

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ 2,3-ДИМЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-6-АМИНОПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА С ИОНАМИ МЕДИ(II) В НЕВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2019 г. В. Ю. Мишинкин, С. А. Грабовский, Н. Н. Кабальнова, Ю. И. Муринов*

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 69, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: murinov@anrb.ru

Поступило в Редакцию 15 апреля 2019 г.

После доработки 15 апреля 2019 г.

Принято к печати 19 апреля 2019 г.

Методами электронной, ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии изучено комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она с ионами меди(II) в неводных растворах. Наблюдается последовательное образование четырех- и пятикоординационных комплексов меди(II), в которых лиганд координирован моно- и бидентатно. Спектрофотометрическим методом молярных отношений определен состав комплекса. Установлены донорные центры в молекуле лиганда, участвующие в координации с ионами меди(II) и рассчитаны константы комплексообразования.

Ключевые слова: 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-он, четырехкоординационные и пятикоординационные комплексы, ионы меди(II)

DOI: 10.1134/S0044460X1910010X

Окислительно-восстановительные реакции в живых системах катализируются металлоферментами, имеющими в своем составе ионы металлов переменной валентности (медь, кобальт, железо и др.) [1–]. Ион меди в таких металлоферментах обычно координирован электронодонорными связями с атомами азота и кислорода аминокислот белков [4, 5]. Поскольку производные пиримидиновых оснований гомологичны нуклеотидным компонентам ДНК и РНК, синтез низкомолекулярных координационных соединений ионов меди с производными пиримидинов представляет интерес для моделирования ферментативных процессов. Перспективными лигандами являются производные урацила с заместителями различной природы [6–8]. В работе [9] изучено каталитическое гидроксирование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она (L) молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водных и неводных растворах. Показано, что растворитель оказывает значительное влияние на протекание

реакции. В отсутствие воды и кислорода 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-он практически не расходуется, добавление воды значительно ускоряет реакцию. Было предположено, что процесс протекает через образование комплексов иона меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном.

В данной работе изучено комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она с ионами меди(II) в неводных растворах. При добавлении лиганда L к раствору хлорида меди(II) в безводном ДМСО и ацетонитриле в видимой области спектра появляется полоса поглощения с максимумом при 420 нм (ДМСО) и 410 нм (CH₃CN), характерная для четырехкоординационных комплексов меди(II) [10]. Со временем интенсивность этой полосы поглощения уменьшается и появляется полоса поглощения при 665 нм (ДМСО) и 635 нм (CH₃CN), характерная для пятикоординационных комплексов меди(II) [11–13], интенсивность которой увеличивается. При

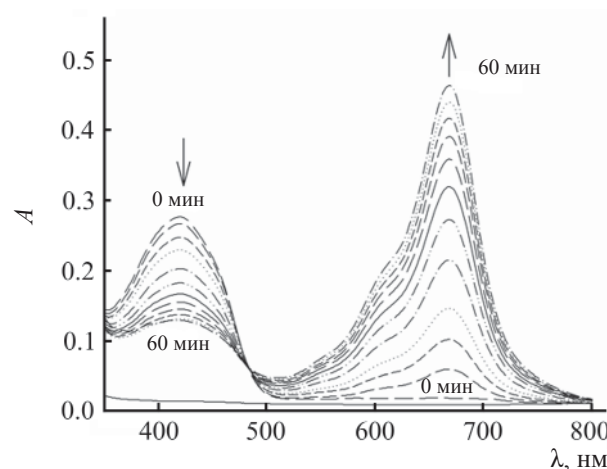
этом наблюдается изменение окраски раствора. На рисунке в качестве примера приведено изменение спектров поглощения реакционной смеси в диметилсульфоксиде.

Состав комплексов определяли методом мольных отношений при фиксированной концентрации ионов меди(II). При смешении растворов лиганда и CuCl_2 в различных мольных соотношениях в начальный момент времени не менее чем из 3 опытов определяли среднее значение оптической плотности раствора в максимуме полосы поглощения комплекса **1** (420 нм). Для комплекса **2** значение оптической плотности при 665 нм определяли при установлении равновесия, которое достигалось через 60 мин. Из зависимостей оптической плотности растворов в максимумах полос поглощения от соотношения концентраций лиганда и CuCl_2 определяли состав комплексов, равный 1:1.

При увеличении концентрации лиганда состав комплексов сохраняется, поэтому мы предположили, что при переходе от четырех- к пятикоординационному комплексу происходит перестройка внутренней координационной сферы иона меди(II), и лиганд **L** становится бидентатным. Элементный анализ выделенного комплекса **1** подтверждает состав 1:1.

Для установления донорных центров лиганда в образующихся комплексах в начальный момент времени реакции выделен первый комплекс, второй – через 60 мин. Для этих комплексов зарегистрированы ИК спектры (табл. 1). В спектре комплекса **1** наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний связи C–OH на 19 см^{-1} и незначительное смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы. В спектре комплекса **2**, кроме смещения полосы поглощения валентных колебаний связи C–OH на 19 см^{-1} , наблюдается и значительное смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы на 100 см^{-1} в низкочастотную область. В спектрах обоих комплексов появляется полоса поглощения валентных колебаний связи Cu–O при 497 см^{-1} .

Для установления донорных центров лиганда, участвующих в образовании донорно-акцепторных связей с ионами меди(II), были записаны спектры ЯМР ^{13}C растворов 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она и в присутствии



Изменение электронных спектров поглощения комплексов ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном в ДМСО от времени ($[\text{L}]_0 = [\text{CuCl}_2]_0 = 1 \times 10^{-4}$ моль/л, 20°C).

CuCl_2 при молярном отношении 1:1 в ДМСО- d_6 (табл. 2). Наибольшее изменение химического сдвига наблюдается для атома C^5 лиганда и незначительное для атома C^4 , что свидетельствует об участии атомов кислорода гидроксильной и карбонильной групп в координации с ионом меди(II). Время накопления сигналов углеродных атомов составляет более 5 ч, поэтому методом ЯМР ^{13}C было зарегистрировано образование комплекса **2** с бидентатным лигандом **L**.

Дополнительная информация о составе образующихся комплексов получена методом масс-спектрометрии. В масс-спектре реакционной массы в ацетонитриле регистрируются как пики комплексов ацетонитрила с ионами меди $[\text{Cu}^+(\text{MeCN})_2]$, $[\text{Cu}^+(\text{MeCN})_3]$ с m/z 144.9 и 186.1 соответственно, так и пик с m/z 260.0 комплекса $[\text{Cu}^+\text{L}(\text{MeCN})]$, что подтверждает образование комплекса состава 1:1.

Таблица 1. Отнесение характеристических полос поглощения в ИК спектрах 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она (**L**) и его комплексов с Cu(II)

Отнесение	L	Комплекс 1	Комплекс 2
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1739 с	1710 с	1638 с
$\nu(\text{C}^5-\text{C}^6)$	1634 с	1622 с	1623 с
$\nu(\text{C}-\text{OH})$	1260 ср	1241 ср	1241 ср
$\nu(\text{Cu}-\text{O})$	—	497 сл	498 сл

Таблица 2. Химические сдвиги атомов углерода (м. д.) в спектрах ЯМР ^{13}C 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она и его комплекса с Cu(II) в ДМСО- d_6

Соединение	C ²	C ⁴	C ⁵	C ⁶	$\text{CH}_3\text{--C}^2$	$\text{CH}_3\text{--N}^3$
L	149.94	156.65	147.72	118.34	21.88	30.04
Комплекс	152.68	155.47	143.25	118.99	20.07	30.88
$\Delta\delta$	+2.74	–1.18	–4.47	+0.65	–1.81	+0.84

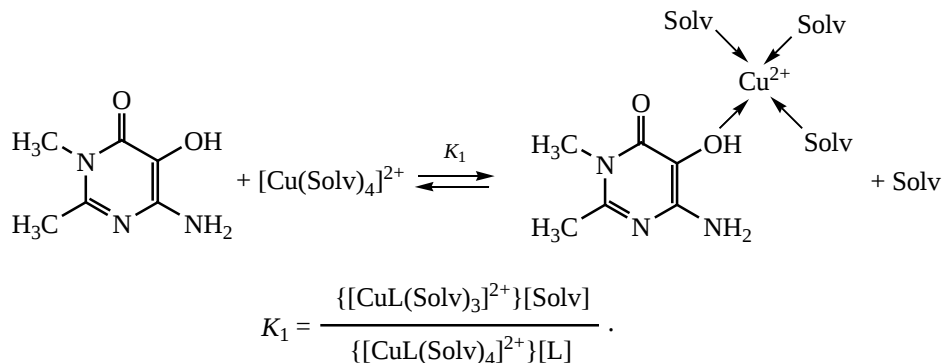
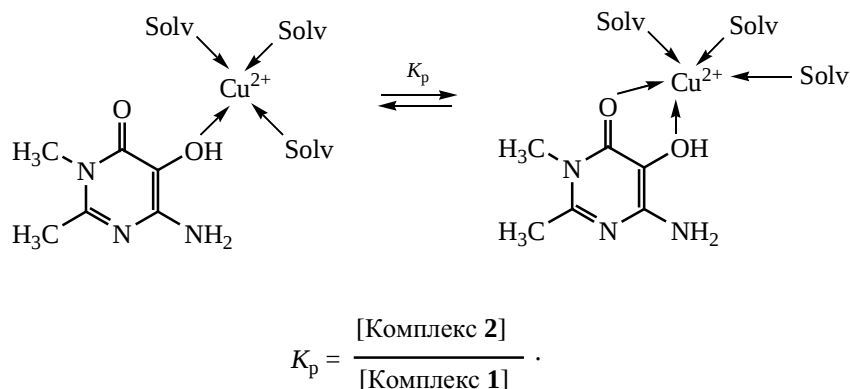
Основываясь на данных работ [14, 15] о том, что ионы меди(II) в растворе ДМСО и ацетонитрила преимущественно образуют четырехкоординационные комплексы состава 1:4 с молекулами растворителя, а также на основании экспериментальных данных мы предположили, что комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с ионами меди(II) происходит по схеме 1.

Рассчитанные с использованием спектрофотометрического метода значения констант K_1 реакций комплексообразования ионов меди(II) с лигандом L в ДМСО и ацетонитриле равны $(2.2 \pm 0.5) \times 10^7$

и $(6.9 \pm 0.6) \times 10^7$ соответственно. Вычисленные значения согласуются со значениями констант устойчивости четырехкоординационных комплексов меди(II) с ДМСО и ацетонитрилом [14, 15], в растворе которых изучено комплексообразование.

Определены константы равновесия K_p между четырех- и пятикоординационными комплексами (схема 2).

Значения K_p равны 2.6 ± 0.2 и 2.8 ± 0.3 в растворе ДМСО и ацетонитрила, соответственно. Исходя из полученных значений констант комплексообразования K_1 и констант равновесия K_p , оценены константы комплексообразования $K_2 = K_1 K_p =$

Схема 1.**Схема 2.**

$(5.7 \pm 1.4) \times 10^7$ (ДМСО) и $(1.7 \pm 0.2) \times 10^8$ (CH_3CN) и величины энергии Гиббса процесса образования пятикоординационных комплексов $\Delta G_T^\circ = -RT \ln K_2 = -43.5$ кДж/моль (ДМСО) и -46.7 кДж/моль (CH_3CN). Рассчитанная энергия Гиббса свидетельствует о самопроизвольном образовании пятикоординационного комплекса с бидентатным лигандом L.

Таким образом, с использованием методов электронной, ^{13}C ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии изучено комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с ионами меди(II) в неводных растворах. Впервые наблюдали самопроизвольный переход четырехкоординационного комплекса меди(II) в пятикоординационный, с изменением дентатности лиганда. Определен состав комплексов, равный 1:1. Установлены донорные центры лиганда, участвующие в комплексообразовании – атомы кислорода гидроксильной и карбонильной групп. Рассчитаны константы образования четырехкоординационного комплекса K_1 ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном в ДМСО и ацетонитриле и оценены значения констант равновесия между четырех- и пятикоординационными комплексами, а также величина энергии Гиббса процесса образования пятикоординационных комплексов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2,3-Диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-он получен по ранее описанной методике [9]. Использовали $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ХЧ). Ацетонитрил и ДМСО предварительно сушили над молекулярными ситами 3 Å.

Электронные спектры поглощения регистрировали на UV-Vis спектрофотометре Shimadzu UV-2600 с термостатируемым кюветодержателем в области 200–900 нм с использованием кварцевых кювет толщиной 1 см. Температуру поддерживали с помощью термостата LOIP LT-205a. ИК спектры регистрировали на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu Corp.) для образцов в виде суспензии в вазелиновом масле в диапазоне 4000–400 см^{-1} . Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance 500 (125.75 МГц) с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектры ионизации получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) методом электрораспыления (элюент – ацетонитрил, скорость потока – 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ. Температура нагревателя – 200°C, температура испарителя – 230°C, скорость потока распыляющего газа (азот) – 1.5 л/мин.

Изучение комплексообразования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с ионами меди(II). Состав образующихся комплексов определяли спектрофотометрическим методом молярных отношений. Из свежеприготовленных растворов лиганда (0.005 М.) и CuCl_2 (0.005 М.) в ДМСО готовили серию растворов с разным соотношением концентраций, в которой концентрация CuCl_2 была постоянной, а концентрация лиганда изменялась в пределах 2.5×10^{-5} – 4.0×10^{-4} М. Оптическую плотность растворов измеряли в максимумах полос поглощения при 420 нм и 665 нм.

Для регистрации спектров ЯМР ^{13}C растворы $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (27.5 мг в 0.4 мл ДМСО- d_6) и лиганда (25 мг в 0.4 мл ДМСО- d_6) в течение 15 мин продували аргоном для предотвращения окисления 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она и переносили в предварительно продутую аргоном ампулу.

Синтез комплексов 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с ионами Cu(II) (1, 2). Смешивали предварительно продутые аргоном и дегазированные растворы лиганда (0.0775 г в 150 мл безводного ацетонитрила) и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.0852 г в 10 мл безводного ацетонитрила). Реакционная смесь окрашивалась в ярко-зеленый цвет. Для получения комплекса **1** растворитель удаляли в вакууме сразу после смешения растворов, остаток сушили в вакууме. **Комплекс 1.** Выход 82%, аморфный темно-зеленый порошок. Найдено, %: С 26.6; Н 2.8; N 14.5. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 29.0; Н 3.6; N 16.9.

Комплекс **2** получали аналогично. Полученный раствор ярко-зеленого цвета перемешивали 60–70 мин при 20°C, при этом окраска раствора постепенно становилась темно-синей. Ацетонитрил отгоняли в вакууме. Выход 73%, аморфное вещество черного цвета.

Константа комплексообразования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она с ионами меди(II) K_1 рассчитана на основании данных, полученных методом спектрофотометрии [16]. Были записаны электронные спектры поглощения растворов, содержащих лиганд и хлорид меди(II) с различным соотношением концентраций, при постоянной концентрации хлорида меди(II). Для каждого из соотношений рассчитывали константу комплексообразования по уравнению (1).

$$K_1 = \frac{[\text{CuL}]}{[\text{Cu}^{2+}][\text{L}]} \quad (1)$$

Молярный коэффициент экстинкции рассчитывали при допущении, что в момент выхода кривой (см. рисунок) на плато все ионы меди(II) находятся в комплексе 1.

$$\varepsilon_{\text{CuL}} = \frac{A}{c(\text{Cu}^{2+})l} \quad (2)$$

Равновесную концентрацию комплекса определяли по уравнению (3).

$$\text{CuL} = \frac{\Delta A}{\varepsilon_{\text{CuL}} l} \quad (3)$$

Здесь ΔA – изменение оптической плотности при образовании комплекса; l – длина оптического пути.

Аналогично определяли концентрацию комплекса 2.

Равновесные концентрации лиганда и ионов меди(II) вычисляли по уравнениям (4), (5).

$$[\text{L}] = c_{\text{L}} - [\text{CuL}], \quad (4)$$

$$[\text{Cu}^{2+}] = c(\text{Cu}^{2+}) - [\text{CuL}]. \quad (5)$$

Из полученных констант комплексообразования вычисляли среднее значение.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Уфимского института химии РАН (№ госрегистрации АААА-А17-117011910033-1, АААА-А17-117011910035-5) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Российской академии наук

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holm R.H., Kennepohl P., Solomon E.I. // Chem. Rev. 1996. Vol. 96. N 7. P. 2239. doi 10.1021/cr9500390
2. Bissaro B., Røhr E.K., Müller G., Chylenski P., Skaugen M., Forsberg Z., Horn S.J., Vaaje-Kolstad G., Eijsink V.G. // Nature Chem. Biol. 2017. Vol. 13. P. 1123. doi 10.1038/nchembio.2470
3. Chowdhury B., Maji M., Biswas B. // J. Chem. Sci. 2017. Vol. 129. N 10. P. 1627. doi 10.1007/s12039-017-1379-y
4. Solomon E.I., Heppner D.E., Johnston E.M., Ginsbach J.W., Cirera J., Qayyum M., Kieber-Emmons M.T., Kjaergaard C.H., Hadt R.G., Tian L. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. P. 3659. doi 10.1021/cr400327t
5. Liu J.J., Diaz D.E., Quist D.A., Karlin K.D. // Isr. J. Chem. 2017. Vol. 56. N 9–10. P. 1. doi 10.1002/ijch.201600025
6. Ribeiro da Silva M.A.V., Amaral L.M.P.F., Szterner P. // J. Chem. Thermodyn. 2011. Vol. 43. P. 1763. doi 10.1016/j.jct.2011.06.003
7. Муринов Ю.И., Мишинкин В.Ю., Акчурина О.В., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 8. С. 1252.; Murinov Yu.I., Mishinkin V.Yu., Akchurina O.V., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 8. P. 1667. doi 10.1134/S1070363217080047
8. Мишинкин В.Ю., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. // ЖОХ. 2017. Т.87. №7. С. 1149; Mishinkin V.Yu., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N., Murinov Yu.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 7. P. 1542. doi 10.1134/S1070363217070167
9. Мишинкин В.Ю., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 3. С. 372.; Mishinkin V.Yu., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N., Murinov Yu.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 3. P. 405. doi 10.1134/S107036321903006X
10. Lever A.B.P. Inorganic Electronic Spectroscopy. Amsterdam: Elsevier, 1984. 863 p.
11. Abbas G., Mir M., Hassan A., Irfan A., Mariya-Al-Rashida, Wu G. // ЖСХ. 2015. Т. 56. № 1. С. 99; Abbas G., Mir M., Hassan A., Irfan A., Mariya-Al-Rashida, Wu G. // J. Struct. Chem. 2015. Vol. 56. N 1. P. 92. doi 10.1134/S0022476615010138
12. Derrick J.S., Kim Y., Tak H., Park K., Cho J., Kim S.H., Lim M.H. // Dalton Trans. 2017. Vol. 46. P. 13166. doi 10.1039/c7dt01489a

13. Tordin E., List M., Monkowius U., Schindler S., Knör G. // *Inorg. Chim. Acta*. 2013. Vol. 402. P. 90. doi 10.1016/j.ica.2013.03.034
14. Olshin P.K., Myasnikova O.S., Kashina M.V., Gorbunov A.O., Bogachev N.A., Kompanets V.O., Chekalin S.V., Pulkin S.A., Kochemirovsky V.A., Skripkin M.Yu., Mereshchenko A.S. // *Chem. Phys.* 2018. Vol. 503. P. 14. doi 10.1016/j.chemphys.2018.01.020
15. Elleb M., Meulemeestre J., Schwing-Weill M.-J., Vierling F. // *Inorg. Chem.* 1982. Vol. 21. P. 1477. doi 10.1021/ic00134a042
16. Бек М., Надьнал И. Исследование комплексообразования новейшими методами. М.: Мир, 1989. 413 с.

Complex Formation of 2,3-Dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-one with Copper(II) Ions in Non-Aqueous Solutions

V. Yu. Mishinkin, S. A. Grabovskii, N. N. Kabalnova, and Yu. I. Murinov*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
pr. Oktyabrya 69, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: murinov@anrb.ru*

Received April 15, 2019; revised April 15, 2019; accepted April 19, 2019

The complexation of 2,3-dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidine-4(3*H*)-one with copper(II) ions in non-aqueous solutions was studied by electronic, NMR, IR spectroscopy and mass spectrometry. The sequential formation of four- and five-coordination copper(II) complexes was observed, in which mono- and bidentate coordination of the ligand was determined. Composition of the obtained complex was determined by the spectrophotometric method of molar ratios. The donor sites in the ligand molecule, which participate in coordination with copper(II) ions, were established and complexation constants were calculated.

Keywords: 2,3-dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidine-4(3*H*)-one, four-coordination and five-coordination complexes, copper(II) ions