

*На правах рукописи*



МИШИНКИН ВАДИМ ЮРЬЕВИЧ

**КОМПЛЕКСЫ ИОНОВ МЕДИ(II) С 5-ГИДРОКСИОРОТОВОЙ,  
5-АМИНООРОТОВОЙ КИСЛОТАМИ, 2,3-ДИМЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-6-  
АМИНОПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНОМ И АКТИВАЦИЯ НА НИХ  
МОЛЕКУЛЯРНОГО КИСЛОРОДА**

1.4.4. Физическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Уфа – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории координационной химии Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН))

**Научный руководитель:** **Муринов Юрий Ильич**  
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией координационной химии Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

**Официальные оппоненты:** **Бокач Надежда Арсеньевна** доктор химических наук, доцент, профессор кафедры физической органической химии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

**Герчиков Анатолий Яковлевич**  
доктор химических наук, главный научный сотрудник кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург

Защита диссертации состоится 24 ноября 2021 г., в 16 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054 г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал-заседаний). Тел./факс: (347) 235 60 66. E-mail: dissovetioh@gmail.com

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу:

[http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2021/09/2021\\_9\\_mishinkinvyu\\_dissert.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2021/09/2021_9_mishinkinvyu_dissert.pdf)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02  
кандидат химических наук



Цыпышева И.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Окислительно-восстановительные реакции в живых системах катализируются металлоферментами, имеющими в своем составе ионы металлов переменной валентности (медь, кобальт, железо). Ионы металлов способны находиться в нескольких окислительно-восстановительных состояниях и различной геометрии, что позволяет им участвовать в сложных биохимических реакциях, например, активации молекулярного кислорода. Одной из стратегий изучения таких биологических объектов является использование модельных систем, которые могут имитировать ферментативные реакции. Ионы металлов переменной валентности в ферментах, активирующих молекулярный кислород, обычно координируют донорные атомы азота, кислорода и серы аминокислотных белковых фрагментов. Производные пириимидина с заместителями различной природы являются перспективными лигандами для синтеза низкомолекулярных координационных соединений ионов металлов переменной валентности и моделирования этих процессов. Синтез новых координационных соединений с производными пириимидина, в присутствии которых происходят окислительно-восстановительные реакции с фиксацией и активацией молекулярного кислорода, является актуальной и перспективной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН «Комплексообразование моно- и полидентатных сера-азоторганических соединений с ионами металлов и фармаконами» (рег. номер АААА-А20-120012090027-6) и «Окислительные процессы с участием активных форм кислорода» (рег. номер АААА-А20-120012090025-2) при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 12-03-90851-мол\_рф\_нр «Активация молекулярного кислорода на комплексах металлов переменной валентности с производными урацила» ) и Российского научного фонда (проект 16-15-00141 «Создание стимуляторов посттравматической регенерации тканей на основе производных пириимидин-4-она для разработки отечественного инновационного лекарственного препарата»).

**Степень разработанности темы исследования.** Производные пириимидина, в частности оротовая кислота, образуют разнообразные комплексные соединения. Электронодонорные заместители в пятом положении кольца расширяют комплексообразующие свойства производных оротовой кислоты. В отдельных случаях наблюдается проявление антиоксидантных и прооксидантных свойств оротовой кислотой, ее производными и их комплексами с ионами металлов переменной валентности. В то же время известно, что активация молекулярного кислорода происходит на комплексах металлов переменной валентности с некоторыми производными пириимидина. Ранее было показано, что активация молекулярного кислорода может протекать на комплексах ионов меди(II) с производными урацила с гидроксильной или аминогруппой в пятом положении. Возможность фиксации и активации молекулярного кислорода на комплексах

оротовой кислоты и ее производных с металлами переменной валентности не рассматривалась.

**Целью** диссертационной работы является синтез координационных соединений ионов меди(II) с производными пиримидин-4-она – 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами, 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном и установление закономерностей активации молекулярного кислорода на полученных комплексах.

В соответствии с целью работы поставлены следующие **задачи**:

1. Изучение комплексообразования ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном. Установление состава комплексов и донорных центров лигандов, участвующих в комплексообразовании.

2. Идентификация продуктов окисления лигандов молекулярным кислородом в водных растворах в присутствии ионов меди(II).

3. Определение закономерностей активации молекулярного кислорода на комплексах ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном.

**Научная новизна.** Впервые синтезированы комплексы ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном. Установлены состав и строение комплексов. При комплексообразовании ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном в растворах диметилсульфоксида и ацетонитрила впервые наблюдали самопроизвольный переход четырехкоординационных в пятикоординационные комплексы с изменением дентантности лиганда. Рассчитаны константы комплексообразования и константы равновесия между четырехкоординационными и пятикоординационными комплексами. Установлены факторы, влияющие на процесс окисления лигандов молекулярным кислородом в водных растворах. Идентифицированы продукты внутрисферного окисления лигандов. На основании полученных закономерностей предложен механизм активации молекулярного кислорода на синтезированных комплексах в водных растворах.

**Теоретическая и практическая значимость.** Предложен механизм активации молекулярного кислорода на синтезированных комплексах ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном в водных растворах. Рассчитанные константы комплексообразования и константы равновесия между четырех- и пятикоординационными комплексами ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном в растворах диметилсульфоксида и ацетонитрила могут использоваться в качестве справочных данных. Предложено использовать окисление изученных лигандов молекулярным кислородом в присутствии каталитических количеств ионов меди(II) в водных растворах для получения продуктов реакции.

**Методология и методы исследования.** Для решения поставленных задач использованы классические методы исследования и установления состава и строения

комплексных соединений (электронная, ИК и ЯМР спектроскопия, элементный анализ и масс-спектрометрия).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- Установление состава и строения комплексов ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой в воде, 5-аминооротовой кислотой и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном в растворах диметилсульфоксида и ацетонитрила.
- Определение закономерностей окисления лигандов.
- Механизм активации молекулярного кислорода на комплексах ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном в водных растворах.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность научных положений и выводов основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного аттестованного испытательного и аналитического оборудования, стандартных методов физико-химического анализа и статистической обработке полученных результатов. Полученные результаты не противоречат концепциям физической химии и известным закономерностям активации молекулярного кислорода на комплексах металлов переменной валентности.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на XI Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, 2014), на XII Международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Ростов-на-Дону, 2015), на X Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Уфа – Абзаково, 2015), на II Международном симпозиуме «Молекулярные аспекты редокс-метаболизма растений» с Международной научной школой «Роль активных форм кислорода в жизни растений» (Уфа, 2017), на I и II Всероссийской молодежной конференции «Современные достижения химии в работах молодых ученых» (Уфа, 2019 и 2021), на Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (Новосибирск, 2013).

**Личный вклад автора** заключается в изучении и обобщении литературы, участии в выборе темы, постановке задач, планировании и непосредственном проведении экспериментальных работ, обсуждении и оформлении результатов исследований, подготовке статей и апробации работы.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 статей, из них 7 статей в журналах рекомендованных ВАК РФ и входящих в списки международного цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 10 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 100 страницах машинописного текста, содержит 38 рисунков, 8 таблиц, 12 схем. Состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы (133 наименования).

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю признательность и благодарность научному руководителю д.х.н., профессору Муринову Юрию Ильичу за неоценимую помощь в постановке цели работы и обсуждении полученных результатов и д.х.н., профессору Кабальной Наталье Нурулловне за научные консультации, помощь и поддержку, оказанные при выполнении работы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении диссертации обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена характеристика работы с точки зрения научной новизны, теоретической и практической значимости.

В **первой главе** приведены литературные данные по комплексообразованию оротовой кислоты и ее производных с ионами металлов переменной валентности в водных растворах. Во второй части обзора приведены сведения о фиксации и активации молекулярного кислорода на комплексах ионов меди(I) и активации молекулярного кислорода при комплексообразовании ионов меди(II) с производными урацила. Обобщены известные литературные данные по теме диссертации, на основании чего сформулированы цель и задачи исследования.

Во **второй главе** (экспериментальная часть) приведены используемые в работе методики синтеза комплексов и окисления изученных соединений кислородом воздуха в присутствии хлорида меди(II) с описанием экспериментального оборудования.

**Третья глава** посвящена изучению комплексообразования ионов меди(II) с 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном в водных и неводных растворах, определению факторов, влияющих на окисление лигандов и обсуждению механизма активации молекулярного кислорода.

### **1. Изучение комплексообразования ионов меди(II) с 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном.**

#### **1.1 Изучение комплексообразования ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой в водных растворах.**

Комплексообразование ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой (1) изучали методами электронной и ИК спектроскопии. Для определения состава комплексов использовали метод мольных отношений. Регистрация спектров проводилась в начальный момент времени после смешения реагентов. В видимой области спектра максимум поглощения аквакомплекса меди(II) находится при 790 нм. С увеличением отношения концентрации 5-гидроксиоротовой кислоты к постоянной концентрации ионов меди(II) максимум поглощения при 790 нм постепенно смещается в коротковолновую область (гипсохромный эффект) до достижения

значения 740 нм с повышением интенсивности полосы поглощения (гиперхромный эффект), что указывает на образование комплексов иона меди(II) с **1**.

Интенсивность полосы поглощения водных растворов 5-гидроксиротовой кислоты ( $\lambda_{\max}=310$  нм) с увеличением концентрации ионов меди(II) уменьшается, а максимум полосы поглощения смещается в длинноволновую область (батохромный эффект) до значения 335 нм, что также свидетельствует о комплексообразовании 5-гидроксиротовой кислоты с ионами меди(II) (Рисунок 1).

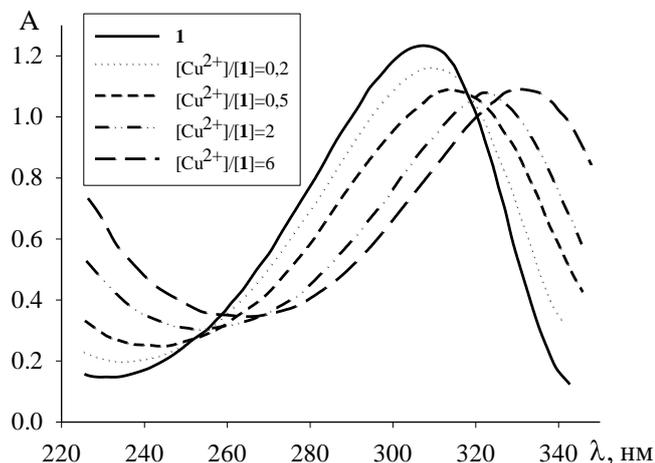


Рисунок 1 – Изменение УФ спектра растворов при увеличении отношения концентраций ионов меди(II) к **1** ( $[1]=1 \cdot 10^{-3}$  моль/л, вода, 25 °С)

Методом молярных отношений определен состав комплексов по изменению оптической плотности ионов меди(II) (а) и лиганда (б) в процессе комплексообразования (Рисунок 2). Видно, что комплексы иона меди(II) с 5-гидроксиротовой кислотой имеют состав  $\text{Cu(II):L}=1:2$ . Поглощение в области 740–790 нм свидетельствует об октаэдрическом окружении иона меди(II).

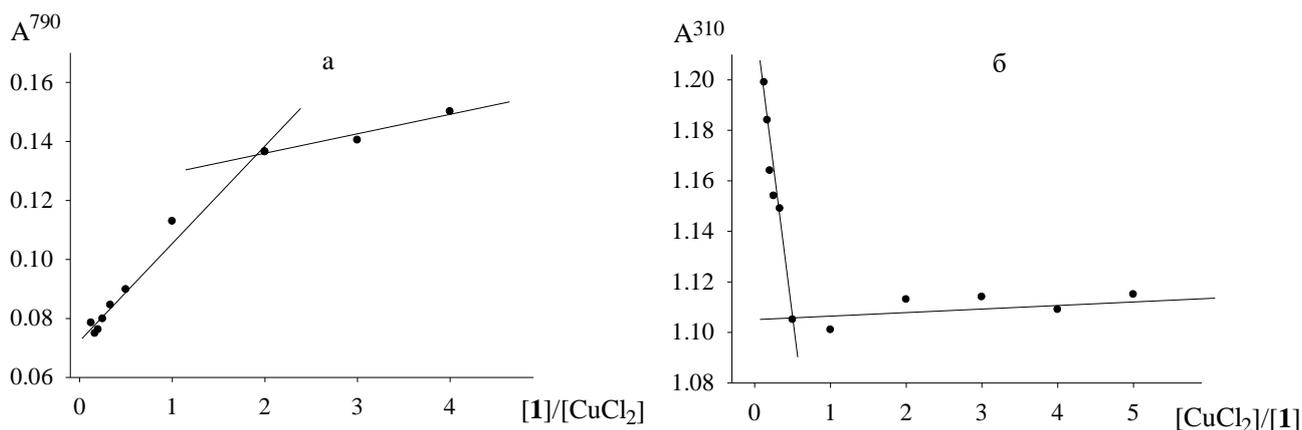
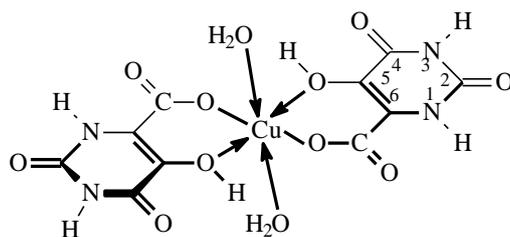


Рисунок 2 – Зависимость оптической плотности растворов при комплексообразовании от концентрации 5-гидроксиротовой кислоты при постоянной концентрации ионов меди(II) ( $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л) (а) и от концентрации хлорида меди(II) при постоянной концентрации 5-гидроксиротовой кислоты ( $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л) (б), вода, 25 °С

Донорные центры лиганда, участвующие в комплексообразовании, установлены методом ИК спектроскопии выделенного комплекса. Отнесение полос поглощения проводили по литературным данным. В ИК спектре полученного комплекса появляются новые слабые полосы поглощения валентных колебаний при  $543 \text{ см}^{-1}$  [ $\nu(\text{COO}-\text{Cu})$ ] и  $659 \text{ см}^{-1}$  [ $\nu(\text{HO}-\text{Cu})$ ]. На координацию иона меди(II) с карбоксилат анионом указывает появление полос поглощения валентных асимметричных и симметричных колебаний карбоксилат аниона при  $1616 \text{ см}^{-1}$  и  $1311 \text{ см}^{-1}$ , соответственно. О монодентатной координации иона меди(II) с карбоксилат анионом свидетельствует большое значение разности частот поглощения валентных колебаний  $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-) = 305 \text{ см}^{-1}$ . Смещение полосы поглощения при  $1273 \text{ см}^{-1}$   $\nu(\text{C}^5-\text{O}^5)$  на  $35 \text{ см}^{-1}$  в низкочастотную область свидетельствует о координации лиганда по гидроксильной группе в пятом положении кольца. Интенсивная полоса поглощения в области  $3440 \text{ см}^{-1}$  свидетельствует о наличии координационной воды.

На основании полученных данных установлено, что в водном растворе состав комплексов ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой равен  $\text{Cu(II):L}=1:2$ , координация иона меди(II) происходит с атомами кислорода гидроксильной и карбоксильной групп лиганда, который является бидентатным. Октаэдрическую координационную сферу иона меди(II) дополняют 2 молекулы воды:



Значение константы комплексообразования меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой, рассчитанное с использованием спектрофотометрического метода составило  $15.5 \pm 3.1$  (298 K).

Расходование 5-гидроксиоротовой кислоты в процессе изучения и выделения комплекса не происходит.

## 1.2 Комплексообразование ионов меди(II) с 5-аминооротовой кислотой в растворах диметилсульфоксида

В водных растворах 5-аминооротовая кислота (2) в присутствии ионов меди(II) окисляется достаточно быстро, поэтому изучение комплексообразования проводили в диметилсульфоксиде (ДМСО) в атмосфере аргона с использованием методов электронной и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Полоса поглощения при  $925 \text{ нм}$  в электронных спектрах поглощения растворов (Рисунок 3) характерна для шестикоординационных комплексов ионов меди(II), что свидетельствует о присутствии воды в диметилсульфоксиде. Растворы оставались стабильными при продувке аргоном в процессе эксперимента – окисление лиганда не происходит. При добавлении 5-аминооротовой кислоты к раствору ионов меди(II) в ДМСО происходит

постепенное смещение данной полосы поглощения в коротковолновую область (~ на 35 нм) и появляется новая полоса поглощения с максимумом при 470 нм.

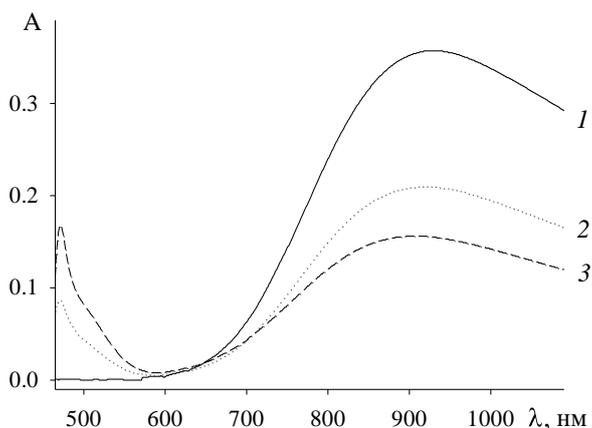


Рисунок 3 – Спектры поглощения раствора  $\text{CuCl}_2$  (1) и растворов **2** с  $\text{CuCl}_2$  в соотношении 2:1 (2), 8:1 (3) ( $[\text{CuCl}_2]=5 \cdot 10^{-3}$  моль/л, ДМСО, 25 °С)

Наличие двух полос поглощения в видимой области спектра с максимумами при 890 нм и 470 нм указывает на образование двух комплексов ионов меди(II) с 5-аминооротовой кислотой – с шестикоординационной и четырехкоординационной геометрией. Интенсивность полосы поглощения с максимумом при 890 нм с увеличением отношения концентрации 5-аминооротовой кислоты к концентрации ионов меди(II) уменьшается. При этом увеличивается интенсивность полосы поглощения с максимумом при 470 нм, характерной для четырехкоординационных комплексов ионов меди(II). Состав комплексов определяли методом мольных отношений при постоянной концентрации ионов меди(II) в начальный момент времени после смешения реагентов. Из зависимости оптической плотности растворов на максимуме полосы поглощения ионов меди(II) (890 нм) от отношения концентраций ионов меди(II) и 5-аминооротовой кислоты видно, что состав комплексов  $\text{Cu(II):L} = 1:2$  (Рисунок 4а).

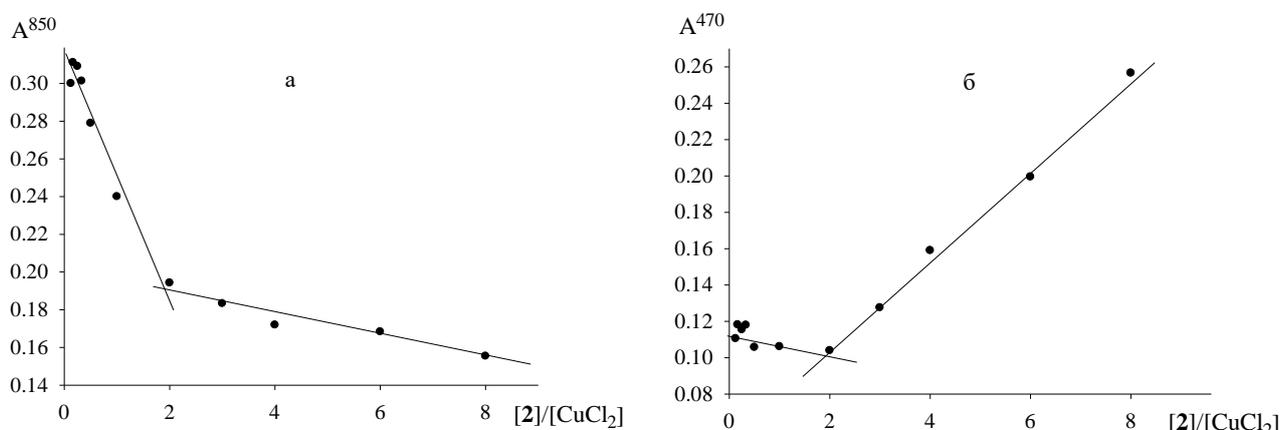


Рисунок 4 – Зависимость оптической плотности растворов от отношения концентрации **2** к постоянной концентрации ионов меди(II) при 890 нм (а) и при 470 нм (б) ( $[\text{CuCl}_2]=1 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

Из зависимости оптической плотности растворов на максимуме полосы поглощения четырехкоординационных комплексов (470 нм) от соотношения концентраций ионов меди(II) и 5-аминооротовой кислоты (Рисунок 4б) определен состав комплексов, который равен Cu(II):L=1:2.

Донорные центры лиганда, участвующие в комплексообразовании, установлены методами ИК- и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записаны для растворов 5-аминооротовой кислоты в присутствии  $\text{CuCl}_2$  при мольном соотношении 2:1 в ДМСО- $d_6$  (Таблица 1).

Таблица 1 – Сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta_{\text{с}}$ , м.д.) 5-аминооротовой кислоты и ее комплекса с ионами Cu(II) в ДМСО- $d_6$

Соединение	C <sup>2</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>6</sup>	C <sup>7</sup>
Лиганд	147.77	161.40	129.29	109.44	164.55
Комплекс	145.72	160.01	123.05	106.95	158.44
$\Delta\delta$	-2.05	-1.39	<b>-6.24</b>	-2.49	<b>-6.11</b>

Наибольшие изменения химических сдвигов наблюдаются для атомов углерода C<sup>5</sup> и C<sup>7</sup> лиганда, что свидетельствует о координации иона меди(II) с атомом азота первичной аминогруппы и атомом кислорода карбоксилатной группы.

В ИК спектре выделенного комплекса появляются слабые полосы поглощения валентных колебаний связей металл–лиганд при  $560\text{ см}^{-1}$  ( $\nu(\text{Cu}-\text{O})$ ) и  $498\text{ см}^{-1}$  ( $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ ) (Таблица 2). Появление полос поглощения валентных колебаний  $\nu_{\text{ас}}$  и  $\nu_{\text{с}}$  карбоксилатной группы при  $1687\text{ см}^{-1}$  и  $1373\text{ см}^{-1}$  указывает на монодентантную координацию иона меди(II) с группой  $\text{COO}^-$ .

Таблица 2 – Отнесение полос поглощения в экспериментальных и расчетных (B3LYP/6-31+G\*, m6-31G\*) ИК-спектрах 5-аминооротовой кислоты и ее комплекса с ионами меди(II)

5-Аминооротовая кислота			Комплекс		
Отнесение	$\nu$ ( $\text{см}^{-1}$ )	$\nu_{\text{расч}}$ ( $\text{см}^{-1}$ )	Отнесение	$\nu$ ( $\text{см}^{-1}$ )	$\nu_{\text{расч}}$ ( $\text{см}^{-1}$ )
$\nu_{\text{ас}}(\text{H}-\text{N}-\text{H})$	3458 с.		$\nu(\text{N}^3-\text{H})$	3514 с.	3499
$\nu(\text{O}-\text{H})$	3333 с.		$\nu(\text{N}^1-\text{H})$		3446
$\nu_{\text{с}}(\text{H}-\text{N}-\text{H})$ , $\nu(\text{N}-\text{H})$	3196 с.		$\nu_{\text{ас}}(\text{NH}_2)$		3380
			$\nu_{\text{с}}(\text{NH}_2)$	3186 с.	3334
$\nu(\text{C}^2=\text{O})$	1700 с.	1762	$\nu(\text{C}^2=\text{O})$	1740 с.	1770
$\nu(\text{C}=\text{O})$ $\nu(\text{C}^4=\text{O})$	1677 с.	1725 1716	$\nu(\text{C}^4=\text{O})$ $\nu_{\text{ас}}(\text{COO}^-)$	1687с.	1707 1694
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1606 с.	1644	$\nu(\text{C}=\text{C}) \delta(\text{H}-\text{N}-\text{H})$	1633 с.	1670

Продолжение таблицы 2					
$\delta(\text{H-N-H})$	1567 ср.	1571	$\nu(\text{C=C})$ $\delta(\text{H-N-H})$	1581 ср.	1624
			$\nu(\text{C}^6\text{-N}^1)$	1509 ср.	1485
			$\delta(\text{N}^1\text{-H})$	1420 ср.	1350
$\delta(\text{N-H})$	1438 ср. 1406 ср.	1397, 1387, 1366	$\nu_s(\text{COO}^-)$	1373 ср.	1312
$\gamma(\text{урацил})$	1312 ср.	1290	$\nu(\text{C-NH}_2)$ $\delta(\text{H-N-H})$	1220 ср.	1227
$\delta(\text{O-H})$	1237 ср.	1150	$\delta(\text{H-N-H})$	1160 сл.	1124
			$\rho(\text{C-NH}_2)$	590 сл.	590
			$\nu(\text{Cu-O})$	560 сл.	
			$\delta(\text{H}_2\text{N-Cu-NH}_2)$	498 сл.	478

В дополнение к экспериментальным результатам были рассчитаны геометрии двух возможных комплексов 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) (Рисунок 5) на уровне теории CSGT-PCM (DMSO)-B97-2/pcS-3//B3LYP/6-31+G(d) (m6-31G\* для Cu). Расчетные данные ИК спектров, полученные на уровне теории B3LYP/6-31+G(d) (Таблица 2), свидетельствуют в пользу образования комплекса с участием амино- и карбоксилатной групп лиганда.

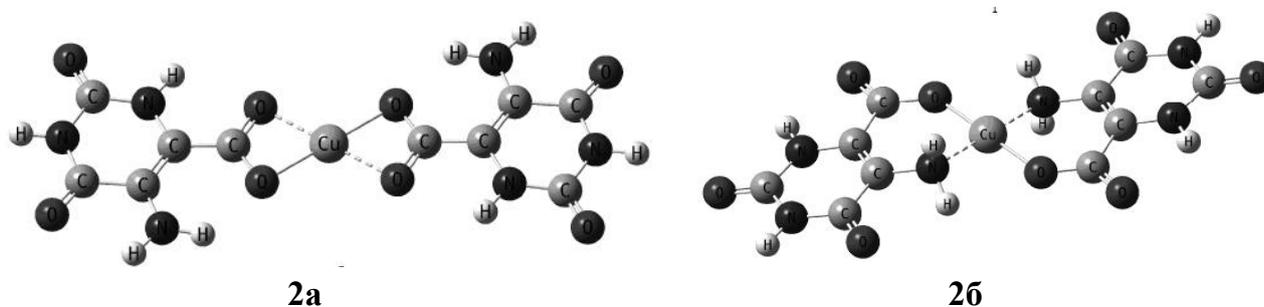


Рисунок 5 – Геометрия комплексов ионов меди(II) с 5-аминооротовой кислотой, рассчитанная на уровне теории CSGT-PCM (DMSO)-B97-2/pcS-3//B3LYP/6-31+G(d) (m6-31G\* для Cu)

Для комплекса **2a**, образованного с участием карбоксильных групп, согласно расчетным значениям химических сдвигов ЯМР  $^{13}\text{C}$  (Таблица 3), должно наблюдаться значительное изменение химического сдвига только для атома углерода карбоксильной группы  $\text{C}^7$  в слабое поле, что не согласуется с результатами эксперимента. Образование комплекса **2b** за счет амино- и карбоксилатной групп, согласно расчетным данным, должно приводить к сильному сдвигу сигналов атомов углерода двойной связи и небольшому сдвигу сигнала атома углерода карбоксилатной группы.

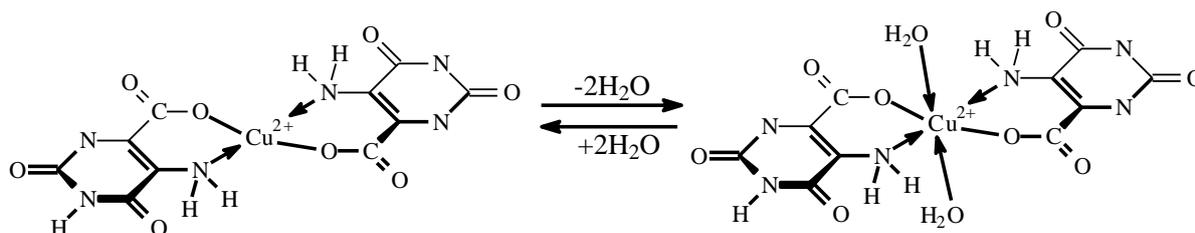
Таблица 3 – Расчетные значения химических сдвигов (м.д.) атомов углерода в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  5-аминооротовой кислоты и комплекса с  $\text{Cu}(\text{II})$  на уровне теории CSGT–PCM(DMSO)–B97-2/pcS-3//B3LYP/6-31+G(d)

Соединение	$\text{C}^2$	$\text{C}^4$	$\text{C}^5$	$\text{C}^6$	$\text{C}^7$
Лиганд	143.91	159.24	130.63	105.93	162.25
Комплекс <b>2a</b>	143.64	158.42	133.35	104.35	177.93
$\Delta\delta_{\text{расч}}^{\text{a}}$	-0.27	-0.82	2.72	-1.58	15.68
Комплекс <b>2б</b>	145.63	160.97	113.41	138.39	159.64
$\Delta\delta_{\text{расч}}^{\text{a}}$	1.72	1.73	-17.22	32.46	-2.61
$\Delta\delta_{\text{эксп.}}$	-2.05	-1.39	-22.34 <sup>б</sup>	13.61 <sup>б</sup>	-6.11

Примечания: а)  $\Delta\delta_{\text{расч}} = \delta_{\text{расч}}^{\text{комплекс}} - \delta_{\text{расч}}^{\text{лиганд}}$ ; б) при условии инверсии сигналов атомов углерода  $\text{C}^5$  и  $\text{C}^6$ .

Смещение сигналов атомов углерода  $\text{C}^5$  и  $\text{C}^6$  происходит в сильное и слабое поле, соответственно. Если предположить, что наблюдается инверсия сигналов атомов углерода  $\text{C}^5$  и  $\text{C}^6$ , то расчетные значения химических сдвигов находятся в согласии с экспериментальными.

В осушенном ДМСО образуется четырехкоординационные комплексы ионов меди(II) с 5-аминооротовой кислотой состава  $\text{Cu}(\text{II}):L=1:2$ , где донорными центрами лиганда являются атомы азота первичной аминогруппы и кислорода карбоксильной группы. В присутствии воды происходит образование шестикоординационных комплексов такого же состава  $\text{Cu}(\text{II}):L$ . Две молекулы воды входят во внутреннюю координационную сферу комплекса. На основании полученных экспериментальных данных предполагается следующее равновесие комплексов:



Значение константы образования четырехкоординационных комплексов 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II), рассчитанное на основании данных метода мольных отношений для растворов с различным соотношением 5-аминооротовой кислоты и ионов  $\text{Cu}(\text{II})$  составило  $47.5 \pm 4.1$  (298 К).

### 1.3 Комплексообразование ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном в неводных растворах

2,3-Диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-он окисляется кислородом воздуха в присутствии ионов меди(II) в водных растворах, поэтому комплексообразование изучали в осушенных ДМСО и ацетонитриле.

При добавлении 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она (**3**) к раствору ионов меди(II) в осушенных ДМСО и ацетонитриле в видимой области спектра в начальный момент времени появляется полоса поглощения с максимумом при 420 нм в ДМСО (410 нм, CH<sub>3</sub>CN), характерная для четырехкоординационных комплексов меди(II) (**3a**). Со временем интенсивность этой полосы поглощения уменьшается и появляется полоса поглощения при 665 нм (635 нм, CH<sub>3</sub>CN), характерная для пятикоординационных комплексов меди(II) (**3б**), интенсивность которой увеличивается. При этом наблюдается изменение окраски раствора от желто-зеленой к синей.

Состав комплексов определяли методом мольных отношений при постоянной концентрации ионов меди(II). При смешении растворов 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она и ионов меди(II) в различных мольных соотношениях в начальный момент времени определяли значение оптической плотности раствора при длине волны 420 нм (максимум полосы поглощения комплекса **3a**). Для комплекса **3б** значение оптической плотности при 665 нм определяли после установления равновесия, которое достигалось через 60 минут. Из зависимостей оптической плотности растворов на максимумах полос поглощения от отношения концентраций **3** и ионов меди(II) видно, что состав комплексов равен Cu(II):L=1:1 (Рисунок 6).

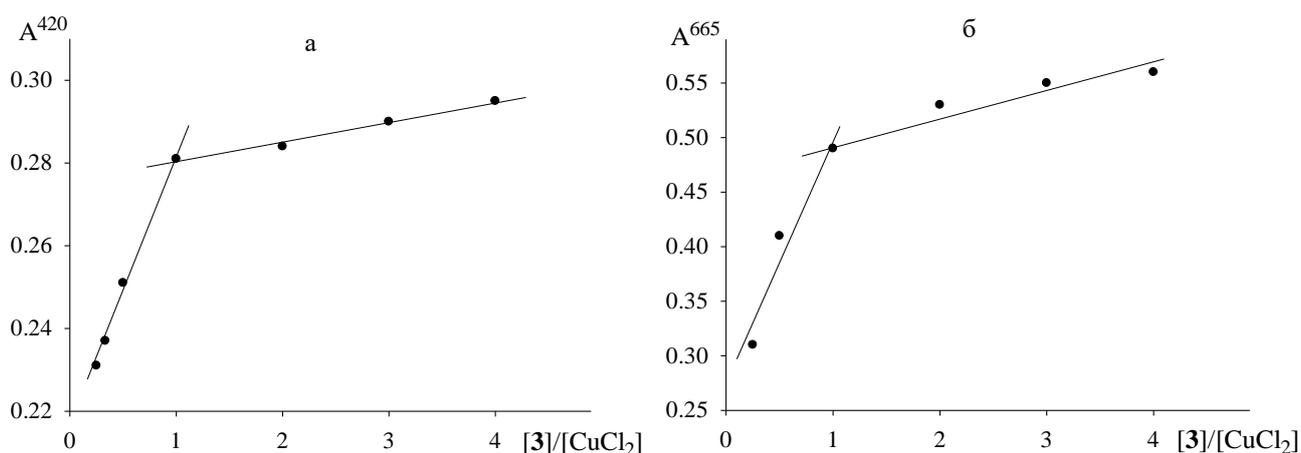


Рисунок 6 – Зависимость оптической плотности растворов при 420 нм (а) и 665 нм (б) от отношения концентраций 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она и ионов меди(II) ( $[CuCl_2] = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л, ДМСО, 25 °С)

При увеличении концентрации лиганда состав комплексов Cu(II):L=1:1 сохраняется, поэтому предположено, что при переходе от четырех- к пятикоординационным комплексам происходит перестройка внутренней координационной сферы иона меди(II) с увеличением дентантности лиганда до двух. Элементный анализ выделенных комплексов подтверждает состав Cu(II):L=1:1.

Для установления донорных центров лиганда, участвующих в образовании координационной связи с ионами меди(II) первый комплекс выделен в начальный момент времени, второй – через 60 мин. Для этих комплексов зарегистрированы ИК-

спектры. В спектре комплекса **3а** наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний  $\nu(\text{C}^5\text{-OH})$  на  $19\text{ см}^{-1}$  и незначительное смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы. В спектре комплекса **3б**, кроме смещения полосы поглощения валентных колебаний  $\nu(\text{C}^5\text{-OH})$  на  $19\text{ см}^{-1}$ , наблюдается и значительное смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы на  $100\text{ см}^{-1}$  в низкочастотную область. В спектрах обоих комплексов появляется полоса поглощения валентных колебаний  $\nu(\text{Cu-O})$  при  $497\text{ см}^{-1}$ .

Для установления донорных центров лиганда, участвующих в образовании донорно-акцепторных связей с ионами меди(II), были записаны спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  раствора 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она и раствора 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она в присутствии  $\text{CuCl}_2$  при молярном отношении 1:1 в ДМСО-d6 (Таблица 4).

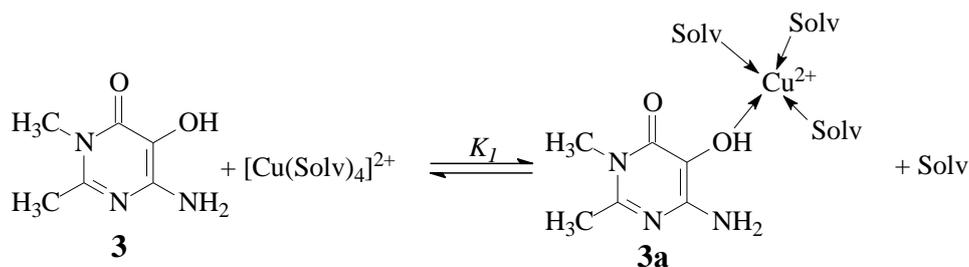
Таблица 4 –Химические сдвиги атомов углерода (м.д.) в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  **3** и его комплекса с  $\text{Cu(II)}$  в ДМСО-d6

Соединение	$\text{C}^2$	$\text{C}^4$	$\text{C}^5$	$\text{C}^6$	$\text{CH}_3\text{-C}^2$	$\text{CH}_3\text{-N}^3$
<b>3</b>	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	<b>-1.18</b>	<b>-4.47</b>	+0.65	-1.81	+0.84

Наибольшее изменение химических сдвигов наблюдается для  $\text{C}^5$  атома углерода лиганда и незначительное для  $\text{C}^4$  атома углерода, что свидетельствует об участии атомов кислорода гидроксильной и карбонильной групп в координации с ионом меди(II). Время накопления сигналов атомов углерода более пяти часов, поэтому методом ЯМР  $^{13}\text{C}$  мы наблюдаем комплекс **3б**, в котором лиганд бидентантен.

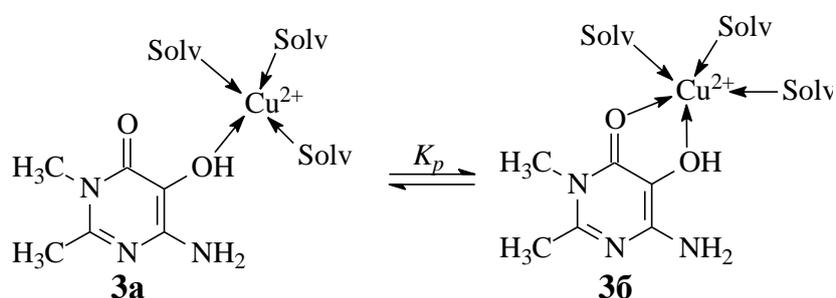
Дополнительная информация о составе образующихся комплексов получена методом масс-спектрометрии. В масс-спектре реакционной массы в ацетонитриле регистрируются, как пики комплексов ацетонитрила с ионами меди  $[\text{Cu}^+(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ ,  $[\text{Cu}^+(\text{CH}_3\text{CN})_3]$  с  $m/z$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

Ионы меди(II) в растворах ДМСО и ацетонитрила образуют с молекулами растворителя преимущественно четырехкоординационные комплексы состава  $\text{Cu(II):Solv}=1:4$ . Поэтому предположено, что в начальный момент времени комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она с ионами меди(II) происходит по следующей реакции:



Значения констант образования четырехкоординационных комплексов  $K_1$  ионов меди(II) с **3** в ДМСО и ацетонитриле, рассчитанные с использованием спектрофотометрического метода при 25 °С, равны  $(2.2 \pm 0.5) \times 10^7$  и  $(6.9 \pm 0.6) \times 10^7$ , соответственно.

Константы равновесия  $K_p$  между четырех- и пятикоординационным комплексами рассчитаны после установления равновесия:



Значения  $K_p$  равны  $2.6 \pm 0.2$  и  $2.8 \pm 0.3$  в растворе ДМСО и ацетонитрила, соответственно. Исходя из полученных значений констант комплексообразования  $K_1$  и констант равновесия  $K_p$ , оценены константы образования пятикоординационных комплексов равные  $(5.7 \pm 1.4) \times 10^7$  (ДМСО) и  $(1.7 \pm 0.2) \times 10^8$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Рассчитанная величина энергии Гиббса  $\Delta G_{298} = -RT \ln K_2 = -43.5$  кДж/моль (ДМСО) и  $-46.7$  кДж/моль ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) свидетельствует о самопроизвольном протекании процесса образования пятикоординационного комплекса, в котором лиганд бидентантен.

Таким образом, при комплексообразовании в растворе осушенных ДМСО и ацетонитрила 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она с ионами меди(II) образуются четырехкоординационные комплексы состава  $\text{Cu(II):L}=1:1$ , где лиганд монодентантный и координируется к иону металла по гидроксильной группе. Образующиеся четырехкоординационные комплексы 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она с ионами меди(II) со временем самопроизвольно переходит в пятикоординационные с увеличением дентантности лиганда. То есть состав комплексов 1:1 сохраняется, но дополнительно к имеющейся координационной связи иона меди(II) с гидроксильной группой лиганда образуется электроно-донорно-акцепторная связь между ионом комплексообразователя и атомом кислорода карбонильной группы  $\text{C}(4)=\text{O}$ . Добавление даже небольших количеств воды приводит к быстрому уменьшению интенсивности обеих полос поглощения, появлению полосы поглощения низкой интенсивности шестикоординационных комплексов при 780 нм и происходит расходование лиганда.

## 2. Окисление 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислот и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она молекулярным кислородом в присутствии ионов меди(II) в водных растворах

При добавлении ионов меди(II) к водным растворам **1–3** на воздухе происходит уменьшение интенсивности полос поглощения лигандов, обусловленное окислением лиганда. На Рисунке 7, в качестве примера, показано изменение УФ-спектра при расходовании 5-гидроксиоротовой кислоты.

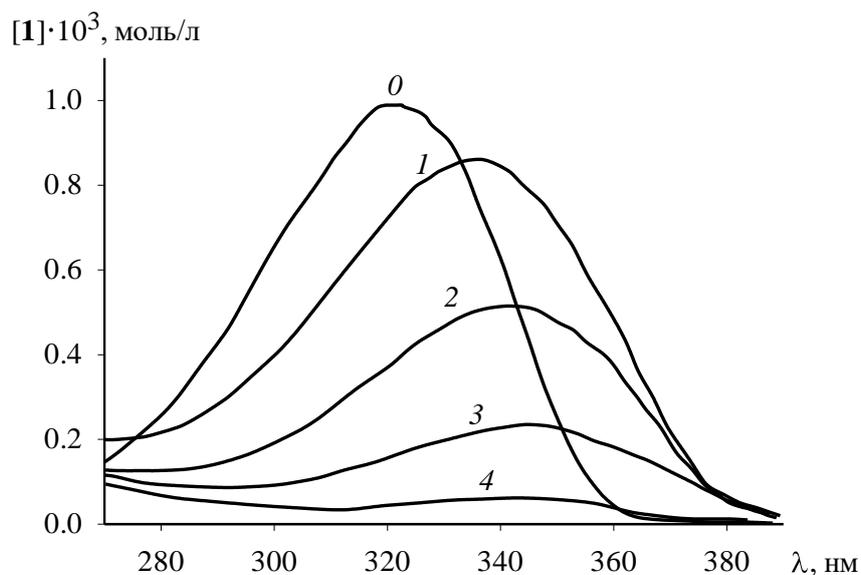


Рисунок 7 – Изменение УФ-спектра 5-гидроксиоротовой кислоты в присутствии хлорида меди(II) на воздухе ( $[I] = 1 \cdot 10^{-3}$  моль/л,  $[CuCl_2] = 5 \cdot 10^{-4}$  моль/л, 0 – исходный раствор, 1 – 0.5 часов, 2 – 4 часа, 3 – 6,5 часов, 4 – 18 часов, вода, 50°C)

### 2.1 Факторы, влияющие на расходование лигандов **1–3**

**Влияние Трилона Б и концентрации хлорида меди(II).** В отсутствие ионов меди(II), а также при проведении реакции в присутствии трилона Б, который образует с ионами Cu(II) прочные комплексы, соединения **1–3** не расходуются.

Влияние концентрации ионов меди(II) на скорость расходования показано на примере 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она. С повышением концентрации ионов меди(II) (Рисунок 8) скорость окисления увеличивается, что связано со смещением равновесия в сторону образования комплексов между ионами меди (II) и **3**.

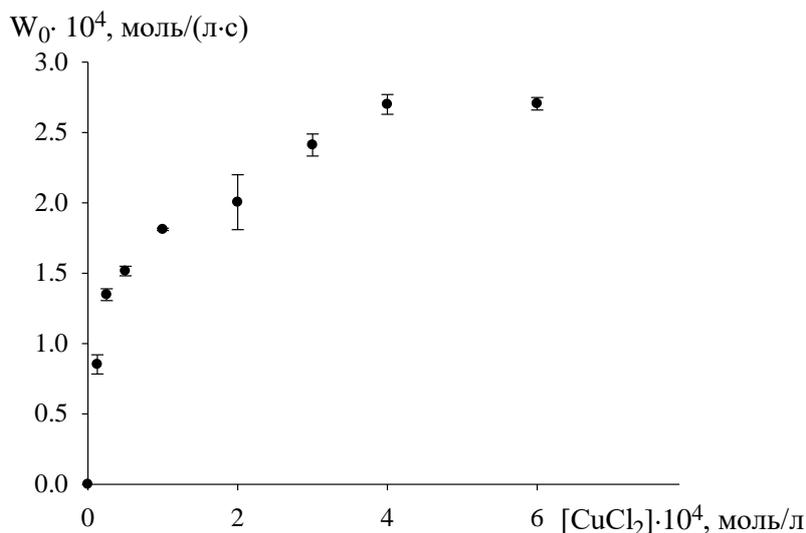


Рисунок 8 – Зависимость начальной скорости расходования **3** от концентрации иона меди(II) ( $[3]_0 = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л, 20 °С, вода, на воздухе).

**Влияние воды.** В отсутствие воды окисление **1–3** не происходит. При добавлении воды в реакционную смесь скорость расходования лиганда, например 5-аминооротоой кислоты, увеличивается (Рисунок 9).

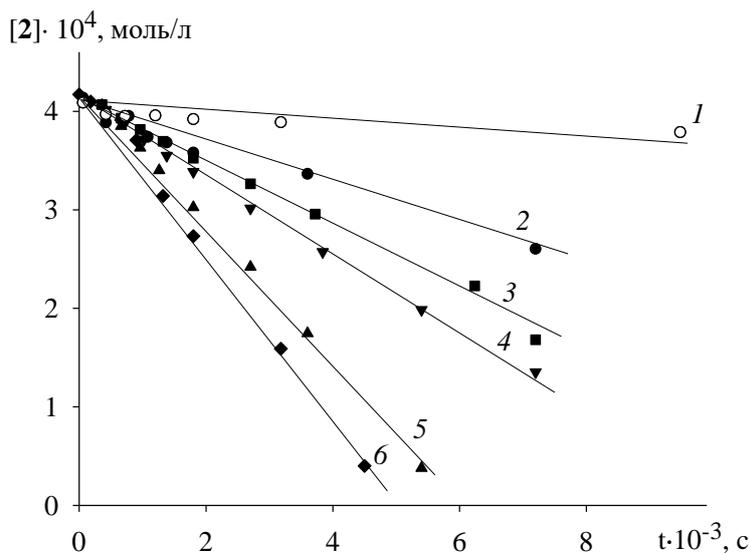


Рисунок 9 – Влияние содержания воды в смеси ДМСО/Н<sub>2</sub>О на расходование **2** (1 – без Н<sub>2</sub>О, 2 – 90:10, 3 – 85:15, 4 – 80:20, 5 – 75:25, 6 – 70:30 % масс.,  $[2]_0=[CuCl_2]_0 = 5 \cdot 10^{-4}$  моль/л, 90 °С)

Выше отмечалось, что в присутствии воды происходит образование шестикоординационных комплексов исследуемых соединений с ионами меди(II), поэтому окисление протекает только при образовании шестикоординационных комплексов, в которых молекулы воды входят во внутреннюю координационную сферу комплексов.

**Влияние кислорода.** Окисление лигандов **1–3** происходит только в присутствии кислорода. В качестве примера, на Рисунке 10 приведено расходование **3** при продувке реакционной массы инертным газом (аргон) или кислородом .

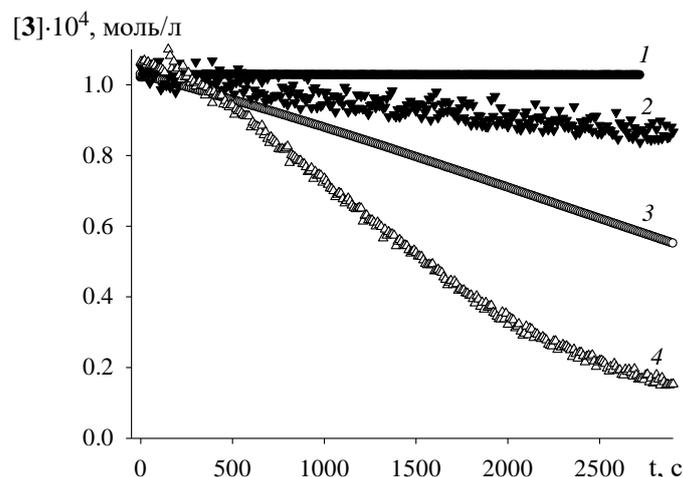


Рисунок 10 – Расходование **3** в присутствии трилона Б (1), при продувке реакционной смеси аргоном (2), воздухом (3), кислородом (4) ( $[3]_0=[\text{CuCl}_2]_0=1 \cdot 10^{-4}$  моль/л, [трилон Б] $_0=1.2 \cdot 10^{-4}$  моль/л,  $l=1$  см, вода, 20 °С)

При постоянной продувке реакционной массы кислородом наблюдается ускорение реакции. Количество кислорода, расходуемого при окислении лигандов определено на примере 5-аминооротовой кислоты с использованием универсальной манометрической установки. Вычисленное значение количества поглощенного кислорода указывает на его эквимольное расходование в реакции с 5-аминооротовой кислотой (Рисунок 11).

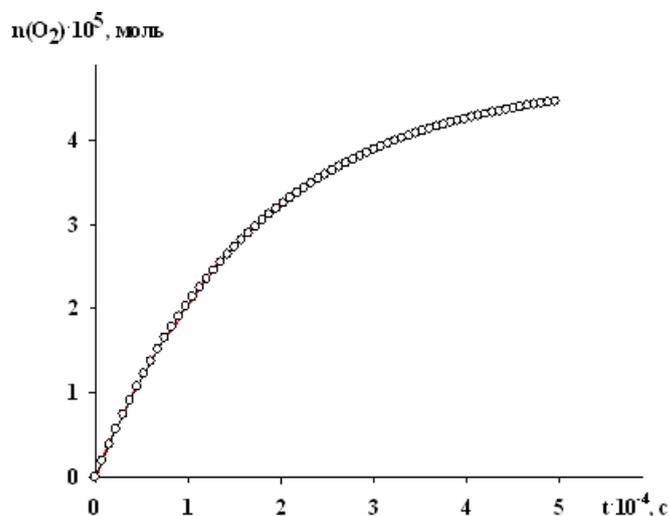


Рисунок 11 – Кинетическая кривая расходования кислорода в реакции окисления 5-аминооротовой кислоты ( $[2]/[\text{CuCl}_2]=1/1$ ,  $n_0(2)=5 \cdot 10^{-5}$  моль, 90 °С)

**Влияние температуры.** Повышение температуры закономерно увеличивает скорость расходования лиганда. Кинетические кривые расходования соединения **3** в интервале температур 10–50 °С приведены на Рисунке 12.

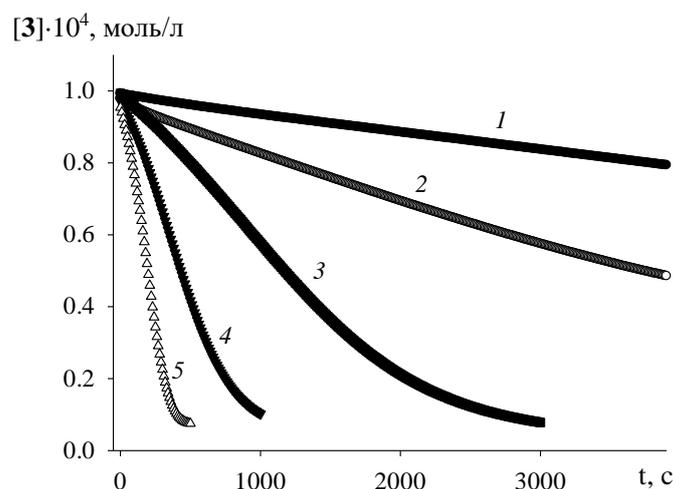
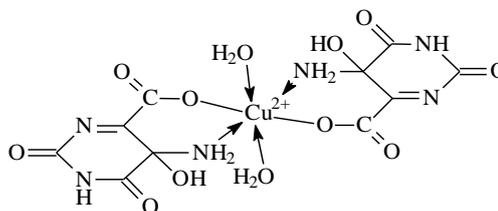


Рисунок 12 – Кинетические кривые расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она при различных температурах ( $[3]_0 = [CuCl_2]_0 = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л, вода, 1 – 10, 2 – 20, 3 – 30, 4 – 40, 5 – 50 °C)

## 2.2 Идентификация продуктов окисления

Продукт окисления 5-аминооротовой кислоты – комплекс иона меди(II) с 5-амино-5-гидрокси-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропиримидин-6-карбоновой кислотой идентифицирован по данным ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии.

ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 150.71 ( $C_2$ ); 150.66 ( $C_4$ ); 85.50 ( $C_5$ ); 150.62 ( $C_6$ ); 169.73 ( $COO^-$ ). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.9 (t,  $J=50.6$  Hz, 2H,  $NH_2$ ); 11.0 (s, 1H,  $N^3H$ ).



В реакции окисления 2 молекулярным кислородом в присутствии ионов меди(II) наблюдали образование пероксида водорода (Рисунок 13).

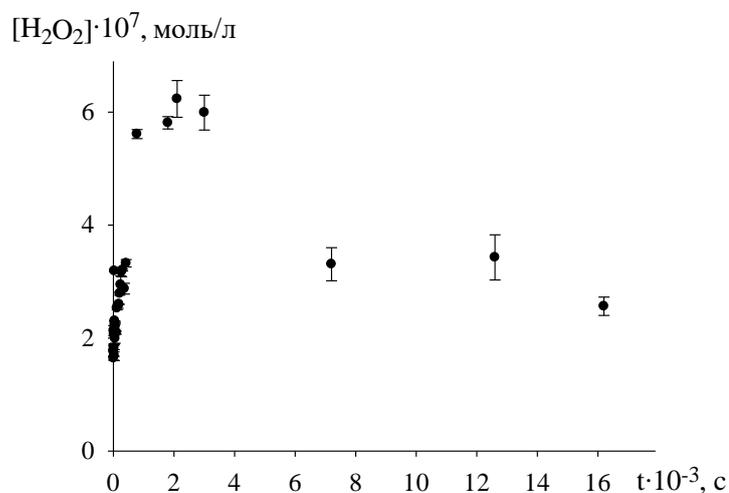
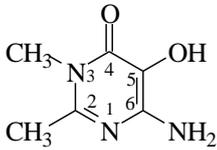
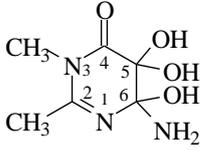
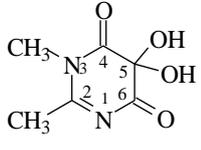


Рисунок 13 – Изменение концентрации пероксида водорода при окислении 5-аминооротовой кислоты молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) ( $[2]=4 \cdot 10^{-3}$  моль/л,  $[CuCl_2]=2 \cdot 10^{-3}$  моль/л, ДМСО:вода = 75:25% масс, 50 °C)

Концентрация пероксида водорода увеличивается в течение 30–35 мин после начала реакции, затем уменьшается. Уменьшение концентрации пероксида водорода может быть связано с его распадом в присутствии ионов Cu(II).

Продукт реакции окисления 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она – 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопиримидин-4-он идентифицирован по данным ЯМР-спектроскопии (Таблица 5). 2,3-Диметил-5,5-дигидроксипиримидин-4,6-дион, вероятно образующийся при деаминировании 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопиримидин-4-она, также идентифицирован методом ЯМР-спектроскопии при анализе реакционной массы.

Таблица 5 – Химические сдвиги (м.д.) в спектрах ЯМР 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она, 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопиримидин-4-она и 2,3-диметил-5,5-дигидроксипиримидин-4,6-диона в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

			
<b>C<sub>2</sub></b>	150.13	165.97	164.87
<b>C<sub>4</sub></b>	156.82	169.10	178.76
<b>C<sub>5</sub></b>	147.92	97.11	81.90
<b>C<sub>6</sub></b>	118.54	107.80	168.27
<b>CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub></b>	22.06	22.87	15.39
<b>CH<sub>3</sub>-N<sub>3</sub></b>	30.22	25.5	26.55
<b>CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub></b>	2.30	1.74	2.18
<b>CH<sub>3</sub>-N<sub>3</sub></b>	3.35	2.90	2.98
<b>NH<sub>2</sub></b>	5.62	6.92	–
<b>N<sub>1</sub></b>	226		256
<b>N<sub>3</sub></b>	162	125	146
<b>NH<sub>2</sub></b>	68	22	–

При отгонке растворителя выделен 2,3-диметилпиримидин-4,5,6-трион, который идентифицирован методом ИК-спектроскопии.

### 3. Обсуждение механизма реакции

Обсуждая механизм реакции окисления изученных соединений, учитывали полученные экспериментальные и известные литературные данные: соединения **1–3** не расходуются при проведении реакции в отсутствие ионов меди(II), в присутствии трилона Б, в осушенных растворителях (ДМСО, ацетонитрил), в атмосфере аргона. Образование шестикоординационных комплексов ионов меди(II) с соединениями **1–3**, в которых вода входит во внутреннюю координационную сферу комплекса, является

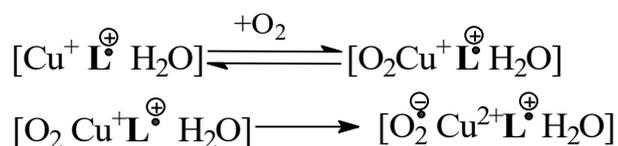
необходимым условием окисления лигандов. Полное расходование лиганда наблюдается даже при каталитическом количестве ионов меди(II).

Основываясь на литературных данных по моделированию ферментативных систем с фиксацией и активацией молекулярного кислорода на комплексах металлов переменной валентности и полученных нами экспериментальных данных предлагается механизм активации молекулярного кислорода и окисления соединений **1–3**.

В присутствии воды образуются шестикоординационные комплексы, в которых молекулы воды входят в координационное окружение иона меди(II). Так как фиксация и активация молекулярного кислорода происходит только на комплексах меди(I), предполагаем, что природа лиганда и наличие молекул воды во внутренней координационной сфере комплекса приводят к увеличению окислительно-восстановительного потенциала иона меди(II) в образующемся шестикоординационном комплексе, что способствует протеканию окислительно-восстановительной реакции:



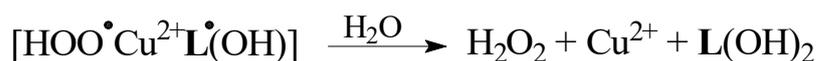
Известно, что фиксация молекулярного кислорода на ионе меди(I) и стадия переноса электрона с образованием супероксид-анион радикала протекает с высокой константой скорости ( $k = 6.6 \cdot 10^8 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ). На образовавшемся комплексе меди(I) происходит фиксация и активация молекулярного кислорода в результате переноса электрона от катиона меди(I) на молекулярный кислород с образованием супероксид-анион радикала и окислением меди до двухвалентного состояния.



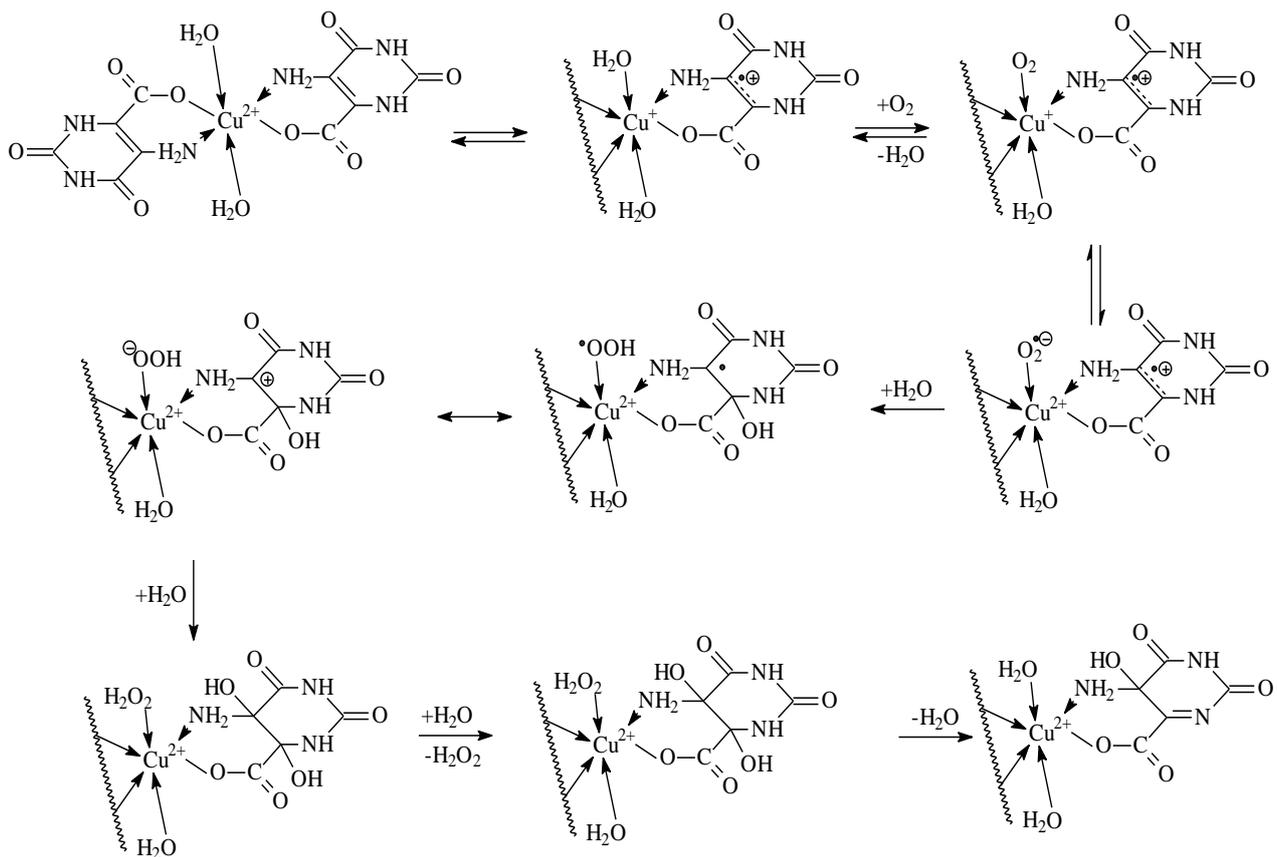
Затем в результате внутрисферного взаимодействия молекулы воды с катион-радикалом лиганда образуется гидроксильный радикал лиганда и  $\text{HO}_2^{\cdot}$  радикал.



Далее при взаимодействии с молекулой воды происходит образование продуктов реакции.



На примере окисления 5-аминооротовой кислоты в присутствии ионов меди(II) фиксацию и активацию молекулярного кислорода можно представить следующей схемой:



В шестикординационном комплексе в результате окислительно-восстановительной реакции лиганд отдает электрон иону меди(II) с образованием катион-радикала, а медь восстанавливается до одновалентной. Активация молекулярного кислорода происходит на комплексе ионов Cu(I) с последующим образованием супероксид-аниона и иона меди(II). Молекула воды присоединяется к катион-радикалу лиганда с образованием C<sup>5</sup>-центрированного радикала 5-амино-6-гидроксиоротовой кислоты и радикала HO<sub>2</sub><sup>•</sup>. В результате присоединения очередной молекулы воды возможно образование диола 5-аминооротовой кислоты и пероксида водорода. Свободный пероксид водорода и образующийся в результате дегидратации комплекс иона меди(II) с 5-амино-5-гидрокси-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропиримидин-6-карбоновой кислотой были идентифицированы как продукты реакции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной диссертационной работы методами электронной, ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии впервые изучено комплексообразование ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой в водном растворе, с 5-аминооротовой кислотой и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном в неводных растворах. Установлены состав и строение комплексов, рассчитаны константы комплексообразования. Самопроизвольный переход четырехкоординационных комплексов ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном

в пятикоординационные с изменением дентантности лиганда и сохранением состава комплекса обнаружен впервые.

На основании данных о составе комплексов, закономерностях расходования лигандов и образующихся продуктов окисления лигандов предложен механизм реакции, включающий фиксацию и активацию молекулярного кислорода и окисления лигандов во внутренней сфере шестикоординационных комплексов. Фиксация и активация молекулярного кислорода протекает на ионах меди(I), образующихся при внутрисферном восстановлении ионов меди(II) лигандом.

## ВЫВОДЫ

1. Определен состав комплексов при комплексообразовании 5-гидроксиоротовой кислоты с ионами меди(II) в водном растворе спектрофотометрическим методом мольных отношений равный  $\text{Cu(II):L}=1:2$ . Координация иона меди(II) с гидроксильной группой в пятом положении урацильного кольца и карбоксильной группой лиганда установлена методом ИК-спектроскопии выделенного комплекса, октаэдрическую координационную сферу иона меди(II) дополняют 2 молекулы воды. Рассчитана константа комплексообразования равная  $15.5 \pm 3.1$ .

2. Установлено образование четырехкоординационных комплексов состава  $\text{Cu(II):L}=1:2$  при комплексообразовании 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) в растворе осушенного диметилсульфоксида. Донорными центрами лиганда являются атомы азота первичной аминогруппы и кислорода карбоксильной группы. В присутствии воды происходит образование шестикоординационных комплексов, где две молекулы воды входят во внутреннюю координационную сферу. Рассчитана константа образования четырехкоординационных комплексов 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) равная  $47.5 \pm 4.1$ .

3. Показано, что 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-он в растворах диметилсульфоксида и ацетонитрила с ионами меди(II) образует четырехкоординационные комплексы состава  $\text{Cu(II):L}=1:1$ , где лиганд монодентантный и координируется к иону металла по гидроксильной группе. Рассчитаны константы комплексообразования в диметилсульфоксиде и ацетонитриле равные  $(2.2 \pm 0.5) \times 10^7$  и  $(6.9 \pm 0.6) \times 10^7$ , соответственно.

4. Впервые обнаружен самопроизвольный переход четырехкоординационных комплексов ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном в пятикоординационные с изменением дентантности лиганда и сохранением состава комплекса. Лиганд координируется к иону металла по атомам кислорода гидроксильной и карбонильной групп.

5. Рассчитаны константы равновесия между четырех- и пятикоординационными комплексами равные  $2.6 \pm 0.2$  и  $2.8 \pm 0.3$  в растворе диметилсульфоксида и ацетонитрила, соответственно. Величина энергии Гиббса  $\Delta G_{298}$  равная  $-43.5$  кДж/моль (диметилсульфоксид) и  $-46.7$  кДж/моль (ацетонитрил), свидетельствует о

самопроизвольном протекании процесса образования пятикоординационных комплексов.

6. Установлены закономерности взаимодействия 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислот и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с молекулярным кислородом в присутствии ионов меди(II) в водном растворе. Идентифицированы продукты окисления лигандов.

7. Предложен механизм активации молекулярного кислорода, включающий стадию образования шестикоординационных комплексов ионов меди(II) с изученными соединениями, в которых молекулы воды входят во внутреннюю координационную сферу комплексов. Фиксация и активация молекулярного кислорода с последующим окислением лиганда протекает на ионах меди(I), образующихся при внутрисферном восстановлении ионов меди(II) лигандом.

#### **Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. **Мишинкин, В.Ю.** Активация молекулярного кислорода на комплексах меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном // **В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов** // Известия УНЦ РАН. – 2019. – №. 4. – С. 107-110.
2. **Мишинкин, В.Ю.** Комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с ионами меди(II) в неводных растворах / **В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов** // ЖОХ. – 2019. – Т. 89. – №. 10. – С. 1560-1565.
3. **Мишинкин, В.Ю.** Гидроксирование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водных и неводных растворах / **В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов** // ЖОХ. – 2019. – Т. 89. – №. 3. – С. 372-376.
4. **Мишинкин, В.Ю.** Активация молекулярного кислорода на комплексах меди(II) с 5-гидрокси- и 5-аминооротовой кислотами / **В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов** // ЖОХ. – 2017. – Т. 87. – №. 7. – С. 1149-1153.
5. Муринов, Ю.И. Окисление 5-аминоурацила молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водном растворе / Ю.И. Муринов, **В.Ю. Мишинкин, О.В. Акчурина, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова** // ЖОХ. – 2017. – Т. 87. – №. 8. – С. 1252-1259.
6. Акчурина О.В. Протонирование 5-аминоурацила, 5-амино-1,3,6,-триметилурацила и 6-аминоурацила в водных растворах / О.В. Акчурина, **В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов** // ЖОХ.– 2016. – Т.86. – №. 10. – С. 1691-1696.
7. **Мишинкин, В.Ю.** Комплексообразование 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) в растворе ДМСО / **В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов** // ЖОХ. – 2015. – Т. 85. – №. 7. – С. 1166-1171.

8. **Мишинкин, В.Ю.** Комплексообразование 5-гидроксиоротовой кислоты с ионами меди(II) в водном растворе / **В.Ю. Мишинкин**, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов // ЖОХ. – 2012. – Т. 82. – С. 650-652.

### Тезисы докладов конференций

1. **Мишинкин, В.Ю.** Механизм активации молекулярного кислорода на комплексах ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном / **В.Ю. Мишинкин**, С.А. Грабовский, Н.Н.Кабальнова, Ю.И. Муринов // II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения в работах молодых ученых»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2021. – С.129-131.

2. **Мишинкин, В.Ю.** Возможные пути образования активных форм кислорода на комплексах Cu(II) с пиримидиновыми основаниями нуклеиновых кислот / **В.Ю. Мишинкин**, Т.Р. Нугуманов, О.В. Акчурина, С.П. Иванов, С.А. Грабовский, Н.Н.Кабальнова, Ю.И. Муринов // II Международный симпозиум «Молекулярные аспекты редокс-метаболизма растений» с Международной научной школой «Роль активных форм кислорода в жизни растений»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2017. – С.175-177.

3. Муринов, Ю.И. Активация молекулярного кислорода на комплексах Cu(II) с 5-гидрокси- и 5-аминопроизводными урацила / Ю.И. Муринов, С.А. Грабовский, **В.Ю. Мишинкин**, О.В. Закирьянова, Н.Н. Кабальнова // XII Международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология): сб. тезисов докладов. Ростов-на-Дону, 2015. – С. 28.

4. **Мишинкин, В.Ю.** Установление донорных центров 5-аминооротовой кислоты при комплексообразовании с ионами меди(II) в растворе ДМСО методом <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии / **В.Ю. Мишинкин**, О.В. Закирьянова, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов // VI Всероссийская конференция «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях»: сб. тезисов докладов. Казань, 2015. – С. 150-151.

5. **Мишинкин, В.Ю.** Механизм прооксидантного действия 5-гидрокси и 5-аминопроизводных урацила. / **В.Ю. Мишинкин**, О.В. Закирьянова, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов // X Всероссийская конференция «Химия и медицина» с Молодежной научной школой: сб. тезисов докладов. Уфа – Абзаково, 2015. – С. 69.

6. **Мишинкин, В.Ю.** Влияние воды на комплексообразование 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) в растворе ДМСО / **В.Ю. Мишинкин**, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов // XII Всероссийская конференция с международным участием «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах. От эффектов в растворах к новым материалам»: сб. тезисов докладов. Иваново, 2015. – С. 222.

7. **Мишинкин, В.Ю.** Изучение комплексообразования 5-аминооротовой кислоты с хлоридом меди(II) / **В.Ю. Мишинкин**, О.В. Закирьянова, Ю.И. Муринов // XI

Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений»: сб. тезисов докладов. Туапсе, 2014. – С. 193-194.

8. Грабовский, С.А. Прооксидантные свойства комплексов производных урацила с солями металлов переменной валентности / С.А. Грабовский, Т.Р. Нугуманов, О.В. Закирьянова, **В.Ю. Мишинкин**, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов // Международная научно-практическая конференция «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине»: сб. тезисов докладов. Новосибирск, 2013. – С. 65-66.

9. **Мишинкин, В.Ю.** 5-Гидроксиоротовая кислота – возможный источник активных форм кислорода / **В.Ю. Мишинкин**, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов // VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2010. – С. 256.

10. **Мишинкин, В.Ю.** Изучение комплексообразования 5-гидроксиоротовой кислоты с ионами меди(II) в водных растворах / **В.Ю. Мишинкин**, С.П. Иванов, Ю.И. Муринов // IV Региональная конференция молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем (Крестовские чтения): сб. тезисов докладов. Иваново. 2009. – С. 103.