

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 - пиримидинофанами и их ациклическими аналогами [4]. В настоящей работе нами синтезирован ряд новых пиримидинофанов, состоящих из 2-меркапто-4-амино-6-метилпиримидиновых (6-метилтиоцито-зиновых) 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 влияния 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-триметилурацила (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- ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ ), p- ( $\text{Pb}^{2+}$ ), d- ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  и  $\text{Hg}^{2+}$ ) и f- ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$ ) 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 ( $\text{Pic}^-$ ) 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).  $z \text{HPic}_{\text{aq}} + n \text{Lorg D} [\text{LnH} + z(\text{Pic}^-)_z]_{\text{org}}$  (1) 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-триметилурацила 2 наблюдается только при  $\text{pH} \leq 2.5$  ( $E > 25\%$ ). Очевидно, Рис. 2 - Влияние pH на степень переноса  $\text{HPic}$  ( $\text{CHPic} = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) в органическую фазу, содержащую экстрагент 1-8 ( $\text{C1} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ;  $\text{C2-8} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ) 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 электроноакцепторного 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  $\text{Hg}^{2+}$  даже до этого значения ведет к выпадению осадка оксида  $\text{Hg}^{2+}$ . 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):  $\text{Me}_z + \text{aq} + z \text{Pic}^-_{\text{aq}} + n \text{Lorg D} [\text{M}_z + \text{LnPic}^-_z]_{\text{org}}$  (2), где значки  $\text{aq}$  и  $\text{org}$  обозначают присутствие в водной или органической фазе. Рис. 3- Зависимость степени экстракции (в %) от природы лиганда ( $\text{C1} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ;  $\text{C2-8} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ;  $\text{CHPic} = 2.5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ;  $\text{CMe} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ;  $\text{pH} = 7.3$ ) Данные по экстракции пикратов металлов пиримидиновыми производными 1-8 представлены на рис. 3. Из рисунка видно, что щелочные ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ) и щелочноземельные ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ионы металлов соединениями 1-8

практически не экстрагируются. Проявление некоторой эффективности к этим соединениями 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  $Ag^+$  and  $Hg^{2+}$ . Так, например, 5,11,17,23-трет-бутил-25,26,27,28-(2-N,N-диметилдитиокарбамоилэтокси) каликс[4]арен показал наибольшую селективность для  $Hg^{2+}$  ( $S = E(Hg^{2+})/E(Mez^+) = 20$ ) и  $Ag^+$  ( $S = E(Ag^+)/E(Mez^+) = 18$ ) 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:  $S = E(Ag^+)/E(Mez^+) \approx 50$ . При уменьшении концентрации экстрагентов в 4 раза до эквимольного соотношения ( $Ag^+Pic^-:L = 1:1$ ) исследуемые пиримидины по эффективности извлечения иона  $Ag^+$  располагаются в следующей последовательности (рис. 4): 2 8 6 1 5 7 4 3

Объединение двух тиоцитозиновых фрагментов гексаметиленовым спейсером  $-(CH_2)_6-$  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;  $C_{HPic} = 2.5 \cdot 10^{-4}$  М;  $C_{Me} = 1 \cdot 10^{-2}$  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 электронноакцепторного влияния  $SO_2$ - группы. Рис. 5 - Графики Джоба для системы  $Ag^+Pic^- - L$  ( $L =$  соединение 1, 3, 4, 5 и 7;  $[HPic]_{aq} + [L]_{org} = 2.5 \cdot 10^{-4}$  М,  $[Mz^+] = 1 \cdot 10^{-2}$  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 ( $Ag^+L_2Pic^-$ ) 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-триметилурацила (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-метил-пиримидиновый фрагмент обладают высокой эффективностью связывания ионов  $Ag^+$ , в то время как 1,3,6-триметилурацил (2) практически не координирует ионы металлов. Объединение двух 2-алкилсульфанил(сульфинил)-4-алкиламино-6-метил-пиримидиновых 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 ( $S = E(Ag^+)/E(Mez^+) \approx 50$ ), превышает многие известные литературные данные. В ходе экстракции исследуемые поданды и пиримидинофаны образуют с ионами

Ag<sup>+</sup> комплексы состава 1:1. Замена в исследуемых соединениях сульфанильных и сульфанильных групп при пиримидиновом кольце на сульфоновые группы приводит к резкому падению эффективности экстракции, что указывает на определяющую роль атомов серы при комплексообразовании.