

А. И. Рахимов,\* Р. Б. Шульман, Р. Г. Федун<sup>а</sup>

**МЕХАНИЗМ ОКИСЛЕНИЯ  
6-МЕТИЛ-2,4-ДИОКСОПИРИМИДИНА ОКСИДОМ СЕЛЕНА  
И СЕЛЕНИСТОЙ КИСЛОТОЙ**

Квантово-химическим методом *ab initio* в базе 6-31G\*\* проведен анализ механизма окисления 6-метил-2,4-диоксопиримидина оксидом селена и селенистой кислотой с образованием оротового альдегида. Смешанный ангидрид уксусной и селенистой кислот образуется с выигрышем энергии. Он обладает большей активностью и пространственной доступностью при электрофильной атаке положения 5 пиримидинового цикла. Проанализирован трехстадийный механизм окисления метильной группы в 6-метилурациле смешанным ангидридом селенистой и уксусной кислот.

**Ключевые слова:** диоксид селена, 6-метилурацил, оротовый альдегид, селенистая кислота.

В настоящей работе проведено квантово-химическое исследование механизма окисления 6-метил-2,4-диоксопиримидина (6-метилурацила) оксидом селена и селенистой кислотой в уксусной кислоте с образованием оротового альдегида. Расчеты производились методом *ab initio* в базе 6-31G\*\* [1].

Как нами установлено ранее [2], окисление 6-метилурацила селенистой кислотой в среде уксусной кислоты, в отличие от использования в тех же условиях оксида селена, позволяет значительно уменьшить количество уксусной кислоты и повысить выход оротового альдегида. Реакция в обоих случаях идет по одному и тому же механизму: через стадию образования смешанного ангидрида уксусной и селенистой кислот [3], что также согласуется с результатом работы [4], в которой предполагается промежуточное образование селенистой кислоты в процессе окисления 6-метилурацила диоксидом селена.

При анализе процесса образования смешанного ангидрида уксусной и селенистой кислот как одной из стадий реакции окисления 6-метил-2,4-диоксопиримидина оксидом селена и селенистой кислотой в уксусной кислоте, оказалось, что для  $\text{SeO}_2$  выигрыш энергии составляет 5.5 ккал/моль, а для  $\text{H}_2\text{SeO}_3$  – около 1 ккал/моль. Образующийся смешанный ангидрид (рис. 1) активнее  $\text{SeO}_2$  и  $\text{H}_2\text{SeO}_3$ .

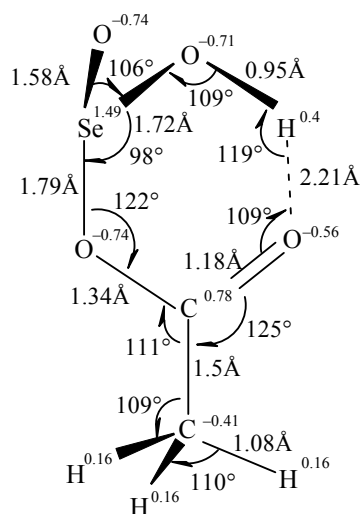


Рис. 1. Электронное и геометрическое строение смешанного ангидрида селенистой и уксусной кислот (полная энергия  $E_0 = -347994.4$  ккал/моль). Здесь и на рис. 3–5 цифры в верхнем индексе – заряды на атомах

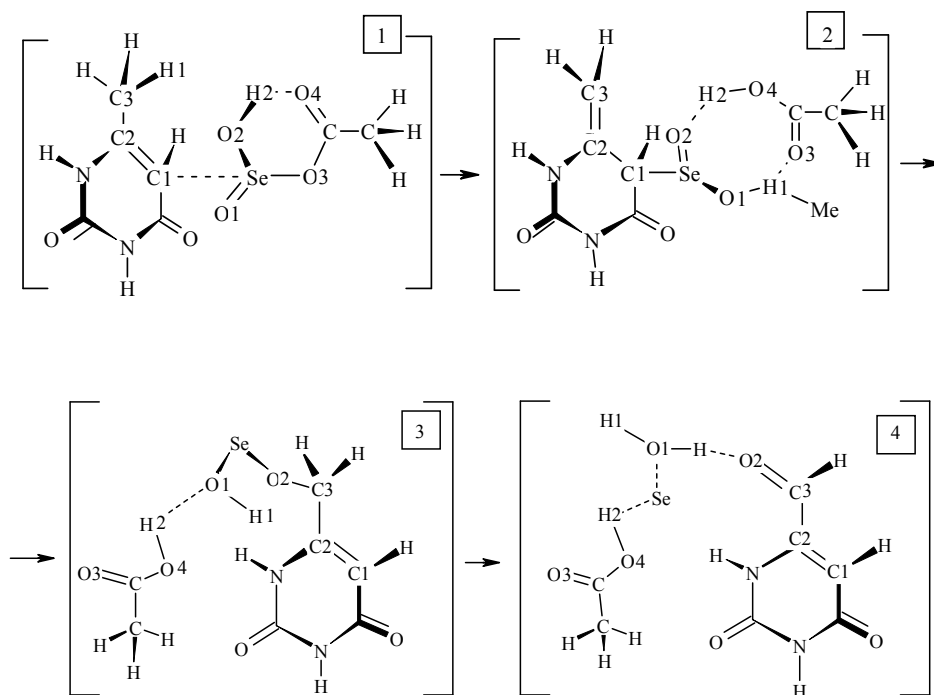


Рис. 2. Схема реакции окисления группы  $\text{CH}_3$  молекулой  $\text{HO(O)Se-O(O)CCH}_3$

Заряд на атоме селена с 1.23 в диоксиде селена и 1.46 в селенистой  
1828

кислоте в ангидриде увеличивается до 1.49. Кроме того, в отличие от оксида селена и селенистой кислоты атом селена в ангидриде обладает большей пространственной доступностью при электрофильной атаке положения 5 пиримидинового цикла. Анализ пути реакции ангидрида с 6-метилурацилом выявил следующие стадии процесса окисления метильной группы 6-метилурацила, приведенные на рис. 2.

1. Стадия образования 6-метиленового производного (рис. 3). По мере приближения молекулы селенистого ангидрида (атома селена) к электрофильному атому углерода пиримидинового основания на расстояние 2.2 Å возникает барьерная точка с энергией активации 47.5 ккал/моль. Заряд на атоме углерода становится еще более отрицательным (-0.615), а на атоме селена положительный заряд составляет 1.541. Одновременно наблюдается перенос атома водорода метильной группы к кислороду группы Se=O в ангидриде и синхронный переход атома водорода от группы Se-OH к ацильному радикалу с последующим выделением уксусной кислоты и образованием промежуточной 6-метилен-5-пиримидин-селенистой кислоты.

2. На второй стадии, идущей с энергией активации около 31.8 ккал/моль, происходит атака атомом кислорода остатка селенистой кислоты, направленная на атом углерода метиленовой группы с образованием переходной структуры (рис. 4). После прохождения перевальной точки, на расстоянии 1.9 Å между атомом углерода группы CH<sub>2</sub> и атомом кислорода группы SeO<sub>2</sub> происходит полный разрыв связи углерод-селен.

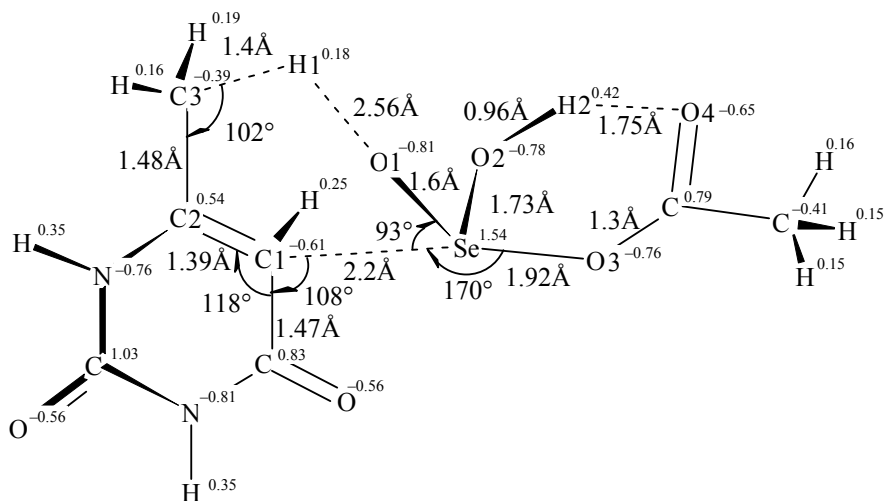


Рис. 3. Геометрическое и электронное строение переходного комплекса на 1-й стадии реакции

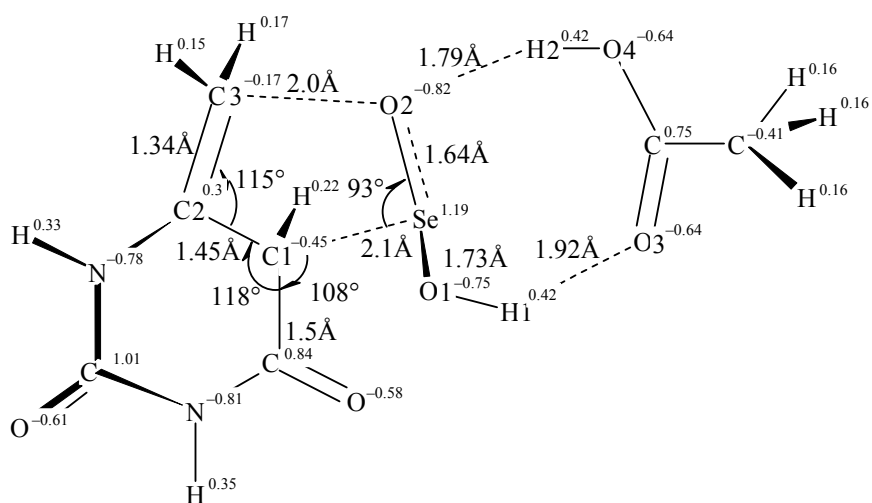


Рис. 4. Геометрическое и электронное строение переходного комплекса на 2-й стадии реакции

3. Завершающая стадия реакции характеризуется барьером относительно исходных реагентов 54 ккал/моль. Структура переходного комплекса обеспечивает приближение группы  $\text{CH}_2$  к группе  $\text{OH}$  с образованием воды и одновременным разрывом связи  $\text{Se}-\text{O}$  и образованием карбонильной (альдегидной) группы. Выделяющаяся молекула воды за счет диполь-

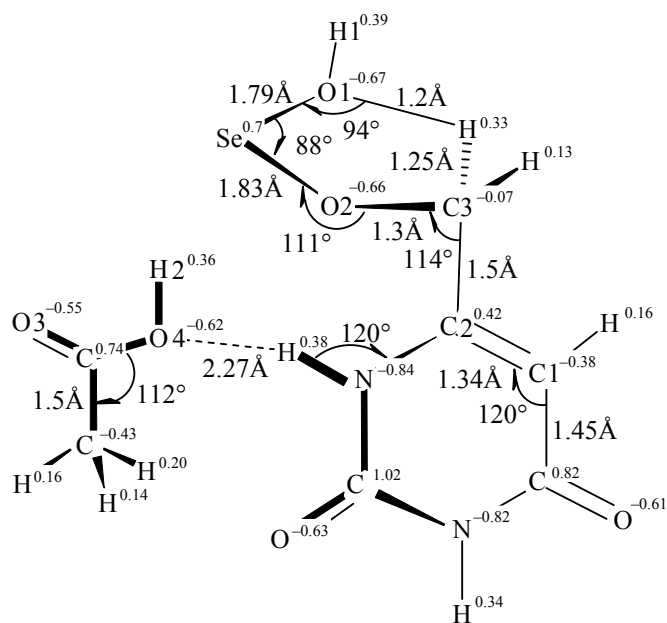


Рис. 5. Геометрическое и электронное строение переходного комплекса на 3-й стадии реакции

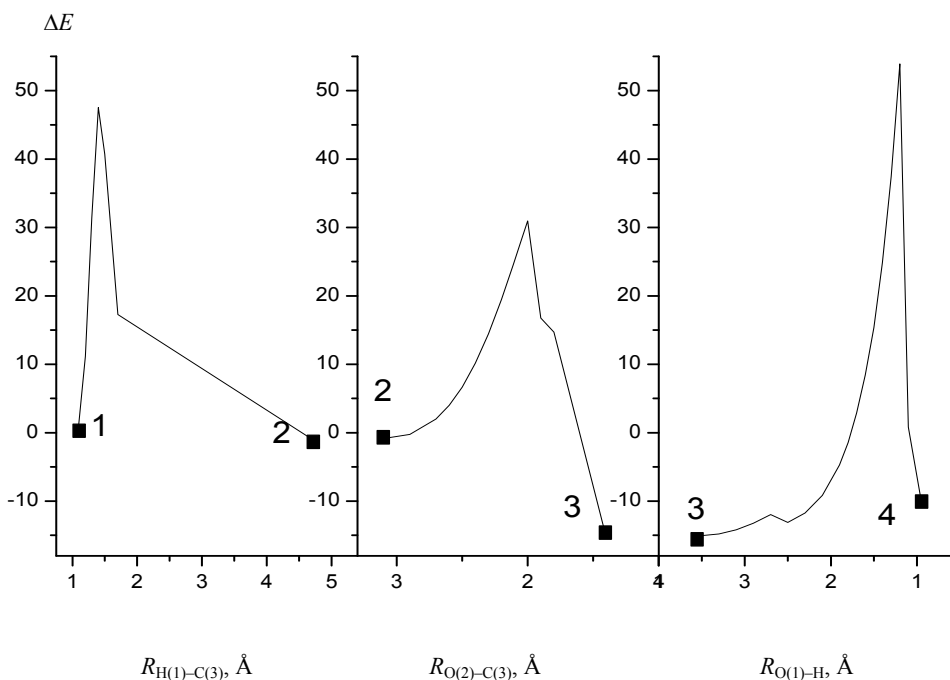


Рис. 6. Барьер реакции окисления метильной группы молекулой  $\text{HO(O)Se-O(O)CMe}$ ,  
 $\Delta E = E_0(i) - E_0(R_{\text{H}(1)-\text{C}(3)}) = 1.084$ , ккал/моль

дипольных взаимодействий с выделяющимся атомом селена, образующимся в результате реакции, и ассоциативного взаимодействия с молекулой оротового альдегида способствует протеканию данной стадии в сторону конечных продуктов реакции (рис. 5).

Полная энергия конечных продуктов реакции ниже суммарной энергии исходных реагентов на 9.4 ккал/моль, что способствует смещению равновесия в сторону продуктов реакции (рис. 6).

Таким образом, окисление 6-метилурацила в оротовый альдегид диоксидом селена и селенистой кислотой в среде уксусной кислоты идет по наиболее вероятному механизму, включающему образование промежуточного ангидрида уксусной и селенистой кислот, обладающего большей реакционной способностью. Данная реакция протекает через стадию электрофильной атаки положения 5 пиримидинового цикла с последующим образованием 6-метиленового производного и его дальнейшего внутримолекулярного окисления с образованием Se, оротового альдегида и воды, способствующей разделению конечных продуктов реакции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347 (1993).
2. А. И. Рахимов, И. Е. Крюков, Р. Б. Шульман, П. Ю. Синельников, в кн. *Молекулярный дизайн и медикобиологическая активность 6-производных урацила*, Сб. науч. тр. РПК "Политехник", Волгоград, 2000, с. 170.
3. Р. Б. Шульман, А. И. Рахимов, в кн. *Синтез и свойства оротового альдегида*, Тез. докл. 37-й науч. конф. "Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ", Волгоград, 2000, с. 5.
4. E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 961 (1977).

Волгоградский государственный  
технический университет,  
Волгоград 400131, Россия  
e-mail: organic@vstu.ru

Поступило 12.07.2007  
После доработки 25.11.2010

<sup>a</sup>Институт химических проблем экологии РАН,  
Волгоград 400005, Россия  
e-mail: rakhimov@sprint-v.com.ru

---