

## AB INITIO ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТОТРОПНОЙ ТАУТОМЕРИИ ОКСИПИРИДИНОВ

Ю. В. Иванов, Н. Н. Жамская, О. А. Апанасенко

ФГБОУ ВО Дальневосточный Государственный Технический Рыбохозяйственный Университет  
Поступила в редакцию 06.11.2017 г.

**Аннотация.** В данной работе была рассмотрена таутомерия оксипиридинов с точки зрения предпочтительности их прототропных форм, используя неэмпирические квантовохимические методом с учётом электронной корреляции. Эффекты электронной корреляции учитывались в приближении функционала электронной плотности (DFT) Кона-Шема с использованием обменно-корреляционного потенциала Беке-Ли-Янга-Парра (b3lyp), а также теории возмущений Мёллера-Плессета второго порядка (MP2) в стандартном валентно-расщеплённом базисе Попла STO-6-311G\*\* с учётом поляризационных р-функций на атомах водорода и d-функций на тяжёлых атомах второго периода. Проведены исследования прототропной таутомерии 2-, 3- и 4-оксипиридинов как в газовой фазе, так и в водном растворе. Для имитации водной среды использовалась наиболее распространённая модель поляризованного континуума. Установлена электронная и пространственная структура таутомерных форм, был сделан анализ полной энергии соединений, и также показано в целом согласие с экспериментальными данными положение таутомерного равновесия кето- и окси-форм. Обе модели учёта электронной корреляции в целом показывают качественно похожую картину энергетики таутомерного перехода, однако количественная оценка методов может различаться весьма существенно. На основе анализа проведенной серии квантовохимических расчётов 2-, 3- и 4-оксипиридинов можно заключить, что расчёты возможных таутомерных форм оксипиридинов, проведённые с учётом электронной корреляции в приближении функционала электронной плотности показывают значительно лучшее согласие с экспериментом, чем учёт поправок по теории возмущений. Также очевидно, что использование модели поляризованного континуума не всегда показывает приемлемую достоверность для количественного учёта влияния растворителя. Переход в таутомерные формы приводящий к нарушению ароматичности пиридинового цикла также крайне невыгоден с точки зрения энергетики процесса. Установлено также, для всех изомеров оксипиридина перегибридизация атома углерода, связанного с кислородным атомом, как показывают расчёты, при переходе из окси-формы в кетонную характеризуется значительными энергозатратами и, таким образом, практически нереализуема.

**Ключевые слова:** оксипиридины, таутомерия, электронная структура, неэмпирические расчёты, электронная корреляция, функционал электронной плотности, теория возмущений Мёллера-Плессета, эффект растворителя.

Одним из важнейших шестичленных гетероциклических соединений является пиридин. Многие природные соединения, такие как никотин, витамин В6 и другие содержат пиридиновое кольцо. Пиридиновый цикл склонен к окислению в гораздо большей степени, чем карбоциклические ароматические соединения. Такие окислители, как пероксид водорода, надкислоты и многие другие, воздействуя на пиридин и его производные спо-

собны приводить к образованию его различных N- и C-окисленных форм [1-3]. Также продолжают разрабатываться биологически активные вещества на основе несимметричных замещённых пиридинов [4,5]. Неоднократно отмечалась перспектива использования Из гидроксизамещённых пиридинов наибольшее практическое значение имеют монооксипиридины. В частности, неоднократно отмечалась возможность их применения в качестве антиоксидантов [6,7]. В зависимости от положения группы ОН различают 2(α)-, 3(β)- и

4(γ)-оксипиридины. Все три изомера оксипиридина способны к таутомерным превращениям с образованием так называемых пиридонов, содержащих кетонную группу, что связано с возможным перемещением протона между атомами цикла [8]. Однако, преимущественное нахождение оксипиридинов в той или иной таутомерной форме зависит как от полярности среды, так и от положения оксигруппы в цикле [9–11]. Так, при нормальных условиях, 2- и 4-производные в растворах существуют практически полностью в карбонильной форме, тогда как в газовой фазе или сильно разбавленных неполярных растворителях преобладает окси-форма [12, 13]. При сольватации в полярных растворителях предпочтительны поляризованные формы оксипиридинов, так положение равновесия 3-оксипиридина с цвиттерионной формой в значительной мере зависит от природы растворителя [14]. Исследования прототропной таутомерии ранее проводились для циклических азотистых оснований с несколькими гетероатомами, но с использованием более узких базисных наборов [15], и, таким образом, теоретические исследования таутомерии оксипиридиновых соединений остаются актуальными.

В настоящей работе ставилась цель исследовать энергетику взаимопреходов таутомерных форм оксипиридинов с использованием неэмпирических квантовохимических методов с учетом эффектов электронной корреляции, рассчитанных как методом функционала электронной плотности, так и методом возмущения по Меллеру-Плессету, а также рассмотреть возможное влияние растворителя на устойчивость окси- и оксоформ 2-, 3- и 4-оксипиридинов.

## МЕТОДИКА РАСЧЕТА

В данной работе была поставлена цель рассмотреть таутомерию оксипиридинов с точки зрения предпочтительности их прототропных форм, используя неэмпирические квантовохимические расчёты. Для учёта эффектов электронной корреляции были применены методы функционала электронной плотности (DFT) в приближении Кона-Шема [16] с использованием обменно-корреляционного потенциала Беке-Ли-Янга-Парра [17]

и теории возмущений Мёллера-Плессета второго порядка (MP2). Расчёты проводились с помощью свободно распространяемой программы MPQC [18], содержащей необходимый инструментарий, и программы GAMESS [19], которая дополнительно включает в себя возможность учёта эффектов растворителя. В качестве набора базисных функций был выбран валентно-расщеплённый базис STO 6-311\*\*, содержащий оптимизированные атомные орбитали как для внутренней сферы, так и внешней оболочки. Кроме того, введение поляризованных функций d- и p-типа необходимо для корректного учёта изменений не только размера, но и формы орбиталей при образовании связей с участием атомов водорода и атомов углерода с различным типом гибридизации. Все расчёты проводились с полной оптимизацией геометрических параметров. Для имитации водной среды использовалась наиболее распространённая модель поляризованного континуума [12]. Построение и визуализация моделей молекул выполнялась в программе Gabedit [21].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возможные прототропные формы 2-оксипиридина показаны на рис. 1. Как и можно было ожидать, переход протона к атому углерода крайне невыгоден, так как приводит к значительному, более чем на 100 кДж/моль, повышению энергии системы как в газовой фазе, так и в растворе (табл. 1). Расчёт перехода окси-формы (II) в пиридоновую (III) в зависимости от модели учёта эффекта электронной корреляции показывают различный энергетический эффект. Так, для случая водного раствора преобладает пиридон (III), как это и отмечалось ранее. Однако для газовой фазы только расчёт с поправками Мёллера-Плессета показывает энергетическую выгодность наблюдаемой экспериментально окси-формы (II).

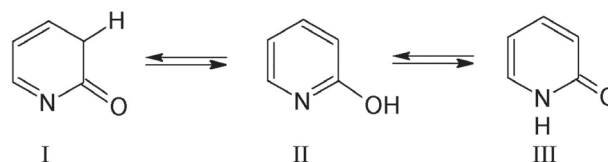


Рис. 1. Прототропные формы 2-оксипиридина.

Таблица 1.

Относительная энергия (кДж/моль) таутомеров 2-оксипиридина.

|                    | В газовой фазе |     |      | В водном растворе |      |     |
|--------------------|----------------|-----|------|-------------------|------|-----|
|                    | I              | II  | III  | I                 | II   | III |
| B3LYP/STO 6-311G** | 110.7          | 3.6 | 0.0  | 108.6             | 21.7 | 0.0 |
| MP2/STO 6-311G**   | 113.9          | 0.0 | 11.0 | 105.3             | 3.6  | 0.0 |

Так как для расчётов был взят расширенный базис с учётом диффузионных и поляризационных функций, то наиболее вероятно, что такое расхождение DFT-расчёта связано с недостатками самой модели B3LYP используемой для аппроксимации функционала электронной плотности.

Для 3-оксипиридина теоретически возможны четыре таутомерные формы IV – VII (рис. 2). Однако, как и в предыдущем случае, переход протона к атому углерода также невыгоден (табл. 2), а энергия перехода окси-формы V в пиридоны VI и VII практически не зависит ни от среды, ни от используемого в расчётах приближения, что может быть связано с разрушением ароматической системы в кето-форме и изменением гибридизации атома углерода. Как в газовой фазе, так и в водной среде, согласно расчётам, окси-форма (V) предпочтительней возможной цвиттер-ионной (IV), однако в водной среде энергетический выигрыш значительно меньше, приблизительно в два раза, что и объясняет наблюдаемое экспериментально смещение равновесия в полярных средах по сравнению с неполярными.

Несмотря на качественно верную картину, полученную для 3-оксипиридина, можно заметить некоторое расхождение в количественной оценке эффекта сольватации для MP2- и DFT-расчётов. К сожалению, из-за отсутствия единой модели функционала электронной плотности, в настоящее время трудно сделать выбор в пользу того или иного приближения.

В случае 4-оксипиридина (рис. 3) только DFT-расчёты дают качественно верное описание прототропного равновесия пиридона VIII и оксипиридина IX (табл. 3), так как расчет по теории возмущения MP2, показывает незначительную, менее чем на 2 кДж/моль, энергетическую выгоду окси-формы. Как и в предыдущих случаях, полная внутренняя энергия кето-формы X, образуемая переходом протона к соседнему ато-

му углерода, значительно превышает энергию остальных таутомеров, причём на примерно такую же величину.

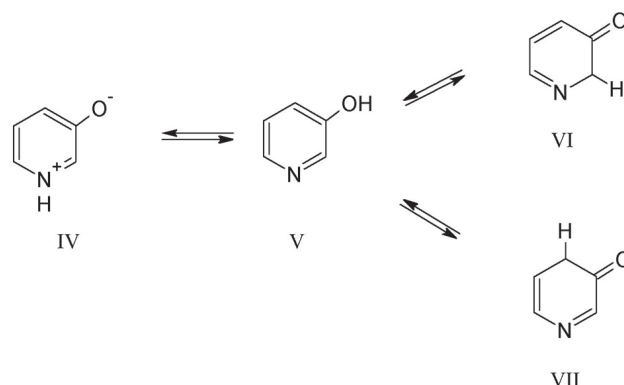


Рис 2. Прототропные формы 3-оксипиридина.

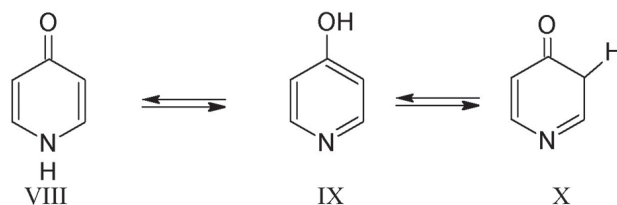


Рис 3. Прототропные формы 4-оксипиридина

Заметим, что в этом случае в отличие от 2-оксипиридина, именно DFT-расчёт показывает соответствие с экспериментальными данными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе анализа проведенной серии кватовохимических расчётов 2-, 3- и 4- оксипиридинов можно заключить следующее

1. Расчёты возможных таутомерных форм оксипиридинов, проведённые с учётом электронной корреляции в приближении функционала электронной плотности показывают значительно лучшее согласие с экспериментом, чем учёт поправок по теории возмущений.

2. Использование модели поляризованного континуума также не всегда показывает прием-

Таблица 2

Относительная энергия (кДж/моль) таутомеров 3-оксипиридина.

|                    | В газовой фазе |     |      |       | В водном растворе |     |      |       |
|--------------------|----------------|-----|------|-------|-------------------|-----|------|-------|
|                    | IV             | V   | VI   | VII   | IV                | V   | VI   | VII   |
| B3LYP/STO 6-311G** | 50.8           | 0.0 | 76.8 | 90.2  | 19.9              | 0.0 | 76.3 | 92.6  |
| MP2/STO 6-311G**   | 59.2           | 0.0 | 89.4 | 102.1 | 32.7              | 0.0 | 91.9 | 107.5 |

Таблица 3

Относительная энергия (кДж/моль) таутомеров 4-оксипиридина.

|                    | В газовой фазе |     |      | В водном растворе |      |      |
|--------------------|----------------|-----|------|-------------------|------|------|
|                    | VIII           | IX  | X    | VIII              | IX   | X    |
| B3LYP/STO 6-311G** | 6.0            | 0.0 | 82.7 | 0.0               | 18.6 | 98.4 |
| MP2/STO 6-311G**   | 21.8           | 0.0 | 95.3 | 1.7               | 0.0  | 96.9 |

лемую достоверность для количественного учёта влияния растворителя.

3. Для всех изомеров оксипиридина перегибридизация атома углерода при переходе из окси-формы в кетонную связана со значительными энергос затратами и, следовательно, маловероятна.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дюмаев К. М., Смирнов Л. Д. // Успехи химии. 1975. Т. 44. Вып. 10. С. 1788–1804.
2. Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. // Химия гетероциклических соединений. 1976. № 9. С. 1155–1170.
3. Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. // Химико-фармацевтический журнал. 1982. № 4. С. 28–44.
4. Иванов С. Ю., Пожарская Н. А. // Успехи в химии и химической технологии. 2016. Т. 30. № 1. С. 31–33.
5. Сыздыкова А. Б., Сергазина С. М., Сагитуллина Г. П. // «Уалихановские чтения-20», Материалы международной научно-практической конференции, 30 сентября – 1 октября 2016 г., Кокшетау, 2016, Том 4, с. 199–202.
6. A. G. Travkin, M. I. Vinetskaia, L. V. Slepukhina // Biofizika. 1976. № 1, pp. 1064–1066.
7. Г. И. Клебанов, О. Б. Любичкий, О. В. Васильева [и др.] // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47. № 3. С. 288–300.
8. Чичибабин А. Е. // Журнал русского физико-химического общества. 1927. Т. 59. С. 4770.
9. Klingsberg E. Pyridine and its derivatives, part 3, New York, Interscience Publishers, 1962, 297 p.
10. Abramovitch R. A., Chemistry of heterocyclic compounds, v. 14, suppl., part 4, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1975, 661 p.
11. Tieckelmann H., Chemistry of heterocyclic compounds, v. 14, suppl., part 3, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1975, 519 p.
12. Beak P., Fry F. S., Lee J., Steele F. // J. Am. Chem. Soc. 1976. Vol. 98. № 1, pp. 171–179.
13. Beak P., Covington J. B., Smith S. G., White J. M., Zeigler J. M. // J. Org. Chem. 1980. Vol. 45. № 8, pp. 1354–1362.
14. Bensaude O., Chevrier M., Dubois J. // J. Am. Chem. Soc. 1978. Vol. 100. № 22, pp. 7055–7060.
15. Podolyan Y., Gorb L., Leszczynski J. // Int. J. Mol. Sci. 2003. Vol. 4. № 7, pp. 410–421.
16. Kohn W., Sham L. J. // Phys. Rev. 1965. Vol. 140, pp. 1133–1138.
17. Lee, C., Yang, W., Parr, R. Q. // Phys. Revs. B. 1988. Vol. 37. № 4, pp. 785–789.
18. The Massively Parallel Quantum Chemistry Program (MPQC), Version 2.3.1, Curtis L. Janssen, Ida B. Nielsen, Matt L. Leininger, Edward F. Valeev, Joseph P. Kenny, Edward T. Seidl, Sandia National Laboratories, Livermore, CA, USA, 2008.
19. M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. J. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery // J. Comput. Chem. 1993. Vol. 14, pp. 1347–1363.
20. H. Li, C. S. Pomelli, J. H. Jensen // Theoret. Chim. Acta. 2003. Vol. 109, pp. 71–84.
21. Allouche, A.-R. // Journal of Computational Chemistry. 2011. Vol. 32, pp. 174–182.

Дальневосточный Государственный Технический Рыбохозяйственный Университет

Иванов Ю. В., доцент кафедры химии  
Тел.: +7 (423) 226-66-01  
e-mail: iyuv@rambler.ru

Жамская Н. Н., доцент кафедры химии  
Тел.: +7 (423) 226-66-01  
e-mail: zhamskayann@yandex.ru

Апанасенко О. А., доцент кафедры химии  
Тел.: (423) 226-66-01  
e-mail: olgahimik@mail.ru  
Tel.: (423) 226-66-01

Far Eastern State Technical Fisheries University

Ivanov Y. V., Associate Professor of the Chemistry Department  
Ph.: +7 (423) 226-66-01  
e-mail: iyuv@rambler.ru

Zhamskaya N. N., Associate Professor of the Chemistry Department  
Ph.: +7 (423) 226-66-01  
e-mail: zhamskayann@yandex.ru

Apanasenko O. A., Associate Professor of the Chemistry Department  
Ph.: +7 (423) 226-66-01  
e-mail: olgahimik@mail.ru



## AB INITIO STUDY OF THE PROTOTROPIC TAUTOMERISM OF OXIPYRIDINES

Yu. V. Ivanov, N. N. Zhamskaya, O. A. Apanasenko

*Far Eastern State Technical Fisheries University*

**Abstract.** In this paper, the tautomerism of oxypyridines was considered in terms of the preference of their prototropic forms, using a non-empirical quantum chemical method, taking into account the electronic correlation. The effects of electronic correlation were taken into account in the approximation of the electron density functional (DFT) of the Kohn-Sham using the exchange-correlation potential of Becke-Lee-Yang-Parr (b3lyp), as well as the theory of Möller-Plesset perturbations of the second order (MP2) in the standard valence-split Popl basis STO-6-311G\*\* taking into account polarization p-functions on hydrogen atoms and d-functions on heavy atoms of the second period. Conducted research prototropic tautomerism of 2-, 3- and 4-oxypyridines was made both in the gas phase and aqueous solution. To simulate the aquatic environment, the most common model of a polarized continuum was used. The electronic and geometry structure of tautomeric forms was established, the analysis of the total energy of the compounds was also made, and it was shown that the position of the tautomeric equilibrium of keto- and oxy-forms was in General agreement with the experimental data. Both models of electronic correlation show a qualitatively similar picture of the tautomer transition energy, but the quantitative estimation of methods can differ quite significantly. On the basis of the analysis of the performed series of 2-, 3- and 4- hydroxypyridine calculations, it can be concluded that the calculations of possible tautomeric forms of oxypyridines, carried out taking into account the electronic correlation in the approximation of the electron density functional show a much better agreement with the experiment than the accounting of corrections in perturbation theory. It is also evident that the use of a polarized continuum model does not always show acceptable reliability for quantifying solvent effects. The transition to tautomeric forms resulting in a violation of the aroma of the pyridine cycle is also extremely unprofitable from the point of view of the energy process. Also, all isomers of hydroxypyridine rehybridization the carbon atoms associated with an oxygen atom, the calculations show that the transition from oxy-form to the corresponding ketone is characterized by significant energy consumption and, therefore, practically unrealizable.

**Keywords:** oxypyridines, tautomerism, electronic structure, ab initio calculations, electronic correlation, density functional theory, theory of Möller-Plesset perturbations, solvent effects.

### REFERENCES

1. Dyumaev K. M., Smirnov L. D., Uspekhi himii, 1975, T. 44, Vol. 10, pp. 1788–1804.
2. Smirnov L. D., Dyumaev K.M., Himiya geterociklicheskih soedinenij, 1976, No 9, pp. 1155–1170.
3. Smirnov L. D., Dyumaev K.M. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal, 1982, No 4, pp. 28–44.
4. Ivanov S.YU., Pozharskaya N.A., Uspekhi v himii i himicheskoy tekhnologii, 2016, Vol. 30, No 1, pp. 31–33.
5. Syzdykova A. B., Sergazina S.M., Sagitullina G.P. // «Ualihanovskie chteniya-20», Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, 30 sentyabrya – 1 oktyabrya 2016 g., Kokshetau, 2016, Vol 4, pp. 199–202.
6. A.G. Travkin, M.I. Vinetskaia, L.V. Slepukhina // Biofizika. 1976, No. 1, pp. 1064–1066.
7. G.I. Klebanov, O.B. Lyubickij, O.V. Vasil'eva, and others, Voprosy medicinskoj himii. 2001, Vol. 47, No 3, pp. 288–300.
8. Chichibabin A.E., Zhurnal russkogo fiziko-himicheskogo obshchestva, 1927, Vol. 59, pp. 4770.
9. Klingsberg E. Pyridine and its derivatives, part 3, New York, Interscience Publishers, 1962, 297 p.
10. Abramovitch R. A., Chemistry of heterocyclic compounds, v. 14, suppl., part 4, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1975, 661 p.
11. Tieckelmann H., Chemistry of heterocyclic compounds, v. 14, suppl., part 3, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1975, 519 p.
12. Beak P., Fry F. S., Lee J., Steele F., J. Am. Chem. Soc., 1976, Vol. 98, No 1, pp. 171–179.
13. Beak P., Covington J. B., Smith S. G., White J. M., Zeigler J. M., J. Org. Chem., 1980, Vol. 45, No 8, pp. 1354–1362.
14. Bensaude O., Chevrier M., Dubois J., J. Am. Chem. Soc., 1978, Vol. 100, No 22, pp. 7055–7060.
15. Y. Podolyan, L. Gorb and J. Leszczynski, Int. J. Mol. Sci. 2003, Vol. 4, No 7, pp. 410–421.
16. Kohn W., Sham L.J., Phys. Rev., 1965. Vol. 140. pp. 1133–1138.

17. Lee, C., Yang, W., Parr, R.Q., Phys. Revs. B, 1988. Vol. 37. No 4. pp. 785–789.
18. The Massively Parallel Quantum Chemistry Program (MPQC), Version 2.3.1, Curtis L. Janssen, Ida B. Nielsen, Matt L. Leininger, Edward F. Valeev, Joseph P. Kenny, Edward T. Seidl, Sandia National Laboratories, Livermore, CA, USA, 2008.
19. M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M.S.Gordon, J. J. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, J. Comput. Chem., 1993, Vol. 14, p. 1347–1363.
20. H. Li, C. S. Pomelli, J. H. Jensen, Theoret. Chim. Acta, 2003, Vol. 109, pp. 71–84.
21. Allouche, A.-R., Journal of Computational Chemistry, 2011, Vol. 32, pp. 174–182.