

ISSN 1311-3321

РУСЕНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „Ангел Кънчев“  
UNIVERSITY OF ROUSSE „Angel Kanchev“

## НАУЧНИ ТРУДОВЕ

Том 40, серия 4.2

Химични технологии и биотехнологии.  
Топлотехника, хидро- и пневмотехника.  
Екологични проблеми

## НАУЧНЫЕ ТРУДЫ

Том 40, серия 4.2

Химические технологии и биотехнологии.  
Теплотехника и гидро- и  
пневматическая техника.  
Экологические проблемы

## PROCEEDINGS

Volume 40, book 4.2

Chemical technologies and Biotechnologies.  
Heat Transfer, Hydraulics and  
Pneumatic engineering.  
Ecology

Русе  
Rousse  
2003

Том 40 на НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ включва докладите, изнесени на научната сесия **РУ/СУ'03**, организирана и проведена от Русенски университет "Ангел Кънчев" и Съюза на учените - Русе.

Серия 4.2 съдържа трудовете, докладвани в подсекции: Химични технологии и биотехнологии; Топлотехника и хидро- пневмотехника; Екологични проблеми, в рамките на **РУ/СУ'03**.

Докладите са отпечатани във вида, предоставен от авторите им.  
Доклады опубликованы в виде, предоставленном их авторами.  
The papers have been printed as presented by the authors.

**ISSN 1311-3321**

Copyright ©

## **Ab initio предсказване на "редки" тавтомерни форми на 5-флуороурацил във водна среда**

Надежда Маркова, Венелин Енчев

*Ab initio prediction of "rare" tautomeric forms of 5-fluorouracil in water medium: Ab initio quantum chemical calculations were performed for 5-fluorouracil in the gas phase and in water solution. The solvent effects were modeled by explicit inclusion of three water molecules, which creates the first hydration shell around the solute. Full geometry optimizations without any constraints of the 5-fluorouracil-water complexes were carried out at the MP2/6-31+G\*\* level of theory. The minimum energy path calculated at the same level for water-assisted proton transfer in tri-hydrated 5-fluorouracil was followed.*

**Key words:** 5-fluorouracil, tautomerism, ab initio, proton transfer

### **ВЪВЕДЕНИЕ**

5-флуороурацилът (5-FU) е пиримидинов аналог, намиращ приложение като антинеопластичен агент и химиотерапевтик при лечението на някои видове гастроинтестинални тумори (на дебелото черво, ректума [1], панкреаса, стомаха), както и карцином на яйчниците, млечните жлези, черния дроб и др. Може да бъде приложен интравенозно, перорално или локално (най-често върху кожата). В качеството си на антиметаболит 5-FU, в комбинация с MITOMYCIN-C, намиращ приложение и в пост-оперативното лечение на глаукомата [2].

5-FU обаче има потенциален мутагенен ефект. Все още не е достатъчно проучено и въздействието му върху бременността и фертилността. Тези особености във физиологичното, фармакокинетичното и химичното действие на 5-FU го правят интересен за химията и медицината обект.

Много теоретични и експериментални работи са посветени на изследването на тавтомерите на базите на нуклеиновите киселини и тяхната предполагаема определяща роля при мутагенезите. Тавтомерните форми на базите на нуклеиновите киселини променят процеса на сдвояване на базите и по този начин водят до т.нар. точкови мутации. Предполага се, че 5-FU може да образува редки хидроксидни форми по-лесно от урацила. По тази причина той потенциално се явява силен мутагенен агент.

В тази връзка 5-FU е особено интересно съединение. Както експерименталните, така и теоретичните усилия са били насочени към определянето на физико-химичните свойства на възможните тавтомерни форми.

Във връзка с това ние си поставихме следните цели:

- да се изследва тавтомерията на 5FU във воден разтвор и да се покаже евентуалното присъствие на редки тавтомери, играещи ролята на мутагени
- да се определи влиянието на разтворителя върху процеса на тавтомеризация.

### **ИЗЛОЖЕНИЕ**

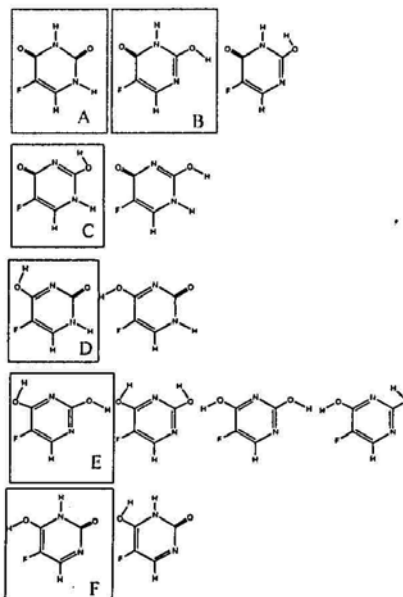
5-FU може да съществува в шест тавтомерни форми (показани на фиг. 1), 5 от които са хидроксидни. Всяка от тях би могла да предизвика т.нар. спонтанни точкови мутации [3, 4].

За да се предскажат енергетичните разлики между различните тавтомери на 5-FU в газова фаза и в разтвор са били проведени *ab initio* квантово-химични [5-8] и експериментални изследвания [9, 10]. Hillier [5] и Les и Adamowicz [6] докладват резултати за общо 4 тавтомера на 5-FU в газова фаза, изчислени съответно на теоретични нива HF/3-21G и MP2/DZP//HF/3-21G. Според авторите не е възможно откриването на редки тавтомерни форми с помощта на спектроскопски методи. Най-

вероятно това би могло да се постигне с УВ флуоресцентна спектроскопия, но би било много трудно, тъй като присъствието на редки тавтомери е незначително.

Russo и сътрудници [7] и Yekeler и Özbakir [8] изследват влиянието на разтворителя (вода) върху тавтомерното равновесие на 5-FU, като водата се разглежда единствено като среда, която не участва в преноса на протон при тавтомеризацията. Изчисленията в работа [8] са направени на теоретично ниво MP2/6-31+G\*\*//HF/6-31+G\*\*.

Всички теоретични изследвания, както в газова фаза, така и във воден разтвор определят като най-стабилни тавтомерите A, B и D. Присъствие на други тавтомерни форми, освен диоксоформата A не е било експериментално доказано.



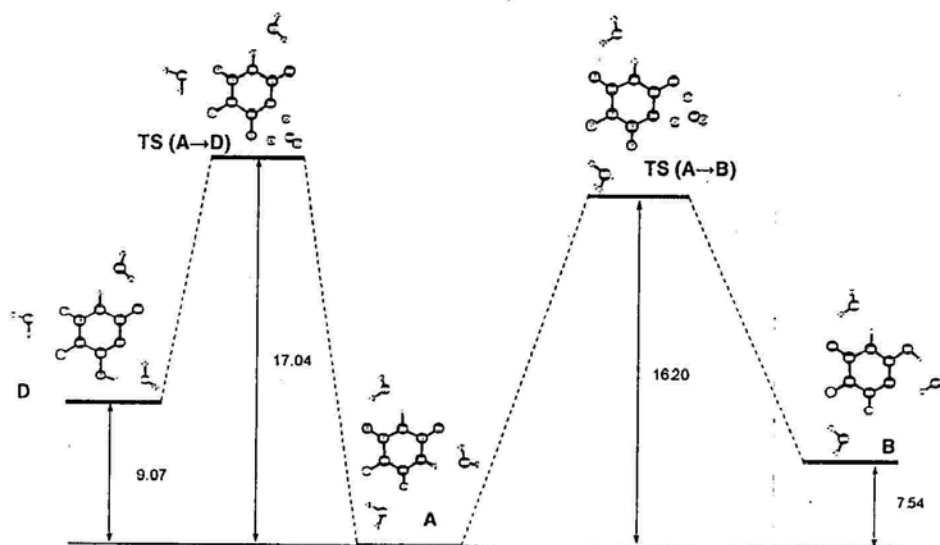
Фиг. 1. Възможни тавтомери и ротамери на 5-FU.

В нашите изследвания ние разглеждаме механизма на тавтомерно прегрупиране във воден разтвор на 5-FU, където водата не се разглежда като среда, а като медиатор на преноса на протон. Протонните разтворители, като водата например, могат да привличат протон от донорния център на разтворената молекула и да предават друг протон на акцепторния център в същата молекула. В резултат на това активиращата енергия на реакцията на тавтомеризация силно се понижава, в сравнение с тази в газова фаза – от 2 до 3 пъти. Ето защо ние предполагаем, че във водна среда вероятността за съществуване и на хидроксо тавтомер (евентуален мутаген), съвместно с диоксо тавтомера е голяма.

Тавтомеризацията, с участие на вода е моделирана с включване на 3 водни молекули около молекулата на 5-FU. Водните молекули са разположени в близост до местата, където е възможно формирането на междумолекулни водородни връзки. По този начин ние моделираме първата хидратна обвивка.

Бяха изследвани всички тавтомери на 5FU, както и съответстващите им ротамери в газова среда и воден разтвор.

Пълната геометрична оптимизация беше направена на ниво MP2/6-31+G\*\* с помощта на програмния пакет GAMESS [11]. Изчисленията на ниво MP2/6-31+G\*\* в газова среда определиха като най-стабилен тавтомера А, а разликата в енергиите между него и следващият по стабилност тавтомер В е 8.24 kcal/mol. Намерените от нас енергетични разлики между А и другите тавтомерни форми са в качествено съгласие с резултатите, получени от други автори на по-ниско ниво на изчисление. Енергетичната бариера на реакцията на тавтомеризация (А→В) е 42.28 kcal/mol. Във воден разтвор енергетичната разлика между тези два тавтомера е 7.54 kcal/mol, но бариера на реакцията се редуцира значително до 16.20 kcal/mol (фиг.2).

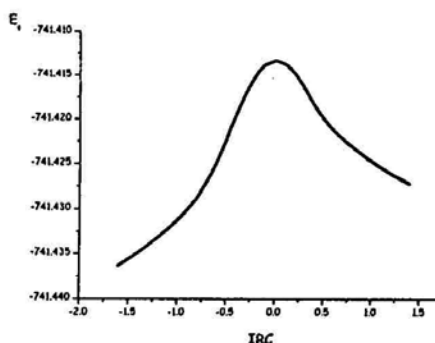


Фиг. 2. Разлики в енергиите на трите най-стабилни тавтомери и височини на енергетичната бариера, изчислени на ниво MP2/6-31+G\*\*+ZPE

Разликата в енергиите между В и третият, предсказан по стабилност тавтомер D е само 1.53 kcal/mol, а изчислената енергетична бариера на тавтомеризация (А→D) е 17.04 kcal/mol. Това показва, че реакцията (А→В) е предпочетена от кинетична гледна точка. Получените резултати предполагат присъствие на тавтомера В във водна среда. Енергетичния профил на реакцията (А→В) е показан на фиг. 3.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според направените квантово-химични изчисления теоретично определената височина на енергетичната бариера на реакцията А→В (фиг. 2) е 16.20 kcal/mol. Предполага се [12], че при височина на бариерата до 25 kcal/mol, за реакции свързани с пренос на протон, в разтвора могат да съществуват две или повече тавтомерни форми. От тази гледна точка има възможност за експериментално доказване на тавтомерната форма В, което ще бъде обект на нашите следващи изследвания.



Фиг. 3. Реакционен профил на реакцията с пренос на протон в 5FU с участието на вода, изчислен на ниво MP2/6-31+G\*\* в комплекса, показан на Фиг.1.  
 $E_r$  в а.у. и IRC в  $\text{au}^{1/2}\text{bohr}$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Tomlinson S. K., S.A.Melin, V.Higgs, D.R.White, P.Savage, D.Case, A.W.Blackstock, *BMC Cancer* 2002 2:9
- [2] Wormald R., M.R.Wilkins, C.Bunce, *The Cochrane Library*, 2003, Issue 1, Oxford
- [3] Löwdin, P.-O., *Adv. Quantum. Chem.* 1965, 2, 213
- [4] Pullman, B., A.Pullman, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1971, 13, 77
- [5] Scanlan, M.J., I.H.Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 3737
- [6] Les A., L.Adamowicz, *J. Phys. Chem.* 1989, 93, 7078
- [7] Marino, T., N. Russo, M. Toscano, *Int. J. Quant. Chem.* 1997, 62, 489
- [8] Yekeler H., D. Özbakir, *J. Mol. Model.* 2001, 7, 103
- [9] Nowak, M. J.; K.Szczepaniak, A.Barski, D.Shugar, *Z. Naturforsch.* 1978, C33, 876.
- [10] Zwierzchowska Z., K.Dobrosz-Teperek, W.Lewandowski, R.Kołos, K.Bajor, J.Cz.Dobrowolski, A.P Mazurek, *J.Mol. Struct.* 1997, 415, 410-411,
- [11] Schmidt M.W., K.K.Baldrige, J.A.Boatz, S.T.Elbert, M.S.Gordon, J.H.Jensen, S.Koseki, N.Matsunaga, K.A.Nguyen, S.Su, T.L.Windus, M.Dupuis, J.A.Montgomery, *J. Comput. Chem.* 1993, 14, 1347.
- [12] Elguero, J., A.R.Katritzky, O.V.Denisko, *Adv.Heterocycl.Chem.* 2000, 76, 1

#### За контакти:

Надежда Маркова, Институт по органична химия, Българска Академия на Науките, 1113 София, Тел.: 02-9606197, E-mail: [nadya@orgchm.bas.bg](mailto:nadya@orgchm.bas.bg)

Ст.н.с. II ст. д-р Венелин Енчев, Институт по органична химия, Българска Академия на Науките, 1113 София, Тел.: 02-9606197, E-mail: [venelin@orgchm.bas.bg](mailto:venelin@orgchm.bas.bg)