусировки получены на масс-спектрометре МХ-1321 с использованием системы прямого ввода при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре камеры ионизации 220°C. ИК спектры получены на спектрофотометре Spekdord IR-75 в таблетках с KBr, предварительно высушенным в муфельной печи при 600°C. Чистоту и индивидуальность соединений (I) (*n* = 1, 2, 3) и (II) оценивали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол, 10:1.

Список литературы

- [1] Lichtenberg D., Bergman F., Neiman Z. // J. Chem. Soc. (C). 1971. P. 1676—1682.
- [2] Бартоп Д., Оллис У.Д. Общая органическая химия. М.: Химия, 1986. Т. 8. С. 593—594.
- [3] Шейнкер Ю.Н. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. н. 1980. Вып. 1. № 12. С. 37—46.
- [4] Coburn W.C., Thorpe M.C., Montgomery J.A., Newson K. // J. Org. Chem. 1965. Vol. 30. N 4. P. 1110—1113.
- [5] Coburn W.C., Thorpe M.C., Montgomery J.A., Newson K. // J. Org. Chem. 1965. Vol. 30. N 4. P. 1114—1117.

- [6] Elguero J., Marzin C., Katritzky A.R., Linda P. // *Adv. Heterocycl. Chem. Suppl.* 1976. Vol. 1. P. 242-261.
- [7] Pullman B., Pullman A. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1971. Vol. 13. P. 77-79.
- [8] Самитов Ю.Ю., Гончарова И.Н., Рамзаева Н.П., Терентьев П.В. // *ХГС.* 1984. № 5. С. 691-696.
- [9] Разаков Р.Р. // *ХПС.* 1981. № 6. С. 764-770.
- [10] Иванов Э.И., Полищук А.А., Калаянов Г.Д. // *ХГС.* 1992. № 9. С. 1266-1269.
- [11] Lindeman L.P., Adams J.Q. // *Anal. Chem.* 1971. Vol. 43. N 6. P. 1245-1254.
- [12] Holy P., Belogradsky M., Stibor I., Kondelka J., Saman D., Hodakova J., Holy A., Zavada J. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1987. Vol. 52. N 12. P. 2961-2970.
- [13] Терентьев П.В., Станкявичюс А.П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. Вильнюс: Мокелас, 1987. С. 206-214.
- [14] Jaeger D.A., Whitley R.R. // *J. Org. Chem.* 1975. Vol. 40. N 1. P. 12-17.
- [15] Асланова Д.Х., Ташмухамедова А.К., Разаков Р.Р. // *Узб. хим. ж.* 1984. № 5. С. 7-11.
- [16] Асланова Д.Х., Ташмухамедова А.К., Разаков Р.Р. // *Узб. хим. ж.* 1984. № 6. С. 24-27.
-