

Ю. И. Муринов\*, Т. Р. Нугуманов, С. П. Иванов, М. Е. Клецкий<sup>а</sup>,  
И. Ф. Камалетдинов<sup>а</sup>, В. И. Минкин<sup>б</sup>

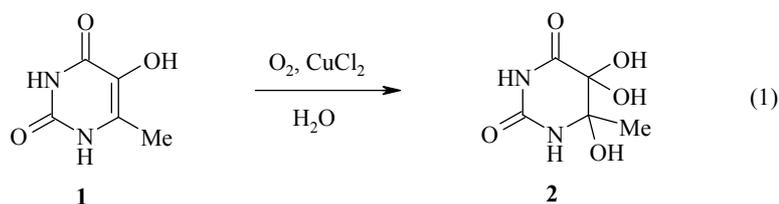
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ  
МЕХАНИЗМА ОКИСЛЕНИЯ 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА  
МОЛЕКУЛЯРНЫМ КИСЛОРОДОМ В ПРИСУТСТВИИ ИОНОВ  
МЕДИ(II)**

Экспериментально обнаружено, что при окислении 5-гидрокси-6-метилурацила молекулярным кислородом в водной среде в присутствии хлорида меди(II) образуется 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-дион. *Ab initio* и DFT-расчеты в базе 6-31G\* как в газовой фазе, так и с учетом растворителя показали, что процесс протекает при непосредственном участии активированной молекулы кислорода на комплексе  $\text{CuCl}_2 \cdot (\text{5-гидрокси-6-метилурацил})_2$ .

**Ключевые слова:** 5-гидрокси-6-метилурацил, активные формы кислорода, окисление молекулярным кислородом, квантово-химические расчеты.

Известно, что при фиксации и активации молекулярного кислорода на комплексах переходных металлов происходит мягкое и селективное окислительное превращение субстрата [1, 2]. При использовании в качестве металла переменной валентности соединений меди последние могут рассматриваться как модели медьсодержащих оксидаз. В ряде случаев активированная молекула кислорода выступает в качестве гидроксигирующего агента по отношению к лиганду [3, 4].

Примером такого рода процессов является ранее обнаруженное окисление в водной среде 5-гидрокси-6-метилурацила (**1**) молекулярным кислородом в присутствии солей меди(II) с образованием 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-диона (**2**) [5]:



Настоящая работа посвящена экспериментальному и квантово-химическому изучению механизма этого процесса.

Реакцию окисления урацила **1** проводили в термостатированном реакторе при 45 °С в водной среде (рН 3.5–4.0) при соотношении реагентов 1– $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 2:1, в течение 4 ч. В ходе реакции следили спектрофото-

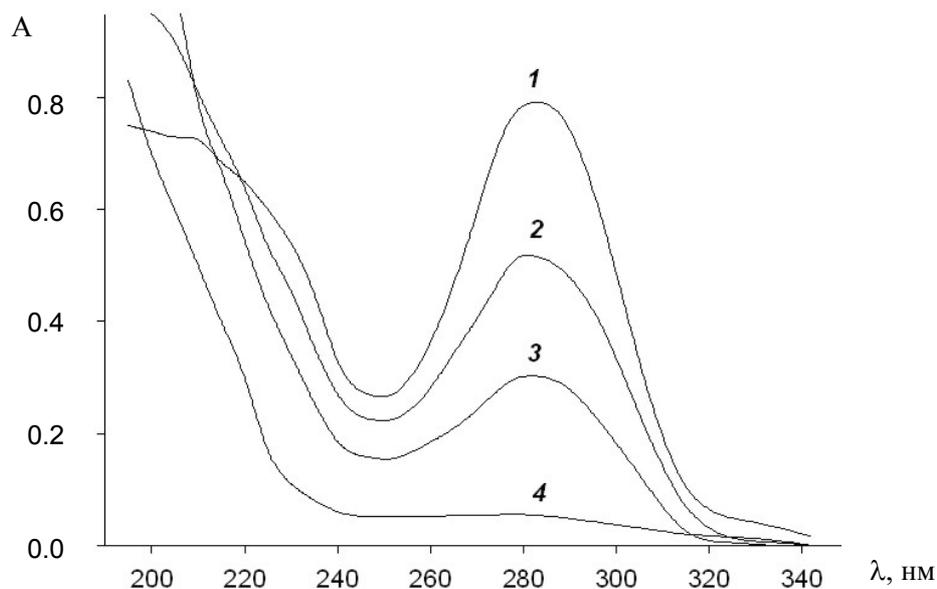
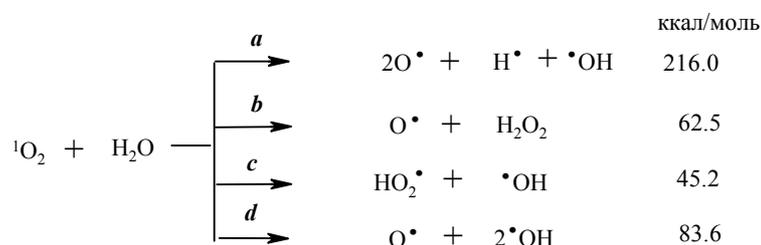


Рис. 1. Зависимость УФ спектра соединения **1** (вода) от времени протекания реакции (45 °С, 1 – 0 мин, 2 – 50 мин, 3 – 150 мин, 4 – 240 мин)

метрически за уменьшением интенсивности полосы поглощения при  $\lambda$  278 нм (постепенное насыщение двойной связи C(5)=C(6) соединения **1**, рис. 1) и ВЭЖХ за накоплением соединения **2** и расходом исходного соединения **1**. По окончании процесса соединение **2** было выделено и охарактеризовано спектральными методами и РСА.

Для изучения вероятного механизма гидроксилирования соединения **1** мы предприняли газофазные и с учетом растворителя (вода) *ab initio* HF/6-31G\* и ROHF/6-31G\*-расчеты и DFT-расчеты в базисе B3LYP/6-31G\* его отдельных стадий (последний был недавно эффективно использован для расчетов механизма окисления гуанина радикалами  $\cdot\text{OY}$ , где Y = H, Me, OH [6]).

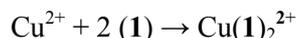
На первом этапе работы мы рассмотрели возможные пути (*a-d*) образования активных форм кислорода в отсутствие солей меди (указаны энергетические эффекты, ккал/моль).



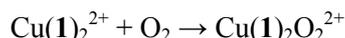
Все газофазные реакции, как и ожидалось, являются эндотерми-

ческими. В то же время, с наименьшей затратой энергии протекает реакция *c* – фактически, гомолиз воды по связи ОН под действием молекулярного кислорода. Поскольку спектрофотометрически нами было подтверждено образование комплексов меди(II) с 5-гидрокси-6-метилурацилом состава  $\text{Cu}(\mathbf{1})_2^{2+}$ , наиболее вероятным представляется следующий маршрут образования активных форм кислорода.

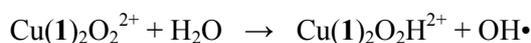
Вначале происходит комплексообразование меди(II) с урацилом **1**.



Далее протекают комплексообразование  $\text{O}_2$  с  $\text{Cu}(\mathbf{1})_2^{2+}$  с образованием аддукта  $\text{Cu}(\mathbf{1})_2\text{O}_2^{2+}$ :



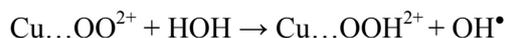
и последующий гомолиз молекулы воды с образованием гидроксильных радикалов



Именно эти процессы, протекающие либо последовательно, либо синхронно в супрамолекулярном комплексе  $\text{Cu}(\mathbf{1})_2\text{O}_2^{2+}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , и являются, очевидно, важнейшими источниками гидроксил-радикалов в реакционной смеси.

Если в реакционной среде присутствуют более сильные лиганды, чем соединение **1** (например, трилон Б), окисления урацила не происходит.

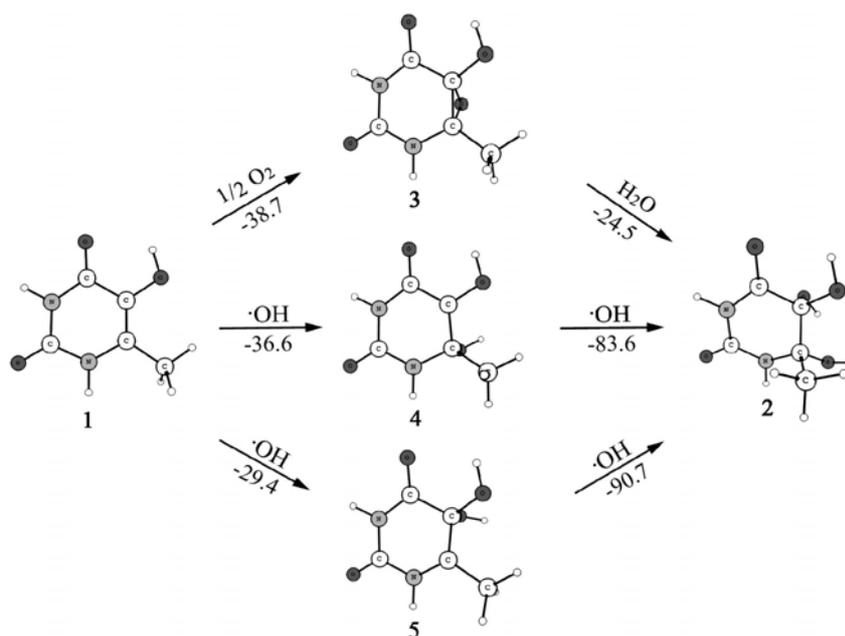
Нами были проведены расчеты энергетического эффекта газофазной реакции, моделирующей взаимодействия в комплексе  $\text{Cu}(\mathbf{1})_2\text{O}_2^{2+}$



Установленная расчетами эндотермичность последней реакции (энергетический эффект равен 20.6 ккал/моль), очевидно, преодолевается в реальных условиях ее проведения в медьсодержащем гексакоординированном комплексе [7]. Поэтому в качестве наиболее вероятных агентов для реакции **1**→**2** мы выбрали в расчетах гидроксильные радикалы. В то же время можно также предположить и образование интермедиата **3** [7]. Тогда наиболее вероятные пути перехода от урацила **1** к триолу **2** могут представлять собой конкурентную атаку субстрата атомарным (молекулярным) кислородом или гидроксильными радикалами.

Указанные на схеме 1 тепловые эффекты всех стадий возможных процессов, рассчитанные как методами *ab initio*, так и DFT, говорят об их экзотермичности и о конкуренции путей **1**→**4**→**2** и **1**→**5**→**2** друг с другом в условиях реакции получения триола **2** из урацила **1** (расчеты DFT и *ab initio* привели к непротиворечивым результатам, см. таблицу).

Схема 1

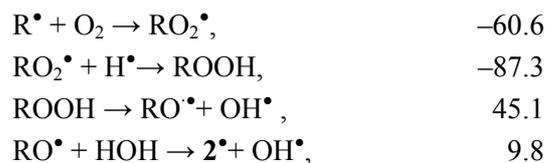


На рис. 2 представлены рассчитанные нами и полученные из РСА [7] геометрические характеристики урацила **1**, триола **2**, а также иных возможных участников перехода **1**→**2**, а в таблице – их энергетические характеристики.

Мы полагаем, что присутствующий в системе атомарный кислород, расходуется преимущественно на экзотермическую реакцию получения оксида **3**. При дальнейшей его гидратации уже на начальном этапе молекула воды приближается к мостиковому атому кислорода. Далее происходит процесс синхронного протонирования кислорода и гидроксильирования атома углерода гетероцикла. Гидратация протекает через единственное переходное состояние **6** (рис. 2), лежащее выше реагентов по шкале энергий на 18.3 ккал/моль (рис. 3).

Стадия гидратации интермедиата **3**, хотя и является также экзотермической, кинетически гораздо менее выгодна для получения триола, нежели прямые безбарьерные атаки радикалами  $OH$  систем **1**, **4** и **5**. Об этом свидетельствуют результаты наших расчетов минимально-энергетического пути стадии **3**→**2**.

В работе нами была также изучена иная возможность образования триола **2** – через промежуточные гидроперекиси, образующиеся из соединений **4** и **5**. Для соединений **5** приведены рассчитанные значения тепловых эффектов, ккал/моль:



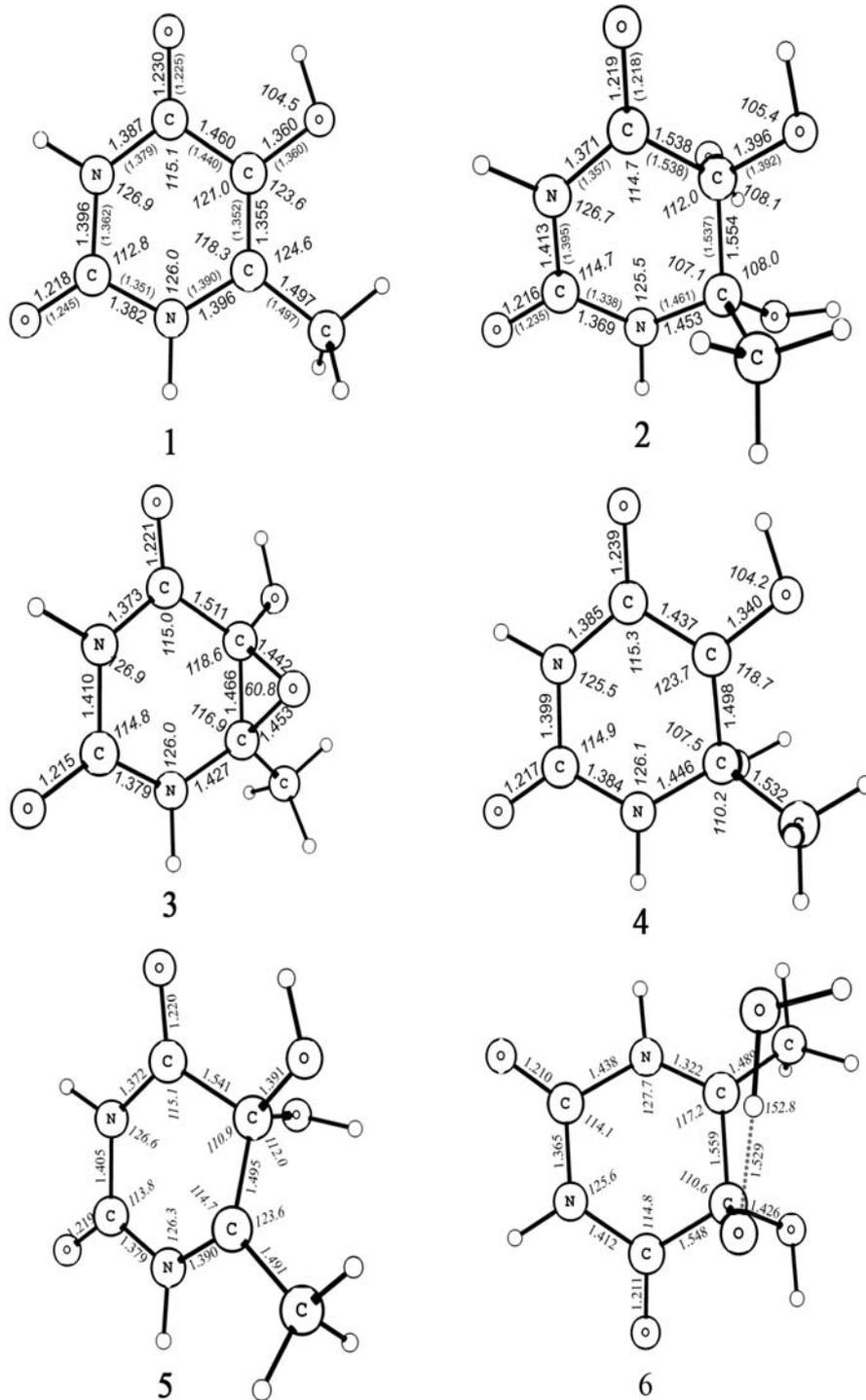


Рис. 2. Важнейшие геометрические характеристики структур 1–5, по данным ВЗLYP/6-31G\*-расчетов и PCA (числа в скобках на структурах 1, 2). Представлены также важнейшие геометрические характеристики переходного состояния 6. Длины связей, Å, валентные углы (курсив), град.

Полные энергии всех структур, участвующих в превращении **1**→**2**, рассчитанные методами HF/6-31G\* и B3LYP/6-31G\* (номера структур указаны на рис. 2). Все радикальные структуры рассчитывались *ab initio* в базисе ROHF/6-31G\*

Структура	$E_{\text{полн}}$ , а. е.		
	B3LYP/6-31G*	HF/6-31G*	HF/6-31G*+PCM
<b>1</b>	-529.35519	-526.36472	-526.38771
<b>2</b>	-680.99372	-677.25364	-677.29124
<b>3</b>	-604.54565	-601.19981	-601.23075
<b>4</b>	-605.13696	-601.77626	-601.81563
<b>5</b>	-605.12558	-601.77013	-601.80410
<b>6</b>	-680.92539	-	-
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	-150.25742	-149.53299	-149.53162
H <sub>2</sub> O	-76.40895	-76.01075	-76.02142
ОН•	-75.72345	-75.38228	-75.39077
O•	-75.06062	-74.65660	-74.65672
НО <sub>2</sub> •	-150.89915	-150.17053	-150.18399
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-151.53321	-150.76479	-150.78520

Итак, окисление 5-гидрокси-6-метилурацила (**1**) в присутствии хлорида меди(II) в водной среде происходит при непосредственном участии активированной молекулы кислорода на комплексе CuCl<sub>2</sub>•(**1**)<sub>2</sub> и завершается образованием 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-диона (**2**). Образование триола происходит в результате атаки по двойной связи C=C урацила **1** гидроксильными радикалами. Помимо радикального маршрута триол **2** может образовываться через стадию гидратации оксида **3**.

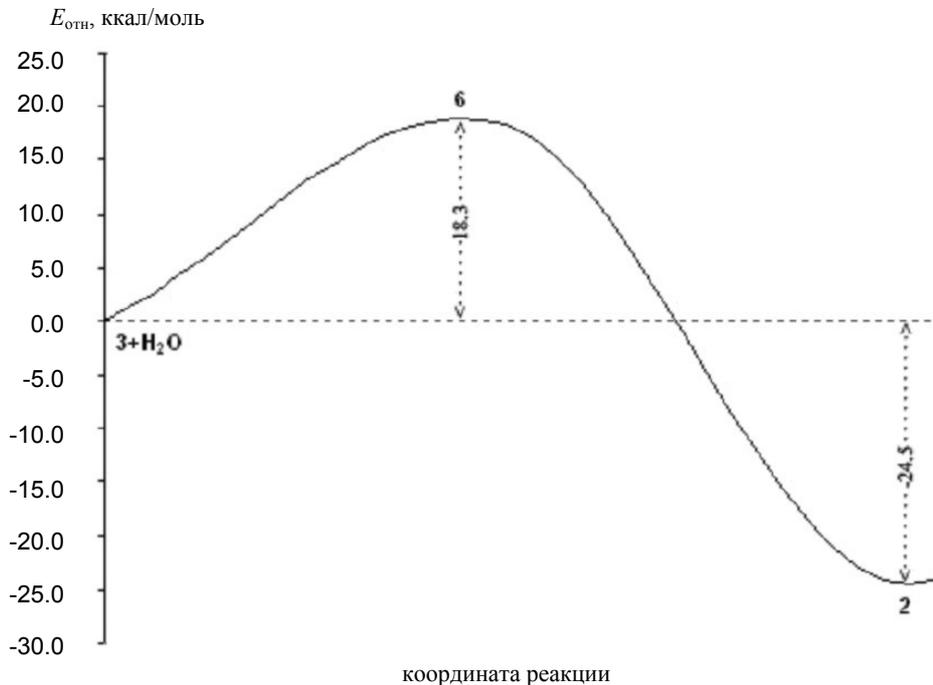


Рис. 3. Минимально-энергетический путь реакции **3**→**2**, по данным B3LYP/6-31G\*-расчетов. Указаны относительные значения энергии в ккал/моль. За начало отсчета принята сумма полных энергий системы **3** + H<sub>2</sub>O. Нумерация структур соответствует рис. 2

Полученные результаты полностью соответствуют установленному в работе [8] радикальному механизму образования гликоля при УФ облучении водного раствора урацила, насыщенного O<sub>2</sub>, в присутствии TiO<sub>2</sub>.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры регистрировали на спектрофотометре Specord M40. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C записывали на импульсном спектрометре Bruker AM-300 (75 МГц) в D<sub>2</sub>O, внутренний стандарт 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонат натрия (DSS). Хрома-тографическое изучение окисления соединения **1** проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 AD с применением колонки с фазой Luna C18, 5 мкм, с размерами 250 × 4.6 см (Phenomenex, США). В качестве подвижной фазы использовали элюент вода–ацетонитрил, 95 : 5, со скоростью потока 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 215 нм.

В работе использовали 5-гидрокси-6-метилурацил (**1**), синтезированный по методике [9], перекристаллизованный из водных растворов, и двухводный хлорид меди(II), квалификации "х. ч." Содержание основного вещества в **1** составляет не менее 97% [10]. Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду.

**5,5,6-Тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-дион (2).** К раствору 0.51 г (3.6 ммоль) соединения **1** в 50 мл воды добавляют 0.31 г CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.8 ммоль), перемешивают 4 ч при атмосферном давлении и 45 °С. Кристаллы соединения **2** выпадают при медленном испарении воды из реакционной смеси. Выход 0.54 г (85%), т. пл. 120–121 °С (из воды). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 156.01 (С-2); 173.97 (С-4); 84.83 (С-5); 92.19 (С-6); 20.98 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (отрицательных ионов резонансного захвата электронов, 0.2–0.9 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 158 [M–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (44), 157 [M–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (1.32), 141 (10.8), 140 (74.36), 115 [158–NCOH]<sup>+</sup> (100), 42 [CNO]<sup>+</sup> (12.1). Найдено, %: С 33.7; Н 4.4; N 15.4. C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 34.1; Н 4.6; N 15.9.

**Методика квантово-химических расчетов.** Расчеты по теории функционала плотности (DFT) проводили с использованием B3LYP-обменно-корреляционного функционала [11, 12] и стандартного базисного набора 6-31G\* [13]. Для большинства структур проводили также *ab initio* HF-расчеты в базисе 6-31G\*. Оптимизацию геометрии проводили методом аналитического расчета градиентов по схеме Берни.

Природу стационарных точек устанавливали на основании данных расчета частот нормальных колебаний (матрицы силовых постоянных Гессе). Минимально-энергетические пути реакций получали при помощи градиентного спуска из переходных состояний в прямом и обратном направлении переходного вектора.

Влияние растворителя (с полной оптимизацией геометрии всех стационарных точек) учитывали в рамках модели поляризуемого континуума (PCM) [14–17]. В качестве растворителя была выбрана вода. Все расчеты выполняли с использованием программного комплекса Gaussian 03 [18].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. С. Рудаков, *Реакции алканов с окислителями, металло-комплексами и радикалами в растворах*, Наукова думка, Киев, 1985.
2. И. П. Скибида, А. М. Сахаров, *Рос. хим. журн.*, **39**, 14 (1995).

3. S. Itoh, H. Nakao, S. Fukuzumi, *J. Inorg. Biochem.*, **67**, 65 (1997).
4. L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.*, **104**, 1013 (2004).
5. Т. Р. Нугуманов, С. П. Иванов, А. А. Насыров, Р. К. Гайфутдинова, Ю. И. Муринов, *Башк. хим. журн.*, **14**, 48 (2007).
6. В. Н. Munk, Н. В. Schlegel, *Chem. Res. Toxicol.*, **20**, 432 (2007).
7. Т. Р. Нугуманов, С. П. Иванов, Ю. И. Муринов, *Башк. хим. журн.*, **13**, 20 (2006).
8. C. Jassaud, O. Paise, R. Faure, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, **130**, 157 (2000).
9. В. П. Кривоногов, Г. А. Толстикова, И. Муринов, Ф. А. Зарудий, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, 38 (1993).
10. С. П. Иванов, Т. Р. Нугуманов, Ю. И. Муринов, *Башк. хим. журн.*, **14**, 42 (2007).
11. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648 (1993).
12. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **37**, 785 (1988).
13. W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
14. В. Я. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: A Computational Approach*; Ellis Horwood, London, 1995.
15. E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **107**, 3032 (1997).
16. M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys. Lett.*, **255**, 327 (1996).
17. V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **19**, 404 (1998).
18. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 03, Version 6.0*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

Институт органической химии  
Уфимского научного центра РАН,  
Уфа 450054, Россия  
e-mail: murinov@anrb.ru

Поступило 08.04.2008

<sup>a</sup>Химический факультет  
Южного федерального университета,  
Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: alll3@yandex.ru

<sup>b</sup>НИИ физической и органической химии  
Южного федерального университета,  
Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: nmr@ipoc.rsu.ru