

С. Н. Подъячев, Р. Р. Зайнуллина, Н. Е. Кашапова,
В. Э. Семенов, А. С. Михайлов, В. С. Резник, С. В. Бухаров

МЕТАЛЛОРЕЦЕПТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПИРИМИДИНОФАНОВ И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

Ключевые слова: макроциклы, пириминофаны, пириимидин, урацил, жидкостная экстракция, комплексы, ионы металлов, серебро.

Методом жидкостной экстракции исследованы рецепторные свойства по отношению к ионам щелочных, щелочноземельных и переходных металлов макроциклических соединений – пириминофанов, их ациклических аналогов, а также некоторых производных пириимидина. Показано, что соединения с тимоцитозинными фрагментами обладают наиболее высокой эффективностью связывания ионов Ag^+ . Пириминофаны и их ациклические аналоги образуют комплексы с Ag^+ состава 1:1. Установлено, что основной вклад в связывании ионов серебра обусловлен участием атомов серы этих соединений.

Keywords: macrocycle, pyrimidinophanes, pyrimidine, uracil, liquid extraction, complexes, metal ions, silver.

The receptor properties of macrocyclic compounds – pyrimidinophanes, their acyclic counterparts and some pyrimidine derivatives towards alkali, alkaline earth and transition metal ions were investigated by liquid extraction method. It was shown that compounds with thymosine fragments reveal the highest efficiency of binding of Ag^+ . Pyrimidinophanes and their acyclic analogues form 1:1 complexes with Ag^+ . It was established that the binding of silver ions occurs due to the participation of the sulfur atoms of these compounds.

Введение

Комплексы нуклеотидных оснований с ионами металлов представляют интерес как модельные системы для изучения взаимодействия ионов металлов с нуклеиновыми кислотами. Известно, что ионы металла играют важную роль в функционировании нуклеиновых кислот: передаче наследственной информации, процессах репликации, транскрипции и трансляции, конформационных переходах. На примере изучения координационных соединений нуклеотидных оснований стало возможным определение донорных центров, ответственных за комплексообразование, строение координационных полиэдров, количественные характеристики процесса комплексообразования. К настоящему времени накоплен значительный массив данных по комплексообразованию переходных и благородных металлов с нуклеотидными основаниями [1, 2] и, в частности, урацилами [3]. Однако имеются лишь единичные данные по комплексообразующим свойствам сложных лигандов, имеющих в своем составе более двух производных нуклеотидных оснований. Так, нами были выделены и охарактеризованы комплексы $Cu(II)$ с некоторыми содержащими урациловые фрагменты макроциклическими соединениями – пириминофанами и их ациклическими аналогами [4].

В настоящей работе нами синтезирован ряд новых пириминофанов, состоящих из 2-мерkapто-4-амино-6-метилпириимидиновых (6-метилтиоцитозиновых) и одного 6-метилурацилового фрагментов (7, 8), а также их ациклических аналогов (3-6) связанных полиметиленовыми цепочками различной длины. Наличие в этих соединениях N,S,O-донорных атомов предполагает возможность их участия в процессах комплексообразования с ионами металлов.

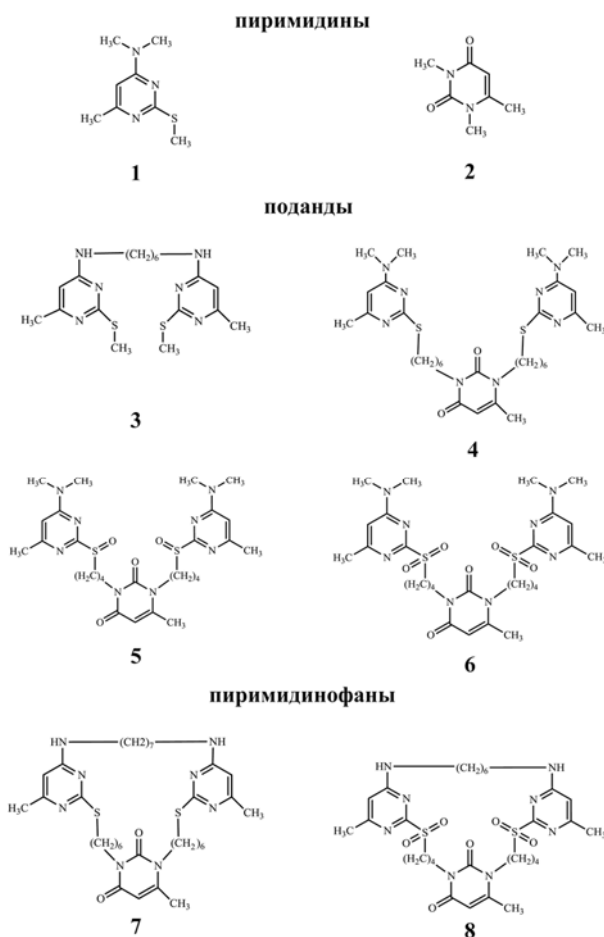


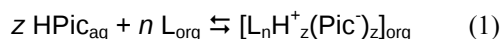
Рис. 1 - Структурные формулы исследованных соединений 1-8

С целью установления комплексообразующей способности синтезированных соединений по отношению к ионам металлов нами было проведено исследование их связывающих свойств с использованием метода жидкостной экстракции. Для оценки влия-

ния топологии макроцикла (соединение 7) и поданда (соединения 3 и 4) на их координационные свойства было изучено комплексообразование с ионами переходных металлов 2-тиометил-4-диметиламино-6-метилпиримидина (1) и 1,3,6-триметилаурацила (2), моделирующих структурные блоки ациклического и макроциклического лигандов (Рис. 1). Кроме того, для установления роли донорных атомов серы в координации ионов металлов были также исследованы производные пиримидинофана 7 и триспиримидина 4, содержащие вместо сульфанильных групп сульфоксидные (соединение 5) или сульфоновые группы (соединения 6, 8).

Эксперименты по жидкостной экстракции ионов s- (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ и Ca^{2+}), p- (Pb^{2+}), d- (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ , Cd^{2+} и Hg^{2+}) и f- (La^{3+} , Gd^{3+} и Lu^{3+}) элементов проводили в двухфазной системе вода-хлороформ с использованием пикратной методики [5, 6].

Наличие гетероатомов с неподеленными электронными парами в составе исследуемых лигандов обуславливает их основные свойства. Протонизация этих лигандов (L) в кислой среде приводит к образованию комплекса с пикрат-анионом (Pic^-) и, как следствие, к переносу пикриновой кислоты в соответствии с уравнением 1 из водной фазы в органическую даже в отсутствии ионов металлов в водном слое (Рис. 2).



Перенос пикриновой кислоты в присутствии 2-тиометил-4-диметиламино-6-метилпиримидина 1 происходит весьма эффективно уже при $\text{pH} \leq 6$ ($E > 25\%$), в то время как аналогичный процесс в присутствии 1,3,6-триметилаурацила 2 наблюдается только при $\text{pH} \leq 2.5$ ($E > 25\%$). Очевидно,

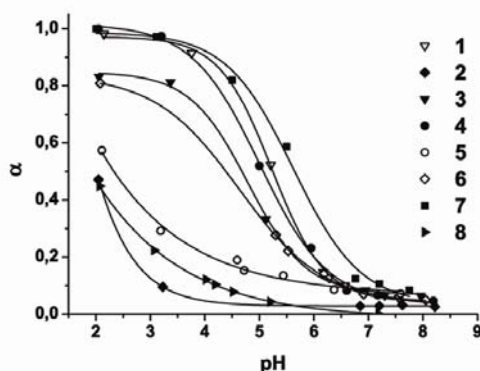


Рис. 2 - Влияние pH на степень переноса HPic ($C_{\text{HPic}} = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) в органическую фазу, содержащую экстрагент 1-8 ($C_1 = 2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; $C_{2-8} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$)

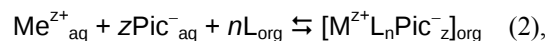
что основной вклад в процесс переноса вносят атомы азота пиримидинового кольца и атом серы в составе заместителя при пиримидиновом кольце.

Объединение двух тиоцитозиновых фрагментов в подандную (соединение 4) и пиримидинофановую (соединение 7) структуры оказывает лишь незначительное влияние на перенос пикриновой кислоты. Присоединение атомов кислорода к атомам серы при

переходе от поданда 4 к подандам 5 и 6, а также, особенно, от пиримидинофана 7 к пиримидинофану 8 приводит к резкому уменьшению переноса пикриновой кислоты. Основным фактором такого поведения, по-видимому, является уменьшение основности атомов азота пиримидинового кольца вследствие электроакцепторного характера влияния сульфоксидной или сульфонной групп. Интересно также отметить, что замыкание поданда 6 в макроциклическую структуру 8 приводит к заметному падению переноса пикриновой кислоты, что, вероятно, связано со стерическими затруднениями в процессе солеобразования.

Увеличение pH водного слоя препятствует протонированию этих соединений. Поэтому, для корректного сопоставления данных по экстракции и определения стехиометрии образующихся комплексов в процессе экстракции эксперименты проводили при постоянном значении $\text{pH} = 7.3$, которое поддерживали с помощью буфера. В этих условиях перенос пикриновой кислоты из водной фазы в органическую не превышал 8% (рис. 2). Проведение эксперимента при более высоких значениях pH ведет к нежелательному гидролизу ионов металлов. Так, при доведении pH раствора нитрата Hg^{2+} даже до этого значения ведет к выпадению осадка оксида Hg^{2+} . Поэтому исследование экстракционных свойств с этим ионом не проводилось.

Пренебрегая незначительным переносом пикриновой кислоты, экстракция катионов металлов с пикрат анионами и нейтральными органическими лигандами может быть описана уравнением (2):



где значки **aq** и **org** обозначают присутствие в водной или органической фазе.

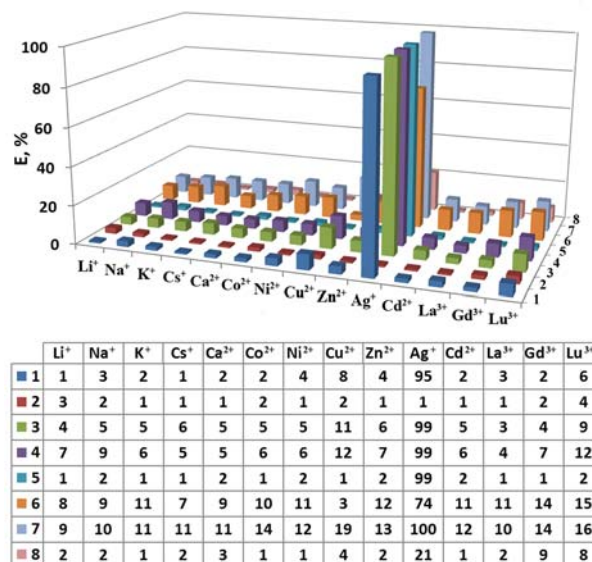


Рис. 3- Зависимость степени экстракции (в %) от природы лиганда ($C_1 = 2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; $C_{2-8} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; $C_{\text{HPic}} = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C_{\text{Me}} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$; $\text{pH} = 7.3$)

Данные по экстракции пикратов металлов пиримидиновыми производными 1-8 представлены на

рис. 3. Из рисунка видно, что щелочные (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+) и щелочноземельные (Ca^{2+}) ионы металлов соединениями **1-8** практически не экстрагируются. Проявление некоторой эффективности к этим соединениям **6** и **7**, очевидно, обусловлено упомянутым выше переносом пикриновой кислоты. Процент экстракции в присутствии ионов лантанидов, особенно Gd^{3+} и Lu^{3+} , немного выше по сравнению с аналогичными данными для ионов щелочных металлов, что свидетельствует о несколько более эффективном связывании этих ионов металлов. Среди d-ионов наиболее эффективно связываются ионы Cu^{2+} и Ag^+ . Однако наибольшая эффективность извлечения Cu^{2+} , наблюдаемая для соединения **7**, не превышала 19% (рис. 3). В этих же условиях ионы Ag^+ извлекаются соединениями **3-5** и **7** практически количественно (99-100%). 2-Сульфанилалкил-4-диметиламино-6-метилпиримидин **1** также весьма эффективно связывает ионы Ag^+ (~95%) и незначительно - ионы Cu^{2+} (~8%). Таким образом, все исследуемые соединения за исключением производного урацила **2** селективно связывают ионы Ag^+ .

Согласно принципу жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) введение мягких донорных атомов азота и, особенно, серы должно способствовать повышению эффективности связывания мягких ионов металлов. Действительно, макроциклические соединения на основе каликс[4]аренов, функционализированные тио-эфирными [7], тио-краунэфирными [8], тио-амидными [9] или тиофосфатными [10] группами показывают высокую эффективность и селективность извлечения Ag^+ и Hg^2+ . Так, например, 5,11,17,23-трет-бутил-25,26,27,28-(2-N,N-диметилдитиокарбамоилэтокси) каликс[4]арен показал наибольшую селективность для Hg^{2+} ($S = E(\text{Hg}^{2+})/E(\text{Me}^{2+}) = 20$) и Ag^+ ($S = E(\text{Ag}^+)/E(\text{Me}^{2+}) = 18$) по отношению к Cd^{2+} и Pb^{2+} [11]. К сожалению, селективность по отношению к другим, обычно эффективно извлекаемым d-ионам, например, иону Cu^{2+} в этом случае не была изучена. Ранее нами были исследованы тетратиакаликс[4]арены, функционализированные тетрафенилгидразонными группами в аналогичном ряду ионов металлов [12]. Селективность извлечения ионов Ag^+ и Hg^{2+} также достигала аналогичных значений ($S=18$ и 20 соответственно). В случае же соединения **5** с топологией поданда, селективность извлечения иона Ag^+ в ряду исследованных металлов существенно выше: $S = E(\text{Ag}^+)/E(\text{Me}^{2+}) \approx 50$.

При уменьшении концентрации экстрагентов в 4 раза до эквимольного соотношения ($\text{Ag}^+\text{Pic}^-:\text{L} = 1:1$) исследуемые пиримидины по эффективности извлечения иона Ag^+ располагаются в следующей последовательности (рис. 4):

$$2 < 8 < 6 < 1 < 5 < 7 < 4 < 3$$

Объединение двух тиоцитозинового фрагментов гексаметиленовым спейсером $-(\text{CH}_2)_6-$ в соединении **3**, обладающим клешневидным строением, оказывается наиболее выгодным для осуществления кооперативной координации. В случае поданда **4**, в котором 2-сульфанилалкил-4-диметиламино-6-метилпиримидиновые фрагменты закреплены с 6-

метилурациловым циклом посредством гексаметиленовых цепочек кооперативный эффект, по-видимому, слабо выражен. Кроме того, наличие объемных заместителей у атомов S может препятствовать эффективной координации иона металла.

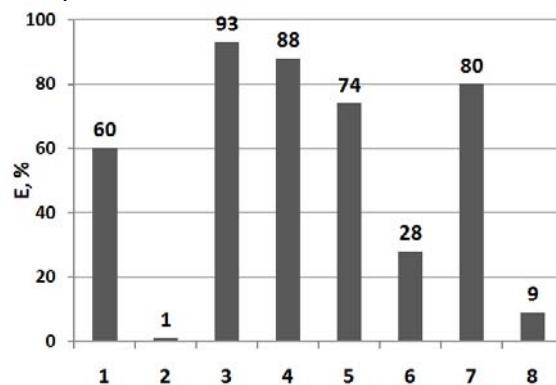


Рис. 4 - Зависимость степени экстракции иона Ag^+ (в %) от природы лиганда ($C_1 = 5 \cdot 10^{-4}$ М; $C_{2-8} = 2.5 \cdot 10^{-4}$ М; $C_{\text{HPic}} = 2.5 \cdot 10^{-4}$ М; $C_{\text{Me}} = 1 \cdot 10^{-2}$ М; pH=7.3)

Можно было ожидать, что при переходе от соединения **4** к **5** укорочение общей длины спейсера за счет замены гексаметиленовых цепочек на тетраметиленовые будет приводить к усилению кооперативности связывания иона металла двумя тиоцитозиновыми фрагментами. Однако эффективность экстракции Ag^+ даже чуть ниже (Рис. 4). По-видимому, замена сульфанильных групп (соединение **4**) на сульфоксидные (поданд **5**) нивелирует этот вклад. Введение же сульфоновых групп приводит к драматическому падению эффективности экстракции (поданд **6** и пиримидинофан **8**). Это может быть связано с “выключением” из координации атомов серы, а также с понижением основности атомов азота пиримидинового кольца вследствие электроноакцепторного влияния SO_2 - группы.

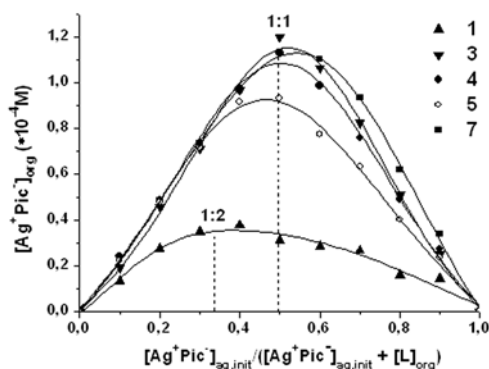


Рис. 5 - Графики Джоба для системы $\text{Ag}^+\text{Pic}^- - \text{L}$ ($\text{L} =$ соединение **1, 3, 4, 5** и **7**; $[\text{HPic}]_{\text{aq}} + [\text{L}]_{\text{org}} = 2.5 \cdot 10^{-4}$ М, $[\text{M}^{2+}] = 1 \cdot 10^{-2}$ М, pH=7.3)

Высокая эффективность связывания пиримидинами ионов Ag^+ не позволяет корректно оценить состав и константы экстракции образующихся комплексов из зависимости функции степени экстракции от концентрации свободного лиганда вследствие больших экспериментальных погрешностей. Поэтому определение стехиометрии образующихся комплексов

с Ag^+ проводили по методу Джоба при постоянной суммарной концентрации экстрагента и пикрата металла (рис. 5).

Для соединения **1** перенос Ag^+Pic^- достигал максимума при 0.33 мольной доли, а в случае подандов **3**, **4**, **5** и пиримидинофана **7** при 0.5 мольной доли Ag^+Pic^- , что указывает на образование комплексов состава 1:2 ($\text{Ag}^+\text{L}_2\text{Pic}^-$) и 1:1 (Ag^+LPic^-) соответственно.

Экспериментальная часть

Эксперименты по жидкостной экстракции проведены по методике, описанной ранее [5, 6].

Заключение

Впервые методом жидкостной экстракции исследованы металлорецепторные свойства 2-тиометил-4-диметиламино-6-метилпиримидина (**1**), 1,3,6-триметилаурацила (**2**), а также их производных, обладающих макроциклической структурой – пиримидинофанов **7**, **8** и соответствующих им по строению подандов **3-6**. Установлено, что соединения, содержащие в своем составе 2-алкилсульфанил(сульфинил)-4-алкиламино-6-метилпиримидиновый фрагмент обладают высокой эффективностью связывания ионов Ag^+ , в то время как 1,3,6-триметилаурацил (**2**) практически не координирует ионы металлов. Объединение двух 2-алкилсульфанил(сульфинил)-4-алкиламино-6-метилпиримидиновых фрагментов с помощью полиметиленовых мостиков в соединения с клешневидной топологией – поданды приводит не только к существенному повышению эффективности, но и селективности экстракции. Так, селективность извлечения Ag^+ в исследованном ряду ионов металлов биспиримидином **5** ($S = E(\text{Ag}^+)/E(\text{Me}^{2+}) \approx 50$), превышает многие известные литературные данные.

В ходе экстракции исследуемые поданды и пиримидинофаны образуют с ионами Ag^+ комплексы состава 1:1. Замена в исследуемых соединениях сульфанильных и сулфинильных групп при пиримидиновом кольце на сульфоновые группы приводит к резкому падению эффективности экстракции, что указывает на определяющую роль атомов серы при комплексообразовании.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 10-03-00365) и федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (контракт № 8432).

Литература

1. Lippert, B. Multiplicity of metal ion binding patterns to nucleobases / B. Lippert // *Coord. Chem. Rev.* – 2000. – V. 200-202. – P. 487.
2. Lippert, B. Simple 1:1 and 1:2 complexes of metal ions with heterocycles as building blocks for discrete molecular as well as polymeric assemblies / B. Lippert // *Coord. Chem. Rev.* – 2001. – V. 222. – № 1. – P. 219.
3. Goodgame, M. Metal complexes of uracils / M. Goodgame, D.A. Jakubovic // *Coord. Chem. Rev.* – 1987. – V. 79. – P. 97.
4. Семенов, В.Э. Комплексы бромид меди(II) с ациклическими и циклическими лигандами, содержащими пиримидиновые фрагменты / В.Э. Семенов, В.И. Морозов, А.В. Чернова, Р.Р. Шагидуллин, А.С. Михайлов, Р.Х. Гиниятуллин, В.Д. Акамсин, В.С. Резник // *Координационная химия* – 2007. – Т. 33. – № 9. – С. 696-702.
5. Зайнуллина, Р.Р. Селективное связывание токсичных ионов металлов гидразонными производными тиакаликс[4]арена / Р.Р. Зайнуллина, Н.Е. Бурмакина, Т.А. Барсукова, С.Н. Подъячев, С.Н. Судакова, С.В. Бухаров // *Вестник Казан. технол. ун-та* – 2011. – Т. 14, № 16. – С. 31-34.
6. Podyachev, S.N. Synthesis, IR and NMR characterization and ion extraction properties of tetranonylcalix[4]resorcinol bearing acetylhydrazone groups / S.N. Podyachev, N.E. Burmakina, V.V. Syakaev, S.N. Sudakova, R.R. Shagidullin, A.I. Kononov // *Tetrahedron* – 2009. – V. 65. – P. 408-417.
7. Lugtenberg, R.J.W. Polysiloxane based CHEMFETs for the detection of heavy metal ions / R.J.W. Lugtenberg, M.M.G. Antonisse, R.J.M. Egberink, J.F.J. Engbersen, D.N. Reinhoudt // *J. Chem. Soc.-Perkin Trans.* – 1996. – V. 2. – P. 1937-1941.
8. Xie, J. Syntheses and metal-ion binding properties of calix[4]arene derivatives containing soft donor atoms: highly selective extraction reagents for Ag^+ / J. Xie, Q.-Y. Zheng, Y.-S. Zheng, C.-F. Chen, Z.-T. Huang // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2001. – V. 40. – P. 125-130.
9. Yordanov, A.T. Extraction selectivities of lower rim substituted calix[4]arene hosts induced by variations in the upper rim substituents / A.T. Yordanov, D.M. Roundhill, J.T. Mague // *Inorg. Chim. Acta* – 1996. – V. 250. – P. 295-302.
10. Bouhroum, S. Sulphur-enriched thiacalix[4]arenes in the cone conformation: Synthesis, crystal structures and cation binding properties / S. Bouhroum, J.S. Kim, S.W. Lee, P. Thuéry, G. Yap, F. Arnaud-Neu, J. Vicens // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2008. – V. 62. P. 239-250.
11. Yordanov, A.T. Calixarenes derivatized with sulfur-containing functionalities as selective extractants for heavy and precious metal ions / A.T. Yordanov, B.R. Whittlesey, D.M. Roundhill // *Inorg. Chem.* – 1998. – V. 37. – P. 3526-3531.
12. Бурмакина Н.Е. Селективные экстрагенты ионов серебра и ртути на основе гидразонных производных тиакаликс[4]арена / Н.Е. Бурмакина, Т.А. Барсукова, С.Н. Подъячев, С.Н. Судакова, С.В. Бухаров, А.И. Коновалов // *Вестник Казан. технол. ун-та*. – 2011. – № 11. – С. 71-73.

© С. Н. Подъячев – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаб. физикохимии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, spodyachev@iopc.ru; Р. Р. Зайнуллина – студ. КНИТУ; Н. Е. Кашапова – асс. каф. ТООНС КНИТУ, burmakina.nadya@rambler.ru; В. Э. Семенов – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаб. химии нуклеотидных оснований ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, sve@iopc.ru; А. С. Михайлов – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. той же лаборатории; В. С. Резник – д-р хим. наук, проф., зав. лаб. химии нуклеотидных оснований ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, reznik@iopc.ru; С. В. Бухаров – д-р хим. наук, проф. каф. ТООНС КНИТУ, bukharov_@rambler.ru.