

УДК 542.943.7:541.128.34:541.49:547.854.4

ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ 2,3-ДИМЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-6-АМИНОПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА МОЛЕКУЛЯРНЫМ КИСЛОРОДОМ В ПРИСУТСТВИИ ХЛОРИДА МЕДИ(II) В ВОДНЫХ И 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 71, Уфа, 450054 Россия
e-mail: murinov@anrb.ru

Поступило в Редакцию 27 сентября 2018 г.
После доработки 27 сентября 2018 г.
Принято к печати 2 октября 2018 г.

Каталитическое гидрокселирование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она в водном растворе в присутствии ионов меди(II) и кислорода протекает с образованием 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она.

Ключевые слова: молекулярный кислород, 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-он, ионы меди(II), гидрокселирование

DOI: 10.1134/S0044460X19030065

Реакции окислительного гидрокселирования в живой природе протекают с участием ферментов монооксигеназ, имеющих в своем составе ионы металлов переменной валентности [1–5]. Важным вопросом теоретической, бионеорганической и биоорганической химии является активация молекулярного кислорода с участием комплексов металлов переменной валентности с биомолекулами в реакциях окислительного гидрокселирования [6–9]. Синтез низкомолекулярных координационных соединений ионов меди с различными лигандами, позволяющих проводить процессы в органической химии с эффективностью и селективностью, близкими к реакциям в живых системах, актуален.

Ранее нами было показано, что производные урацила с заместителями различной природы, являются перспективными лигандами для моделирования ферментных систем [10, 11]. В данной работе изучено гидрокселирование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водных и неводных растворах.

Изучение закономерностей гидрокселирования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-

она **1** молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водных и неводных растворах проводили спектрофотометрическим методом по уменьшению оптической плотности полосы поглощения соединения **1** при $\lambda = 276$ нм в интервале температур 10–50°C. Начальные концентрации 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она и хлорида меди(II) составляли 1×10^{-4} и 1.25×10^{-5} – 8×10^{-4} моль/л соответственно.

При смешении растворов 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она и хлорида меди(II) на воздухе происходит уменьшение интенсивности полосы поглощения при 276 нм, вероятно, обусловленное окислением по двойной связи. Кинетические кривые расходования соединения **1** в воде ($\epsilon = 1.0 \times 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹) в интервале температур 10–50°C приведены на рис. 1. Повышение температуры увеличивает скорость расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она (табл. 1). Продувка реакционной смеси аргоном уменьшает, а кислородом – увеличивает скорость расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она **1** (рис. 2). Расходование пиримидинона **1** наблюдается только в присутствии кислорода. В

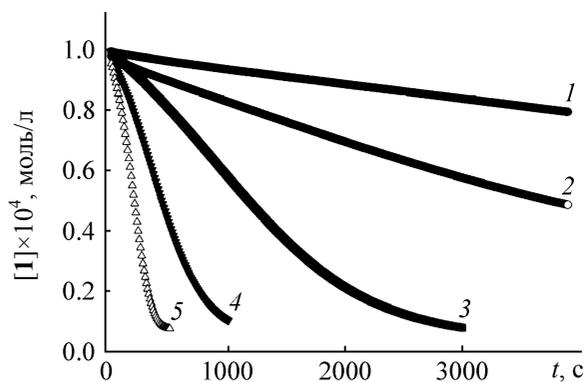


Рис 1. Кинетические кривые расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-она **1** при различных температурах ($[I]_0 = [CuCl_2]_0 = 1 \times 10^{-4}$ моль/л, вода). 1 – 10, 2 – 20, 3 – 30, 4 – 40, 5 – 50°C.

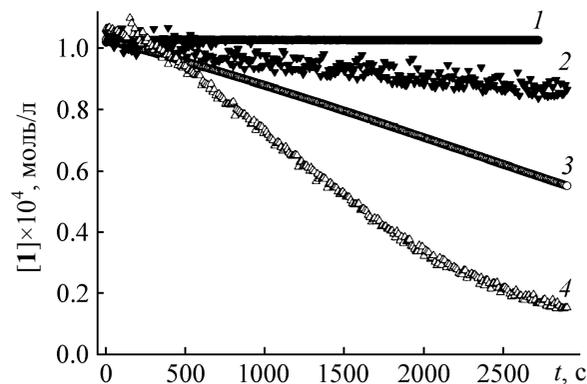


Рис 2. Расходование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-она **1** в присутствии трилона Б (1), при продувке реакционной смеси аргоном (2), воздухом (3) и кислородом (4) ($[I]_0 = [CuCl_2]_0 = 1 \times 10^{-4}$ моль/л, [трилон Б] $_0 = 1.2 \times 10^{-4}$ моль/л, вода, 20°C).

условиях проведения эксперимента концентрация растворенного кислорода в воде близка к концентрации соединения **1** и уменьшается с 3.53×10^{-4} до 1.77×10^{-4} моль/л в интервале 10–50°C [12].

В отсутствие ионов меди(II), а также при проведении реакции в присутствии трилона Б, который образует с ионами Cu(II) прочный комплекс, 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-он не расходует. С повышением концентрации ионов меди(II) скорость окисления увеличивается, что, возможно, связано с образованием комплекса между ионами меди(II) и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-оном **1**.

Растворитель оказывает значительное влияние на протекание этой реакции. В абсолютированном этаноле 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-он **1** расходует с незначительной скоростью, добавление воды (~5%) ускоряет процесс (рис. 3). Расходование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-она **1** в ацетонитриле и диметилсульфоксиде наблюдается только в присутствии молекулярного кислорода и воды. Концентрация кислорода в этих растворителях выше, чем начальная концентрация

Таблица 1. Начальные скорости расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-она ($[I]_0 = [CuCl_2]_0 = 1 \times 10^{-4}$ моль/л, вода)

$t, ^\circ C$	10	20	30	40	50
$w_0, \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	5.4×10^{-9}	1.8×10^{-8}	4.3×10^{-8}	1.1×10^{-7}	2.6×10^{-7}

2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-она **1** и равна $2.42, 1.94, 0.33 \times 10^{-3}$ моль/л при 25°C в ацетонитриле, этаноле, диметилсульфоксиде соответственно [13].

Продукт реакции гидроксилирования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-она получали в растворе этанола, содержащем 5% воды. Соотношение начальных концентраций 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3H)-она и хлорида меди(II) – 10:1, при этом конверсия исходного пириимидинона практически количест-

Таблица 2. Данные ЯМР 1H , ^{13}C и ^{15}N (δ , м. д.) для соединений **1–3**

Отнесение	1	2	3
C^2	150.13	165.97	164.87
C^4	156.82	169.10	178.76
C^5	147.92	97.11	81.90
C^6	118.54	107.80	168.27
$\underline{C}H_3C^2$	22.06	22.87	15.39
$\underline{C}H_3N^3$	30.22	25.50	26.55
$\underline{C}H_3C^2$	2.30	1.74	2.18
$\underline{C}H_3N^3$	3.35	2.90	2.98
$\underline{N}H_2$	5.62	6.92	–
N^1	226.00		256.00
N^3	162.00	125.00	146.00
$\underline{N}H_2$	68.00	22.00	–

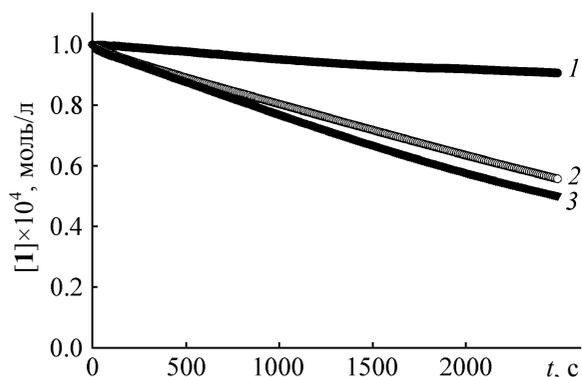
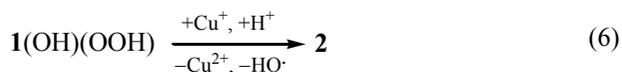
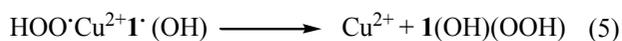
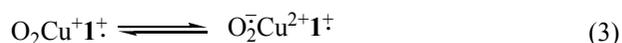
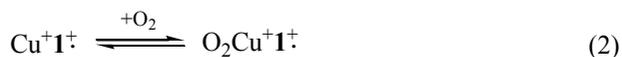


Рис. 3. Кинетические кривые расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она **1** в абсолютном этаноле (1), воде (2) и 95%-ном этаноле (3) ($[1]_0 = [CuCl_2]_0 = 1 \times 10^{-4}$ моль/л, 20°C).

венная, т. е. наблюдается катализируемое ионами меди(II) гидроксилирование соединения **1**. Продукт реакции окисления 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она – 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопириимидин-4-он **2** – был идентифицирован по данным спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C (табл. 2).

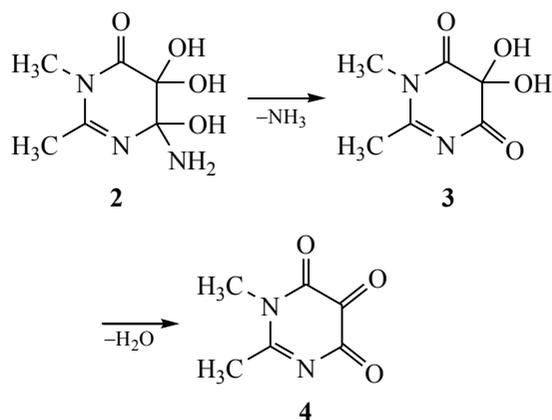
Продукт гидроксилирования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она **1** в растворе диметилсульфоксида, содержащем 25% воды, также был идентифицирован методами спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C как 2,3-диметил-5,5-дигидроксипириимидин-4,6-дион **3**.

Процесс гидроксилирования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она **1** может протекать по следующим стадиям:



На первой стадии в результате окислительно-восстановительного процесса осуществляется перенос электрона от 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она **1** на ион меди(II) с образованием катион-радикала и Cu^{+} . На образовавшемся катионе меди(I) происходит

фиксация молекулярного кислорода (2). На стадии (3) в результате переноса электрона от Cu^{+} на молекулярный кислород образуется супероксид-анион-радикал. Дальнейшее присоединение молекулы воды приводит к образованию гидроксилированного радикала 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она **1** и HO_2 радикала (4). Образование триола **2**, вероятно, происходит через стадии присоединения гидропероксильного радикала к гидроксилированному радикалу 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она **1** и дальнейшей трансформации образовавшегося интермедиата. Триол **2** был нами идентифицирован по данным ЯМР реакционной массы. При отгонке растворителя последовательно происходит деаминирование с образованием 2,3-диметил-5,5-дигидроксипириимидин-4,6-диона **3** и дегидратация с образованием трикетона **4**, идентифицированного методом ИК спектроскопии.



Таким образом, установлено, что катализируемое ионами меди(II) гидроксилирование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она протекает только в присутствии молекулярного кислорода и воды с образованием 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопириимидин-4(3*H*)-она.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ марки ХЧ, гидрид кальция и молекулярные сита 3 Å для осушки растворителей. Растворы готовили по навеске. В качестве растворителей использовали ацетонитрил, этанол и ДМСО, а также дистиллированную деионизированную воду. Этанол осушали гидридом кальция, ацетонитрил и ДМСО сушили молекулярными ситами 3 Å. Трилон Б готовили из фиксана. Для продувки реакционной смеси использовали кислород и аргон.

Электронные спектры поглощения регистрировали на UV-Vis спектрофотометре ShimadzuUV-2600, снабженном термостатируемым кюветодержателем, в области 200–900 нм с использованием кварцевых кювет ($l = 1$ см). Температуру поддерживали постоянной с помощью термостата LOIPLT-205a. ИК спектры регистрировали на спектрометре IRPrestige-21 (Shimadzu Corp.) в виде суспензии в вазелиновом масле в диапазоне 4000–400 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker Avance-500 (500.30 МГц) с использованием сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ($\text{DMSO-}d_6$) в качестве стандарта. Спектры ЯМР ^{13}C записывали на приборе Bruker Avance-500 (125.75 МГц) с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ^{15}N регистрировали на приборе Bruker Avance-500 (50.58 МГц) с использованием жидкого аммиака в качестве внешнего стандарта

2,3-Диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-он (1) был получен окислением 1.00 г (7.2 ммоль) 2,3-диметил-6-аминопиримидин-4(3H)-она [14] по методике, описанной в работе [15]. Выход 0.75 г (67%), белые кристаллы, т. пл. 265°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 2.31 с (3H, CCH_3), 3.36 с (3H, NCH_3), 6.63 с (2H, NH_2), 7.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.88 (CCH_3), 30.04 (NCH_3), 118.40 (COH), 147.74 (CNH_2), 149.94 ($\text{N}=\text{C}$), 156.65 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{15}N ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{N} , м. д.: 68.8 (NH_2), 162.3 (NMe), 226.4 ($\text{N}=\text{C}$). Найдено, %: C 46.2; H 6.0; N 26.8. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 46.5; H 5.9; N 27.1.

Гидроксилирование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она кислородом воздуха в присутствии CuCl_2 . Навеску 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она **1** массой 50 мг растворяли в 300 мл этилового спирта, содержащего 5% воды. К раствору добавляли 5.5 мг хлорида меди(II). Через определенные промежутки времени отбирали пробы из реакционной массы и определяли концентрацию 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она **1** спектрофотометрически на максимуме полосы поглощения. Реакцию проводили в течение 10 ч при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Соединения **2** и **3** зафиксированы при анализе реакционной смеси методами ЯМР ^{13}C и ^1H . После окончания реакции растворитель отгоняли. Идентификацию соединения **4** проводили методом ИК спектроскопии. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1668 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 1639 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

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. Allen S.E., Walvoord R. R., Padilla-Salinas R., Kozlowski M. C. // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. P. 6234. doi 10.1021/cr300527g
2. 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
3. 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
4. Chowdhury B., Maji M., Biswas B. // J. Chem. Sci. 2017. Vol. 129. N 10. P. 1627. doi 10.1007/s12039-017-1379-y
5. Holm R.H., Kennepohl P., Solomon E.I. // Chem. Rev. 1996. Vol. 96. N 7. P. 2239. doi 10.1021/cr9500390
6. Schönecker B., Zheldakova T., Liu Y., Kötteritzsch M., Günther W., Görls H. // Angew. Chem. Int. Ed. 2003. Vol. 42. P. 3240. doi 10.1002/anie.200250815
7. Активация кислорода ферментативными системами / Под ред. Д.И. Метелицы. М.: Наука, 1982. 256 с.
8. Активация и каталитические реакции алканов / Под ред. А.Е. Шилова. М.: Мир, 1992. 421 с.
9. Al-Arab M. M., Hamilton G. A. // J. Am. Chem. Soc. 1986. Vol. 108. N 19. P. 5972. doi 10.1021/ja00279a051
10. Муринов Ю.И., Мишинкин В.Ю., Акчурина О.В., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 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
11. Мишинкин В.Ю., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 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

12. Справочник по растворимости / Под. ред. В.Б. Когана, В.М. Фридмана, В.В. Кафарова. М.; Л.: Изд. АН СССР, 1961. Т. 1. Кн. 1. 970 с.
13. *Franco C., Olmsted III J.* // *Talanta*. 1990. Vol. 37. N 9. P. 905. doi 10.1016/0039-9140(90)80251-A
14. *Coburn R.A., Taylor M.D.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. Vol. 19. N 3. P. 567. doi 10.1002/jhet.5570190323
15. *Mátyus P., Makk N., Tegdes A., Kosáry J., Kasztreiner E., Podányi B., Rabluczky G., Kiirthy M.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. Vol. 27. N 2. P. 151. doi 10.1002/jhet.5570270207

CuCl₂-Mediated Hydroxylation of 2,3-Dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidine-4(3H)-one with Molecular Oxygen in Aqueous and Non-Aqueous Solutions

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

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: murinov@anrb.ru

Received September 27, 2018; revised September 27, 2018; accepted October 2, 2018

The catalytic hydroxylation of 2,3-dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidine-4(3H)-one in an aqueous solution in the presence of copper(II) ions and oxygen proceeds with the formation of 2,3-dimethyl-5,5,6-trihydroxy-6-aminopyrimidine-4(3H)-one.

Keywords: molecular oxygen, 2,3-dimethyl-5-hydroxy-6-aminopyrimidine-4(3H)-one, copper(II) ions, hydroxylation reaction