Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

МИШИНКИН ВАДИМ ЮРЬЕВИЧ

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

1.4.4. Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: доктор химических наук, профессор Муринов Юрий Ильич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1 Комплексообразование оротовой кислоты с ионами металлов	
переменной валентности в водных растворах	9
1.2 Комплексообразование производных оротовой кислоты с ионами	
металлов переменной валентности валентности в водных растворах	21
1.3 Активация молекулярного кислорода на комплексах ионов меди	28
1.3.1 Фиксация и активация молекулярного кислорода на комплексах	
ионов меди(I)	28
1.3.2 Активация молекулярного кислорода при комплексообразовании	
ионов меди(II) с производными урацила	36
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Используемые реагенты	45
2.2 Методы анализа	45
2.3 Методы проведения эксперимента	50
2.3.1 Изучение комплексообразования 5-гидрокси-, 5-аминооротовой	
кислот и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она с	
ионами меди(II) в водных и неводных растворах	50
2.3.2 Синтез комплексов меди(II) с 5-гидрокси-, 5-аминооротовой	
кислотой и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном	52
2.3.3 Окисление 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислот и 2,3-диметил-5-	
гидрокси-6-аминопиримидин-4(<i>3H</i>)-она кислородом воздуха в	
присутствии ионов меди(II) в водных растворах	53
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	55
3.1 Комплексообразование ионов меди(II) с 5-гидрокси-, 5-	
аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-	
аминопиримидин-4(3H)-оном	55
3.1.1 Комплексообразование ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой	

кисло	той в водном растворе	55
3.1.2	Комплексообразование ионов меди(II) с 5-аминооротовой	
кислотой в растворе ДМСО		
3.1.3	Комплексообразование ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-	
амино	опиримидин-4(3H)-оном в неводных растворах	66
3.2	Окисление 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислот и 2,3-диметил-5-	
гидро	кси-6-аминопиримидин-4(3H)-она молекулярным кислородом в	
прису	тствии ионов меди(II)	71
3.2.1	Факторы, влияющие на расходование лигандов	72
3.2.2	Идентификация продуктов окисления	77
3.3	Обсуждение механизма реакции	79
33АК.	ЛЮЧЕНИЕ	82
выво	ЭДЫ	83
СПИС	СОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	85
СПИС	СОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

введение

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 пиримидина 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 пиримидина, в присутствии которых происходят окислительновосстановительные 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 сераазоторганических 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 пиримидин-4-она для разработки отечественного инновационного лекарственного препарата»).

Степень разработанности темы исследования. Производные пиримидина, 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 пиримидина. 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 5-5-аминооротовой 2,3-диметил-5-гидрокси-6гидроксиоротовой, кислотами, аминопиримидин-4(*3H*)-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 5гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-4(*3H*)-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(*3H*)-оном.

5

Научная новизна. Впервые синтезированы комплексы ионов меди(II) с 5гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-4(3H)-оном. Установлены состав и строение комплексов. При комплексообразовании ИОНОВ меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-4(3H)-оном в растворах диметилсульфоксида и ацетонитрила впервые наблюдали самопроизвольный переход четырехкоординационных в пятикоординационные комплексы, С изменением дентантости 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(3H)-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(3H)-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 массспектрометрия).

6

Основные положения, выносимые на защиту:

• Установление состава и строения комплексов ионов меди(II) с 5гидроксиоротовой кислотой в воде, с 5-аминооротовой кислотой и 2,3-диметил-5гидрокси-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 XI Международной конференции «Спектроскопия на 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 (Уфа, 2019 2021), Международной научно-практической ученых» И на конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (Новосибирск, 2013).

<u>Личный вклад автора</u> 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 Кабальновой Наталье Нурулловне за научные консультации, помощь и поддержку, оказанные при выполнении работы.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Комплексообразование оротовой кислоты с ионами металлов переменной валентности в водных растворах

Оротовая кислота является полидентантным лигандом, координация которого с ионами металлов может происходить через донорные атомы азота и кислорода урацильного кольца и карбоксильную группу. На Рисунке 1.1 приведены возможные донорные центры оротовой кислоты при комплексообразовании с ионами металлов [1].

Участие донорных центров лиганда в координации зависит от природы иона комплексообразователя, растворителя, рН среды водных растворов и соотношения реагентов. Из литературных данных следует, что координация оротовой кислоты с ионами металлов переменной валентности осуществляется преимущественно по карбоксильной группе, атомам азота N(1) и кислорода O(4) пиримидинового кольца.

В водных растворах в интервале pH 3–7 оротовая кислота находится, в основном, в виде монодепротонированного оротат аниона (pK₁ оротовой кислоты = 2.09, pK₂ = 9.45 [2, 3]. Оротаты щелочных металлов, в которых оротовая кислота находится в моноанионной форме, образуются в водных растворах при взаимодействии оротовой кислоты с щелочью [4].

Оротаты калия и натрия используют в синтезе комплексов оротовой кислоты с другими металлами. Например, в работе [5] комплекс индия(III) синтезирован реакцией оротата натрия с нитратом индия (III) в водном растворе в молярном соотношении металл : лиганд = 1 : 3. В результате перемешивания реакционной смеси в течение часа при 25 °C выпал осадок, который отфильтрован (pH фильтрата 5.0), промыт водой и высушен. Полученный комплекс индия(III) с оротовой кислотой охарактеризован элементным анализом и ИК- и КР-спектроскопией. По данным ИК- и КР-спектроскопии предположена координация

оротовой кислоты с ионом металла через атомы кислорода карбоксильной группы, лиганд монодентантный.



Рисунок 1.1 – Типы координации оротовой кислоты с ионами металлов

работ, В литературе имеется ряд посвященных изучению комплексообразования оротовой кислоты с лантаноидами [6-8], в которых описана координация оротовой кислоты к металлу по бидентантному карбоксилат аниону. Комплексы получены методом замещения катиона щелочного металла в водных растворах (pH \approx 5.0–5.5). Во всех случаях состав комплексов 1 : 3, координационное число иона комплексообразователя равно шести. На основании отнесения полос поглощения экспериментальных ИК- и КР-спектров и данных квантово-химических расчетов предположено, что координация лиганда с ионами лантаноидов происходит через атомы кислорода карбоксилатной группы (Рисунок 1.2).



Рисунок 1.2 – Предполагаемая структура комплексов лантаноидов с оротовой кислотой (Ln= Dy, Ce)

Авторами [9] были получены и охарактеризованы методами ЯМР ¹³С и ИКспектроскопии комплексы оротовой кислоты с ионами металлов переменной валентности (Cu(II), Mn(II), VO(II), Zn(II), Hg(II), Cd(II), Fe(III), Cr(III) и Ag(I)) при нейтральном или слабокислом pH. Состав комплексов Meⁿ⁺ : L = 1 : 2 во всех случаях, кроме Fe(III) и Ag(I), для которых состав 1 : 1. Лиганд в своей моноанионной форме координируется через карбоксильную группу с ионами металлов. При проведении реакции оротовой кислоты с ионами Co(II) в щелочном водно-этанольном растворе ион металла связан с лигандом через депротонированные атом азота N(1) и атом кислорода карбоксильной группы – лиганд дианион (Co(II) : L = 1 : 1). Отмечают, что добавление раствора, содержащего изученные парамагнитные ионы уширяет сигналы атомов углеродов C(6) и C(7) лиганда в спектрах ЯМР ¹³С. В случае Mn(II) изменение настолько радикально, что сигнал атома углерода C(7) практически полностью исчезает, а в присутствии ионов Cu(II) исчезает сигнал атома углерода C(6).

Уширение сигналов ожидаемо, но при достаточном времени накопления сигналы должны регистрироваться. Кроме того, в приведенных в статье фрагментах спектров видно, что уширены все сигналы углеродных атомов. Поэтому целесообразно определить атомы углерода лиганда, для которых наблюдается максимальный сдвиг сигналов, свидетельствующий о возможном месте координации иона металла.

В работе [10] добавлением водного раствора этилендиамина к растворенной в дистиллированной воде смеси моногидрата оротовой кислоты и ацетата марганца(II) в мольном соотношении 2 : 1 получен комплекс, охарактеризованный методами ИК-спектроскопии, термического анализа и РСА. Структура комплекса, содержащего зигзагообразную цепь гидрата *транс*-диаква*бис*-оротато манганата(II) этилендиаммония представлена на Рисунке 1.3.



Рисунок 1.3 – Структура гидрата *транс*-диаква-бис-оротато манганата(II)

этилендиаммония

Оротат анион координируется к иону марганца(II) атомом азота N(1) и атомом кислорода карбоксильной группы, образуя хелатное кольцо, а протонированный этилендиамин – противоион (тип координации III). Очевидно, добавление водного раствора этилендиамина приводит к слабощелочной среде, поэтому происходит депротонирование атома азота N(1) пиримидинового кольца и образование связи N(1)–Mn.

Цис- и транс- комплексы Ni(II) с оротовой кислотой с типом связывания III получены в работе [11]. При проведении реакции NiCl₂ с оротовой кислотой в соотношении 1 : 2 в присутствии CsOH образующийся комплекс выделен в виде $Cs_2[mpanc-Ni(H_2Or)_2(H_2O)_2]\cdot 4H_2O$. Если катион Cs(I) заменяют объемным катионом nBu_4N^+ , продукт представляет собой аква-*цис*-изомер – $(NBu_4)_2[uuc-Ni(H_2Or)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$. Оба выделенных стереоизомера *цис-* и транс-комплексного аниона $[Ni(H_2Or)_2(H_2O)_2]^{2-}$ структурно охарактеризованы методом PCA (Рисунок 1.4).



Рисунок 1.4 – *Цис*- (*a*) и *транс*- (б) изомеры комплексного аниона $[Ni(H_2Or)_2(H_2O)_2]^{2-}$

Данные РСА позволяют предположить, что стереохимия комплексного аниона зависит от нековалентных взаимодействий, протекающих во время синтеза и кристаллизации.

Бидентантная координация оротовой кислоты через атом азота N(1) и карбоксильную группу наблюдается не только при получении комплексов в

щелочной среде, но и при проведении реакции в жестких условиях. Например, авторами [12] при кипячении в течение 1 часа водного раствора смесей оротовой кислоты и хлоридов Co(II), Ni(II), Fe(III), Cu(II) и Cd(II) получен ряд комплексов, в которых ионы металлов координируют оротовую кислоту через атом азота N(1) и карбоксильную группу. Для комплексов кобальта(II) и никеля(II) состав определен как Me : L = 1 : 1, а для железа(III), меди(II) и кадмия(II) – 1 : 2. Большое внимание в данной работе уделено квантовохимическим расчетам. Авторами предположено, что комплексообразование оротовой кислоты может происходить либо через кетоформу, либо через одну из енольных форм. По их расчетам разность энергий между более стабильной кетоформой и енольной не так велика, чтобы полностью исключить возможность кето-енольной таутомерии. При определенных условиях, как кето-, так и N(1)-енольная формы могут образовывать связи с ионом металла через атом азота N(1) и атом кислорода карбоксильной группы. В обоих случаях образуется пятичленный хелатный цикл (Рисунок 1.5).



Кето-форма

Енольная форма

Рисунок 1.5 – Образование ЭДА связи кето- и N(1)-енольной форм оротовой кислоты в комплексах с ионами металлов переменной валентности

В этой работе проведено детальное отнесение полос поглощения ИКспектров в широком диапазоне частот, но отнесение полос поглощения связей металл–лиганд отсутствует, а это особенно важно для подтверждения участия атома азота N(1) лиганда в координации с ионами металлов.

В условиях, исключающих депротонирование лиганда возможна координация ионов металлов и по другим донорным атомам. Например, в работе [13] сообщается о комплексах оротовой кислоты с солями Co(II), Ni(II) и Cu(II)

(Рисунок 1.6), полученных кипячением в осушенном этилацетате гидратированных хлоридов металлов и лиганда, смешанных в соотношении 1 : 1. Авторы считают, что в этих комплексах лиганд координируется через карбонильный атом кислорода C(4)=O.



Рисунок 1.6 – Предполагаемые комплексы [CoCl₂(H₂O)₃(H₃Or)], [NiCl₂(H₂O)₃(H₃Or)] и [CuCl₂(H₂O)(H₃Or)₃]·H₂O

Однако место координации лиганда к иону металла предположено только методом ИК-спектроскопии и, стоит отметить, сделано это не корректно. Авторы относят полосы поглощения в области 1420 см⁻¹ и 1520 см⁻¹ к симметричным и асимметричным валентным колебаниям карбоксилат-аниона, в то время как сами предлагают структуры нейтральных комплексов с недиссоциированной карбоксильной группой.

Полимерный комплекс [(C₅H₂N₂O₄)Cu(H₂O)₂]_n синтезирован при смешении водно-метанольного (4/1 об.) раствора метилового эфира оротовой кислоты и раствора $Cu(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ В эквимольном соотношении [14]. водного Образовавшийся при комнатной температуре осадок синего цвета после фильтрования и сушки очищен перекристаллизацией. Определение структуры PCA кристаллов методом проведено комнатной температуре. при Координационная сфера иона меди(II) в комплексе является пирамидальной с

плоско-квадратным основанием, в котором оротат-дианион координируется к металлу через атом азота N(1) и гидроксильный кислород карбоксильной группы, остальные заняты координационные места двумя молекулами воды. карбоксильной Карбонильный атом кислорода группы связан донорноакцепторной связью с другим ионом меди, который в свою очередь находится в таком же плоско-квадратном окружении, тем самым координационное число меди равно пяти. Молекулы комплекса образуют цепи, где карбоксилатная группа является мостиком между ионами металла, а дианион оротовой кислоты тридентантный лиганд (Рисунок 1.7).



Рисунок 1.7 – Фрагмент полимерного комплекса $[(C_5H_2N_2O_4)Cu(H_2O)_2]_n$

Имеется ряд работ, в которых авторы синтезировали разнолигандные комплексы ионов металлов Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II) с оротовой кислотой и другими органическими лигандами – 2,2'-бипиридином [15], имидазолом и его производными [16–18], циклогексиламином [19], этилендиамином [20], этаноламином [21]. Также синтезированы и методом потенциометрического титрования определены константы устойчивости разнолигандных комплексов ионов Cu(II), Zn(II), Mg(II) и Mn(II) с оротовой кислотой и аминокислотами [22–

25]. Несмотря на большой набор вторых лигандов, общим для них является наличие электронодонорного атома азота, по которому происходит координация, а дианион оротовой кислоты хелатируется ионами металлов через атомы кислорода карбоксильной группы и азота N(1) пиримидинового кольца (тип координации III).

В работе [26] получены разнолигандные комплексы оротовой кислоты и 2гидроксиэтилпиридина с двухвалентными ионами меди и никеля. Синтез комплексов осуществляли добавлением раствора 2-гидроксиэтилпиридина в этаноле к раствору заранее полученных комплексов [Ni(HOr)(H₂O)₄]·H₂O и $[Cu(HOr)(H_2O)_4]$ ·H₂O в дистиллированной воде. Полученный раствор нагревали и перемешивали в течение 5 часов при 60 °C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выделили светло-синие кристаллы комплекса Ni(II) и фиолетовые комплекса Cu(II). Структура комплексов подверждена методом РСА. Комплекс иона никеля(II) образуется в результате ионной связи с дианионом оротовой кислоты и ЭДА связей с кислородом двух молекул воды и атомами азота и кислорода 2-гидроксиэтилпиридина. В биядерном комплексе ионы меди координируют атомы азота N(1) пиримидинового кольца и атомы кислорода карбоксильной группы дианионов оротовой кислоты, являющихся мостиком, связывающим два иона меди. Помимо этого, каждый ион меди связан с атомом азота пиридинового кольца и атомом кислорода гидроксильной группы 2гидроксиэтилпиридина. Два этих фрагмента связаны через карбонильный атом кислорода карбоксильной группы оротовой кислоты, образуя ЭДА связь с соседним ионом меди (длина связи Си–О = 2.683 А). Координационное число иона меди(II) равно 5, характерное для квадратно-пирамидальной геометрии (Рисунок 1.8).



Рисунок 1.8 – Разнолигандные комплексы Ni(II) и Cu(II) с оротовой кислотой и 2гидроксиэтилпиридином

Полиядерные интерметаллические комплексы лантаноидов Sm-Co [27], Nd-Cu [28] с оротовой кислотой получены гидротермальной реакцией. Структура и состав интерметаллического комплекса Nd-Cu доказана PCA и приведена на Рисунке 1.9.



Рисунок 1.9 – Структура интерметаллического Nd-Cu комплекса с оротовой кислотой

Карбоксильная группа и атом азота N(1) оротовой кислоты депротонируются при протекании гидротермальной реакции. Каждый атом Cu(II) хелатирует два лиганда HOr^{2-} через депротонированные атом кислорода карбоксильной группы и атом азота N(1) с образованием плоскоквадратной геометрии. Nd(III) образует связи с лигандом через атомы кислорода карбоксильной группы, являющимися мостиком между ионами неодима(III) и меди(II). В координационное окружение неодима(III) входят две молекулы воды и две молекулы оротовой кислоты, одна из которых связана с карбоксильной группы, вторая – с атомом кислорода карбонильной группы C(4)=O. Координационное число неодима(III) в образующемся комплексе равно девяти.

Комплекс, в которой больше донорных центров оротовой кислоты вовлечено в координацию с ионом металла получен в работе [1] гидротермальной реакцией эквимольных количеств оротовой кислоты и Pb(NO₃)₂. В щелочных бесцветные кристаллы условиях В воде получены комплекса, которые PCA, охарактеризованы элементным анализом, ИК-спектроскопией И термогравиметрически. На Рисунке 1.10 показана локальная молекулярная структура комплекса, в которой ион Pb(II) координирует семь атомов кислорода и атом азота N(1) пиримидинового кольца шести молекул оротовой кислоты.



Рисунок 1.10 – Локальное координационное окружение иона свинца(II) в комплексе с оротовой кислотой

Координационное число иона свинца в этом комплексе равно восьми. Две ионные связи образованы с дианионом оротовой кислоты по атому азота N(1) и гидроксильному карбоксильной группы. Шесть ЭДА связей кислороду образованы тремя атомами кислорода карбонильных групп C(4) =() пиримидиновых колец трех молекул оротовой кислоты, двумя карбонильными атомами кислорода карбоксильных групп двух других молекул оротовой кислоты и атомом кислорода молекулы воды.

В этих работах в координацию с ионом комплексообразователем вовлекаются не только карбоксильная группа и атом азота N(1), но и атомы кислорода карбонильных групп C(4)=O пиримидинового кольца. В то же время, даже в жестких условиях атом азота N(3) не образует координационные связи при комплексообразовании.

Из приведенных литературных данных видно, что наиболее часто встречаются типы координации I – III (Рисунок 1.11), в которых донорными центрами лиганда являются карбоксильная группа и атом азота N(1).



Рисунок 1.11 – Типы координации оротовой кислоты с ионами металлов в водных растворах

Это наиболее характерные типы координации при комплексообразовании оротовой кислоты с ионами металлов в водных растворах, где при увеличении pH раствора происходит последовательная диссоциация оротовой кислоты с образованием оротат анионов.

1.2 Комплексообразование производных оротовой кислоты с ионами металлов переменной валентности в водных растворах

Координационная химия оротовой кислоты с ионами металлов изучена достаточно широко. В то же время сведения о взаимодействии ионов металлов с ee производными немногочисленны. Введение дополнительной электронодонорной группы в пятое положение урацильного кольца может оказывать значительное влияние на комплексообразующие свойства оротовой кислоты за счет увеличения дентантности лиганда. Работы [29–36] посвящены комплексообразованию лантаноидов (La, Sm, Dy, Pr, Ce, Gd) с 5-аминооротовой кислотой. Комплексы получены методом замещения катиона щелочного металла солей 5-аминооротовой кислоты в водных растворах при pH=5. Во всех случаях комплексы имеют состав 1 : 3. На основании отнесения полос поглощения экспериментальных ИК- и КР-спектров и их сравнения с данными квантовохимических расчетов авторы считают, что координация лиганда с ионами лантаноидов происходит через оба атома кислорода карбоксилатной группы. Центральные ионы имеют координационное число равное шести и образуют вместе с лигандами искаженный октаэдр (Рисунок 1.12). 5-Аминооротовая кислота в данном случае является одноосновной кислотой.



Рисунок 1.12 – Предполагаемая структура комплексов лантаноидов с 5аминооротовой кислотой

Возможность участия в комплексообразовании с ионами металлов других донорных центров 5-аминооротовой кислоты показана в работе [37], в которой синтезированы комплексы ионов Zn(II) с 5-аминооротовой кислотой, где лиганд, в зависимости от условий синтеза, участвует в двух типах координации с одним или двумя ионами Zn(II). При добавлении к водно-метанольному раствору двух эквивалентов 5-аминооротовой кислоты и двух эквивалентов NaOH навески эквивалентов 5-аминооротовой кислоты и двух эквивалентов NaOH навески эквивалента ZnCl₂ (pH реакционной массы = 4.5-5.0) получен осадок в виде смеси кристаллов и порошка, которые разделены механически. По данным PCA выделенные кристаллы – полиядерный комплекс, состоящий из нейтральных октаэдрических субъединиц [Zn(H₂L)(H₂O)₂], которые образуют полимерные цепи. Ион цинка(II) связан ионной связью с карбоксильной группой и депротонированным атомом азота N(1) одного оротат-аниона и посредством ЭДА-связей с атомом азота первичной аминогруппы и атомом кислорода карбонильной группы C(4)=O другого оротат аниона (Рисунок 1.13а). Дианион 5аминооротовой кислоты выступает как четырехдентатный мостиковый лиганд.

По данным ИК-спектроскопии выделенного порошка предположено, что координация лиганда к иону комплексообразователя осуществляется через карбоксилат анион, т.е 5-аминооротовая кислота выступает как одноосновная кислота. Координационное число цинка(II) равно шести, помимо двух оротат анионов в октаэдрическую координационную сферу входят четыре молекулы воды. Этот комплекс с хорошим выходом (около 70%) получен реакцией дигидрата ацетата цинка и двух эквивалентов 5-аминооротовой кислоты при кипячении в воде. В условиях синтеза среда слабокислая (pH = 3.5–4.0), поэтому в синтезированном комплексе лиганд находится в моноанионной форме.



Рисунок 1.13 – Структуры комплексов [${Zn(H_2L)(H_2O)_2}_n$] (а) и [$Zn(H_3L)_2(DMSO)_2(H_2O)_2$] (б)

Медленной кристаллизацией ИЗ растворов каждого комплекса В диметилсульфоксиде выделены кристаллы одного и того же мономерного октаэдрического комплекса [Zn(H₃L)₂(DMSO)₂(H₂O)₂], структура которого была установлена методом РСА (Рисунок 1.13б). В обоих случаях происходит координационной сферы комплекса. В первом комплексе реорганизация разрушение полимерной цепи с разрывом ЭДА-связей металла с NH₂-группой, атомом кислорода карбонильной группы С(4)=О и электростатической (ионной) связи с N(1) пиримидинового кольца приводит к образованию комплекса Zn(II) с моноанионной формой 5-аминооротовой кислоты. В октаэдрическое окружение иона комплексообразователя входят две молекулы ДМСО. Во втором случае комплекс образуется при лигандном обмене двух молекул воды на молекулы ДМСО.

Образование двух комплексов, в которых лиганд выступает и как двухосновная И как одноосновная кислота можно объяснить близкими значениями констант диссодиации K_{a1} и K_{a2} 5-аминооротовой кислоты. Вероятно, в условиях проведения реакции в разном соотношении могут находиться моноанион и дианион 5-аминооротовой кислоты. Авторами показано, что различные типы координации лиганда оказывают существенное влияние на супрамолекулярные структуры, образуемые комплексами, поэтому отмечают, что обладает большим 5-аминоротовая кислота потенциалом В качестве полидентантного лиганда в координационной химии.

В неводных средах при взаимодействии комплекса $[Pt(cod)Cl_2]$ (cod – циклооктадиен-1,5) с двумя эквивалентами трифенилфосфина и избытком 5аминооротовой кислоты в присутствии оксида серебра(I) в среде дихлорметана получены два изомера $[Pt(PPh_3)_2(H_2L)]$ [38]. Оба изомерных комплекса разделены фракционной кристаллизацией, но в растворе дейтерохлороформа каждый из них медленно превращается в равновесную смесь изомеров. В обоих изомерных комплексах 5-аминооротовая кислота координируется к центральному иону в виде дианиона посредством депротонированной карбоксильной и первичной аминогруппы в первом изомере и путем депротонированным по карбоксильной группе и атому азота N(1) кольца во втором, что приводит к образованию шестичленного и пятичленного хелатного кольца, соответственно (Рисунок 1.14).



Рисунок 1.14 – Изомерные комплексы [Pt(PPh₃)₂(H₂L)]

24

В результате реакции пятичленного хелатного комплекса с NaBF₄ в двухфазной системе дихлорметан–вода образуется биядерный комплекс $[Pt_2(PPh_3)_4(HL)][BF_4]$, где анион BF_4^- является противоионом, а аминооротовая кислота мостиком между двумя ионами платины(II). В этом комплексе лиганд трианион, депротонированный по карбоксильной группе, атомам азота N(1) пиримидинового кольца и первичной аминогруппе, координируется двумя атомами платины с образованием пяти- и шестичленных хелатных колец (Рисунок 1.15). Следует отметить, что в этих условиях 5-аминооротовая кислота является трехосновной.



Рисунок 1.15 – Структура биядерного катионного комплекса [Pt₂(PPh₃)₄(HL)]⁺

Перспективным лигандом может быть и 5-гидроксиоротовая кислота. В литературе имеется только одна работа по изучению комплексообразования 5гидроксиоротовой кислоты с ионами галлия(III) [39]. Показано, что наличие в пятом положении урацильного кольца гидроксильной группы способствует образованию хелатного узла с ионом галлия(III). Синтез комплекса осуществляли взаимодействием ацетилацетоната галлия(III) с двумя эквивалентами дигидрата 5гидроксиоротовой кислоты в ДМФА при слабом нагревании. Образовавшийся светло-зеленый раствор оставляли медленно концентрироваться при комнатной температуре в течение двух недель. Выпавшие кристаллы фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Состав и строение комплекса подтверждено элементным анализом, ИК-спектроскопией и РСА (Рисунок 1.16).



Рисунок 1.16 – Комплекс галлия(III) с 5-гидроксиоротовой кислотой и ДМФА

Комплекс является анионным, в котором катион галлия(III) (KY = 6) образует связи с депротонированными карбоксильной и гидроксильной (в пятом положении пиримидинового кольца) группами двух молекул 5-гидроксиоротовой Октаэдрическая конфигурация иона-комплексообразователя кислоты. двумя молекулами ДМФА, координированными дополняется через атом Противоином кислорода. к комплексному аниону является катион диметиламмония. Депротонирование по атому азота N(1) пиримидинового цикла, которое наблюдалось для оротовой и 5-аминооротовой кислот не присходит.

Комплексообразование алкилированных по атомам азота пиримидинового кольца производных оротовой кислоты рассмотрено в работе [40]. При взаимодействии комплекса [$Pt((NH_2)_2C_6H_{10})$] ($(NH_2)_2C_6H_{10} - 1,2$ диаминоциклогексан) с водным раствором 3-метилоротовой кислоты при pH = 6 получен разнолигандный комплекс. По данным PCA донорными центрами оротатного лиганда являются депротонированные атом азота N(1) и атом кислорода карбоксильной группы 3-метилоротовой кислоты и обе аминогруппы 1,2-диаминоциклогексана (Рисунок 1.17).



Рисунок 1.17 – Структура разнолигандного комплекса Pt(II) с 3-метилоротовой кислотой и 1,2-диаминоциклогексаном

Таким образом, оротовая кислота и ее производные в водных растворах образуют разнообразные комплексные соединения. Однако не все потенциальные донорные центры одинаково легко вовлекаются во взаимодействие с ионами металлов. В нейтральных и кислых растворах преимущественно образуются солевые комплексы – оротаты металлов. В щелочных средах, благодаря депротонированию атома азота N(1) пиримидинового кольца, появляется дополнительная возможность координации лиганда. Поэтому в большинстве случаев происходит хелатирование с участием карбоксильной группы и атома азота N(1). Координация через донорно-акцепторную связь с атомами кислорода карбонильных групп C(4)=O и C(2)=O происходит только в жестких условиях. Электронодонорные заместители в пятом положении кольца расширяют комплексообразующие свойства производных оротовой кислоты.

В отдельных случаях авторами отмечается проявление антиоксидантных и прооксидантных свойств комплексами оротовой кислоты. В работе [5] комплекс In(III) с оротовой кислотой проявляет антиоксидантные свойства. Авторами [30]

сообщалось о большей антиоксидантной активности 5-аминооротовой кислоты в сравнении с ее комплексом с самарием(III). Аналогичные выводы авторы сделали и в работах [41, 42]. 5-Аминооротовая кислота и ее комплекс с Pr(III) снижали in vitro накопление свободных радикалов в сыворотке крови крыс.

1.3 Активация молекулярного кислорода на комплексах ионов меди 1.3.1 Фиксация и активация молекулярного кислорода на комплексах ионов меди(I)

Несмотря на то, что оротовая кислота и ее комплексы с ионами металлов проявляют прооксидантную активность, в литературе отсутствуют данные о фиксации и активации молекулярного кислорода на этих комплексах. В то же время известно, что активация молекулярного кислорода происходит на комплексах металлов переменной валентности с некоторыми производными пиримидина [43–47].

Молекулярный кислород является окислителем и в определенных условиях вступает в окислительные реакции со многими молекулами. Для окисления органических молекул, большинство которых находится в синглетном состоянии, необходима инверсия спина, поскольку кислород находится в триплетном состоянии. В процессе восстановления кислорода образуются активные формы кислорода (АФК) – супероксид анион-радикал, пероксид водорода и гидроксилрадикал [48, 49], которые могут окислять многие органические молекулы. Ряд металлоферментов фиксируют и активируют молекулярный кислород с образованием АФК. Ионы меди в активных центрах ферментов находятся в разнообразном координационном окружении [50–58].

Большинство исследователей предполагают, что при активации молекулярного кислорода активными центрами медьсодержащих ферментов сначала происходит фиксация молекулярного кислорода с последующей его активацией (перенос электрона от иона меди(I) на молекулярный кислород). В

28

этих системах молекулярный кислород рассматривается как редокс активный лиганд. Образование донорно-акцепторной связи Cu(I)–O₂ осуществляется при переносе электрона с t_{2g} – орбитали иона меди(I) на разрыхляющие орбитали молекулы O₂. Взаимодействие орбиталей $\pi^*(O_2)$ и $t_{2g}(M^+)$ может осуществляться с сохранением или нарушением эквивалентности атомов кислорода. Молекулярный кислород может связываться с ионами металлов в комплексе несколькими способами, показанными на Рисунке 1.18. Взаимодействие молекулярного кислорода с ионом металла классифицируется как «на конце» или «сбоку», что обозначается как η^1 -O₂ (один атом кислорода, связанный с металлом) или η^2 -O₂. (оба атома кислорода связаны с металлом).



Рисунок 1.18 – Типы связывания молекулярного кислорода в комплексах ионов металлов и их классификация

Изучение моно- и биядерных комплексов ионов меди(I) с полидентантными лигандами, моделирующими координационную сферу металлоцентров в ферментах, позволило охарактеризовать ряд комплексов, где молекулярный кислород выступает в качестве лиганда [59–64, 67, 69–72]. Эти комплексы, как правило, очень нестабильны и только при низких температурах около -90 – -80 °C в апротонных растворителях (дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетон) удалось их зарегистрировать. В работе [60] комплексы меди(I) с молекулярным кислородом были изучены с помощью низкотемпературных УФ и рентгеновской абсорбционной спектроскопии. Образующиеся комплексы с молекулярным

кислородом стабильны при -80 °C. Необратимое связывание кислорода показано продолжительным выдерживанием комплекса в вакууме и продувкой аргоном. Установлено, что стехиометрия LCu(I) : О₂ составляет 2 : 1 (Схема 1.1).



Схема 1.1

Об обратимой фиксации молекулярного кислорода на комплексе гексаметил-*трис*(2-диметиламиноэтил)амином одновалентной меди С $([Cu(Me_6tren)]ClO_4),$ при -90°C В пропионитриле с образованием супероксокомплекса сообщается в работе [59]. При повышении температуры образуется пероксокомплекс, который намного более устойчив в ацетоне, чем в пропионитриле. Смена растворителя влияет на стабильность образующегося биядерного комплекса $[(Me_6tren)Cu(O_2)Cu(Me_6tren)]^{2+}$, образование которого в ацетоне наблюдали даже при комнатной температуре.

В исследованиях [60] авторы определили константу скорости связывания О₂ модельными комплексами меди(I) с триподальным лигандом – *mpuc*(2пиридилметил)амином (Cu(I)(TMPA)), которая равна $1.5 \cdot 10^8$ M⁻¹c⁻¹ при температуре -85 °C. При экстраполировании до комнатной температуры (25 °C) k_1 $= 1.3 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{c}^{-1}$, что почти в 10-100 раз быстрее, чем для миоглобина и гемоглобина, $k_1 = (1.4-25) \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{c}^{-1}$ и (2.9-220) $\cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{c}^{-1}$, соответственно [61]. Эксперименты с использованием нестационарной абсорбционной спектроскопии проведены для определения термодинамических параметров высвобождения О2 ИЗ меди(I) с 1,1,1-*mpuc* {2-[N2-(1,1,3,3модельного комплекса тетраметилгуанидино)]этил}амином (TMG₃Tren) под действием света И

повторного связывания [62]. Фотовозбуждение $[Cu^{II}(TMG_3Tren) (O_2^{\bullet-})]^+$ приводит высвобождению молекулярного кислорода, который повторно быстро к связывается с ионом Cu(I), с образованием исходного комплекса. Используемая экспериментальная установка позволила количественно оценить кинетические и термодинамические параметры связывания О₂. кинетических Анализ И термодинамических параметров показал, что константа скорости связывания О2 комплексом с TMG₃Tren на порядки меньше, чем комплексом с TMPA. Более способность объясняется объемными медленная реакционная тетраметилгуанидиновыми группами, которые могут препятствовать повторному связыванию О₂. Процесс можно многократно повторять с минимальным комплекса. Высокую константу разложением скорости взаимодействия молекулярного кислорода с ионами меди(I) (k = $6.6 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$) сообщали и в работе [63]. То есть фиксация и активация молекулярного кислорода на ионе Cu(I) протекает с высокой скоростью, поэтому во многих работах, посвященных изучению взаимодействия молекулярного кислорода с комплексами меди(I) регистрируют не фиксацию молекулярного кислорода, а непосредственно его активацию, то есть регистрируют аддукты – комплексы ионов меди(II), а в некоторых случаях и меди(III) с кислородом, в которых произошел перенос электронов на молекулярный кислород с образованием АФК. Например, в случае n^{1} n^2 такими аддуктами являются И одноядерных комплексов супероксокомплексы меди(II) и η²-пероксокомплексы меди(III). На Рисунке 1.19 представлены все возможные типы координации молекулярного кислорода с ионами Cuⁿ⁺, полученные в результате взаимодействия модельных соединений комплексов Cu(I) с O₂ [64].

Авторы [65] сообщили о получении супероксидного комплекса меди(II) при взаимодействии молекулярного кислорода с комплексом одновалентной меди, имитирующим активный центр галактозооксидазы. Полученный аддукт [LCu^{II}(O₂^{•-})] стабилен при –50 °C в тетрагидрофуране и охарактеризован методами ЭПР, ЭСП и КР спектроскопии. С использованием изотопов

кислорода ¹⁸О показано боковое связывание супероксидного лиганда, что позже подтверждено квантовохимическим исследованием, опубликованным в работе [66].



Рисунок 1.19 – Типы координации молекулярного кислорода с ионами меди(II) и меди(III) [64]

Методом РСА охарактеризованы супероксокомплексы ионов меди(II) с различной координацией кислорода [67–70], структуры некоторых из них приведены на Рисунке 1.20.



Рисунок 1.20 – Структуры одноядерных комплексов, описанных в работах [67] (а)

32

и [69] (б)

В статье [71] авторы сообщили о стабильном при комнатной температуре аддукте – дипиррометеновом комплексе Cu(II) с боковой координацией супероксида, что подтверждено методом PCA (Рисунок 1.21).



Рисунок 1.21 – Структура дипиррометенового комплекса $LCu(O_2^{\bullet-})$ [71]

Активные центры многих ферментов биядерные, в которых ионы металла расположены на расстоянии достаточном для фиксации молекулярного кислорода. Большинство моноядерных комплексов Cu(I) при взаимодействии с молекулярным кислородом самоорганизуются в биядерные комплексы. Поэтому для моделирования активных центров ферментов важно синтезировать лиганды, способные связывать два иона меди на оптимальном расстоянии ДЛЯ взаимодействия с кислородом. Примером таких комплексов являются биядерные комплексы Cu(I) описанные в работах [72–74]. Образование промежуточного комплекса пероксодимеди(II), охарактеризованного спектрофотометрическими методами (УФ и КР) изображено на Схеме 1.2.



Схема 1.2

Наиболее часто образуются комплексы, содержащие ядро Cu₂O₂ [бис (µоксидо)димеди(III)] и пероксидодимеди(II), которые классифицируют как комплексы О-типа и SP-типа, соответственно [64]. Комплексы О- и SP-типа отличаются друг от друга различным поглощением в ЭСП и КР спектрах. Оба вида комплексов были выделены и описаны в работе [73]. Авторами [75] представлены результаты исследований взаимодействия молекулярного с 2-{6-[1,3-бис(диметиламино)пропан-2кислорода И комплексов меди(I) ил]пиридин-2-ил $-N_1,N_1,N_3,N_3$ -тетраметилпропан-1,3-диамином. При фиксации молекулярного кислорода на этом комплексе при -90 °С зарегистрирован аддукт, имеющий ядро бис(µ-оксидо)димеди(III). Авторы однозначно говорят об образующемся комплексе, как об аддукте О-типа по наличию в ЭСП двух полос поглощения при 300 и 404 нм с коэффициентами экстинкции 9400 л.моль⁻¹.см⁻¹ и π -моль⁻¹·см⁻¹, соответственно. В 10400 апротонных растворителях при температуре от -90 до -80 °C, этот комплекс [{Cu(III)}₂(O²⁻)₂] стабилен в течение нескольких часов, а при повышении температуры быстро разлагается.

Карлин и его коллеги [76] синтезировали комплексы Cu(I) с трипептидами гистидин-глицин-гистидин (HGH) различного строения (δ и ϵ) которое сильно влияет на их окислительно-восстановительный потенциал. Структурные исследования с использованием рентгеновской абсорбционной спектроскопии, расчетов DFT и измерений проводимости раствора показали, что лиганд δ HGH связывает Cu(I) с образованием биядерного комплекса [{(δ HGH)Cu}₂]²⁺, тогда как

лиганд єНGH связывает Cu(I) с образованием одноядерного комплекса [(єНGH)Cu]⁺ (Схема 1.3).



Схема 1.3

Биядерный комплекс не является окислительно-восстановительным и не реагирует ни с молекулярным кислородом, ни с пероксидом водорода. Однако $[(\epsilon HGH)Cu]^+$ проявляет окислительно-восстановительную активность и легко реагирует с СО и О₂. Эти результаты, в сочетании с предыдущими работами той же группы [77, 78] демонстрируют, что незначительные изменения могут существенно влиять на структуру и реакционную способность металлоцентра фермента.

Выше мы отмечали, что взаимодействие молекулярного кислорода с некоторыми комплексами одновалентной меди происходит со скоростями близкими к диффузионной, поэтому авторы в основном регистрируют аддукты этого взаимодействия, которые стабильны при низких температурах и являются окислителями. В ряде работ предполагают активацию молекулярного кислорода по образованию продуктов окисления лиганда или специально введенного субстрата [73, 74, 79–89].

Для фиксации и активации молекулярного кислорода на комплексах меди(II) необходимым условием является наличие лиганда, способного восстановить ион меди(II) до одновалентного состояния. Так, в ферментативных системах, где кофактором является Cu(II) механизм включает начальное восстановление иона меди(II) аскорбиновой кислотой до меди(I). Только после этого ион меди(I) связывает молекулярный кислород, который фиксируется и активируется с образованием Cu(II) – $O_2^{\bullet-}$. В дальнейшем происходит образование других АФК. Модель такой системы предложена в работе [90].

1.3.2 Активация молекулярного кислорода в присутствии комплексов меди(II) с производными урацила

Производные урацила являются полидентантными лигандами и способны образовывать координационные соединения с ионами металлов переменной валентности [43, 46–47, 91–102].

В присутствии ионов металлов переменной валентности производные урацила с электронодонорными заместителями в пятом положении проявляют прооксидантные свойства и могут рассматриваться как простейшие модели металлофементов. Так, авторы в работе [47] полагают, что окисление некоторых производных диаминоурацила (Рисунок 1.22) молекулярным кислородом, катализируемое ионами металлов переменной валентности в водных растворах может быть моделью ферментативных процессов с участием аминооксидаз.



Рисунок 1.21 – Структуры производных диаминоурацила [47]
Окисление производных диаминоурацила проводили в присутствии солей Zn(II), Mg(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II). Наибольшую каталитическую активность проявляли ионы Cu(II). За протеканием реакции следили по поглощению кислорода, в отдельных случаях по расходованию производных диаминоурацила спектрофотометрически. Установлено, что при окислении образуются производных диаминоурацила соответствующие ИМИНЫ, с последующим гидролизом и деаминированием с образованием аллоксана. В качестве продукта восстановления кислорода обнаружен пероксид водорода. Механизм, предложенный авторами (Схема 1.4) включает образование комплекса ионов меди(II) с диаминоурацилом. Учитывая, что 3-метил-6-(N-метиланилино)-5-аминоурацил и 6-(N-метиланилино)-5-аминоурацил окисляются с одинаковой скоростью и то, что протон в положении N(1) является более кислым, авторы предположили, что происходит замещение этого протона на ион меди(II). Затем возможно протеканит окислительно-восстановительной реакции с образованием радикала лиганда и Cu(I), на которой происходит фиксация молекулярного кислорода. Подтверждения образования комплекса меди(I) с O2 нет, поэтому авторы не исключают возможность протекания всех реакций в комплексе Cu(II), в том числе и перенос электрона от субстрата на молекулярный кислород с образованием супероксид-анион радикала.

Перенос второго электрона и отрыв протона от аминогруппы субстрата приводит к образованию в координационной сфере комплекса гидропероксиданиона и соответствующего 5-иминоурацила. На последней стадии предлагаемого механизма происходит присоединение протона к гидропероксид-аниону и выход в объем образующегося пероксида водорода и имина. В качестве конечного продукта реакции выделен моногидрат аллоксана образующийся из имина (Схема 1.5).







Схема 1.5

Аналогично ферментативной реакции, Cu(II) является эффективным катализатором автоокисления, выполняя функцию переносчика электронов от одного лиганда к другому, способствует двухэлектронному восстановлению О₂.

К предлагаемому авторами механизму возникают вопросы. Во-первых, несмотря на то, что предполагается координация лиганда к иону Cu(II) по атому азота N(1) урацильного кольца, комплексообразование исследуемых соединений с ионом меди(II) не изучалось. Во-вторых, существование предполагаемого в механизме комплекса одновалентной меди с супероксид-анион радикалом поскольку окислительно-восстановительная маловероятно, реакция С образованием иона Cu(II) И супероксид анион радикала протекает С диффузионной константой скорости. В-третьих, авторами не обсуждается роль воды в этом процессе.

Комплексообразование 5-метилурацила, 6-метилурацила, 5-гидрокси-6метилурацила и 5-аминоурацила с ионами металлов переменной валентности в водных растворах изучено в работах [43, 101–103]. Показано, что окисление 5гидрокси-6-метилурацила [43, 45, 103] и 5-аминоурацила [46] в водных растворах происходит только в присутствии ионов металлов переменной валентности и кислорода. Скорость окисления этих производных урацила в водных растворах увеличивается в ряду NiCl₂ \leq CoCl₂ \leq MnCl₂ \leq ZnCl₂ \leq CuCl₂. Установлено, что при добавлении трилона Б в реакционную массу окисление молекулярным кислородом не происходит. Поэтому авторы предположили, что определяющей стадией является образование комплексов производных урацила с ионами металлов переменной валентности. Спектральными методами (ЯМР, ЭСП, ИК) исследовано комплексообразование изученных соединений с ионами меди(II). Определен строение образующихся комплексов. При состав И комплексообразовании 5-гидрокси-6-метилурацила с ионами меди(II) [43] донорными центрами являются атомы кислорода карбонильной группы С(4)=О и гидроксильной группы в пятом положении урацильного кольца, т.е. установлено бидентантное связывание, состав комплекса 1 : 2. В случае 5-аминоурацила [101] в комплексообразовании участвует донорный атом азота аминогруппы в пятом положении, лиганд – монодентантный, состав 1 4. При комплекса · комплексообразовании 5-аминоурацила с ионами меди(II) В осушенном диметилсульфоксиде было отмечено, что образующийся комплекс стабилен и расходование лиганда не происходит. Однако, добавление воды в реакционную массу приводит к окислению 5-аминоурацила, что указывает на участие воды в окислительном процессе. Действительно, в осушенном ДМСО в видимой области спектра наблюдали одну полосу поглощения с максимумом при 430 нм, свидетельствующую о плоскоквадратном окружении иона Cu(II). При добавлении даже небольших количеств воды появлялась полоса поглощения при 790 нм, обусловленная образованием шестикоординационного октаэдрического комплекса иона Cu(II). Предположено, что окисление 5-аминоурацила происходит при образовании шестикоординационного комплекса, когда молекулы воды входят во внутреннюю координационную сферу иона комплексообразователя.

окисления Продукты реакции изученных урацилов выделены И охарактеризованы с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. При окислении 5-гидрокси-6-метилурацила образуется 5,5,6-тригидрокси-6метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион, строение которого установлено методом РСА [45]. Продукт окисления 5-аминоурацила идентифицирован как 5,5,6-тригидроксипиримидин-2,4(*1H*,*3H*)-дион. При протекании реакции окисления 5-аминоурацила обнаружено образование незначительного количества пероксида водорода, концентрация которого в начале реакции достигает значения 1.5·10⁻⁵ моль·л⁻¹, а затем уменьшается. Образование пероксида водорода ранее наблюдали в качестве продукта реакции окисления производных диаминоурацила [47].

Обсуждаемый авторами механизм окисления 5-гидрокси-6-метилурацила (Схема 1.6) предполагает фиксацию и активацию молекулярного кислорода на образующемся комплексе иона меди(II) с 5-гидрокси-6-метилурацилом. Активированный на комплексе кислород отрывает атом водорода от молекулы воды, находящейся во внутренней координационной сфере иона Cu(II), с образованием гидроксильных радикалов, реагирующих 5-гидрокси-6-С

40

метилурацилом на месте их генерирования, т.е. во внутренней координационной сфере иона меди(II).



Схема 1.6

Предположение об образовании ОН-радикалов было подтверждено квантово-химическими расчетами [103]. Рассчитаны тепловые эффекты (ккал·моль⁻¹) последовательного присоединения гидроксильных радикалов к 5-гидрокси-6-метилурацилу (Схема 1.7).



Схема 1.7

Экзотермичность рассматриваемых в схеме стадий свидетельствует о конкуренции их друг с другом. В предложенном механизме не ясно, как происходит активация молекулярного кислорода.

При рассмотрении механизма окисления 5-аминоурацила подчеркивается важность образования шестикоординационного комплекса с двумя молекулами воды во внутренней координационной сфере ионов меди(II). По мнению авторов на образующемся комплексе в результате лигандного обмена молекулы воды на внутренней координационной сфере происходит кислород BO фиксация молекулярного кислорода (Схема 1.8). Активация молекулярного кислорода происходит за счет переноса электрона от лиганда на кислород с образованием супероксид-анион радикала. Молекула воды присоединяется к образовавшемуся катион-радикалу лиганда с образованием радикалов A и HO₂[·]. Последующая отдача электрона от субстрата приводит к образованию катиона B И гидропероксид-аниона.



Схема 1.8

42

При отрыве протона от аминогруппы катиона **В** в координационной сфере комплекса образуются 5-имино-6-гидроксипиримидин-2,4(*1H*,*3H*)-дион и пероксид водорода. В результате лигандного обмена пероксид водорода может замещаться на молекулу воды. Свободный пероксид водорода и был зафиксирован экспериментально.

Ион меди(II) в комплексе с 5-аминоурацилом и молекулярным кислородом выполняет функцию переносчика электрона от лиганда к O₂, как и в работе [47]. Однако, каким именно образом это происходит не уточняется. В работе впервые показано влияние и роль воды на окисление лиганда.

Резюмируя работы, в которых рассматривается активация молекулярного кислорода в присутствии комплексов ионов меди(II) с производными урацила отметим, что роль ионов меди(II), по мнению авторов, заключается в переносе электрона от урацила к молекулярному кислороду. Окисление протекает только при наличии гидроксильной или аминогруппы в пятом положении урацильного кольца. Заместители должны обладать электронодонорными свойствами, чтобы был возможен перенос электрона от лиганда (урацила) к молекулярному кислороду.

Таким образом, оротовая кислота и ее производные в водных растворах разнообразные комплексные образуют соединения. Однако не все ee потенциальные донорные центры одинаково легко вовлекаются BO взаимодействие с ионами металлов. В нейтральных и кислых растворах преимущественно образуются солевые комплексы – оротаты металлов. В щелочных благодаря депротонированию N(1)средах, атома азота пиримидинового кольца, появляется дополнительная возможность координации лиганда. Поэтому в большинстве случаев происходит хелатирование с участием карбоксильной группы и атома азота N(1). Координация через донорноакцепторную связь с карбонильными атомами кислорода С(4)=О и С(2)=О происходит только в жестких условиях. Электронодонорные заместители в пятом положении кольца расширяют комплексообразующие свойства производных оротовой кислоты.

В отдельных случаях авторы наблюдали проявление антиоксидантных и прооксидантных свойств оротовой кислотой, ее производными и их комплексами с ионами металлов переменной валентности. Однако, возможность фиксации и активации молекулярного кислорода на этих комплексах не рассматривалась. В тоже время в ряде работ, посвященных комплексообразованию производных урацила с электродонорными заместителями в 5 положении урацильного кольца (5-аминоурацил, 5–гидрокси-6-метилурацил), показано внутрисферное окисление лиганда и обсуждается возможность фиксации и активации молекулярного кислорода. Поэтому синтез комплексов 5-гидрокси- и 5-аминооротовой кислоты и изучение фиксации и активации молекулярного кислорода актуально и представляет большой интерес. В связи с этим соединения могут рассматриваться как модельные лиганды для изучения ферментативных процессов.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Используемые реагенты

<u>5-Гидроксиоротовая кислота</u> (C₅H₄N₂O₅, M=172), синтезирована по методике [104], перекристаллизована из воды.

<u>5-Аминооротовая кислота</u> (C₅H₅N₃O₄, M=171), (Aldrich), использовали без дополнительной очистки.

<u>2,3-Диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-он</u> (C₆H₉N₃O₂, M=155), синтезирован по методике [104] перекристаллизована из воды.

<u>Ацетонитрил</u> (CH₃CN, M=41) марки «хч» сушили над молекулярными ситами 3А.

<u>Этанол (C₂H₅OH, M=46)</u> использовали осушенный гидридом кальция.

<u>Диметилсульфоксид</u> (ДМСО, С₂H₆SO, М=78) марки «хч» использовали без дополнительной очистки.

Вода двойной дистилляции.

<u>Медь хлорная 2-водная</u> (CuCl₂·2H₂O) квалификации «хч» использовали без дополнительной очистки.

<u>О-фенилендиамин</u> (С₆H₈N₂, М=108) марки «осч».

Пероксидаза из корней хрена, активность 274 ед/мг по пирогаллолу

<u>Пероксид водорода</u> (H₂O₂, M=34) марки «осч» 30%, (d₂₀⁴=1.4649).

Серная кислота (H₂SO₄, M=98) квалификации «хч».

<u>Трилон Б</u> (С₁₀H₁₄N₂Na₂·2H₂O, M=372) готовили из фиксанала.

2.2 Методы анализа

Электронная спектроскопия

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометрах «Specord M-40» в области 195–800 нм и «Shimadzu UV-2600», с термостатируемым кюветодержателем, в области 200–1000 нм с использованием

кварцевых кювет толщиной 0.1, 0.2, 1 и 5 см. В качестве растворителей использовали воду, ацетонитрил и диметилсульфоксид.

ИК-спектроскопия

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «IR Prestige-21» (Shimadzu Corp.) в диапазоне 4000–400 см⁻¹ в виде суспензий в вазелиновом масле.

ЯМР-спектроскопия

Спектры ЯМР ¹Н записывали на приборе Bruker Avance-500 (500.30 МГц) с использованием сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (ДМСО-d6) в качестве стандарта. Спектры ЯМР ¹³С записывали на приборе Bruker Avance-500 (125.75 МГц) с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С приведены в м.д.

Масс-спектрометрия

Масс-спектры ионизации электрораспылением образцов были получены на квадрупольном жидкостном хроматомасс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил, скорость потока 0.1 мл/мин в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ. Температура нагревателя 200 °C, температура испарителя 230 °C. Скорость потока распыляющего газа (азот) 1.5 л/мин.

Элементный анализ

Данные элементного анализа были получены на CHNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид.

Квантово-химические расчеты

Расчеты по теории функционала плотности (DFT) были выполнены с использованием комбинации трёх-параметрового гибридного обменного функционала Беки (Becke, B3) с корреляционным функционалом Ли, Янга и Парра (Lee, Yang и Parr, LYP), далее обозначаемой как B3LYP [105, 106]. Для

Благодарим к.х.н. Грабовского С.А. за проведение квантово-химических расчетов

расчетов применяли стандартный двух-экспоненциальный базисный набор 6-31+G(d) для атомов С, Н, N, O. Для атома меди использовался базисный набор m6-31G*, позволяющий получать результаты, при моделировании комплексов, сопоставимые с экспериментальными [107]. Все геометрические параметры для молекул и комплексов были оптимизированы без ограничений по симметрии. Природа оптимизированных структур определялась с помощью анализа собственных значений матрицы Гессе – матрицы вторых производных энергии по координатам, которые рассчитывались аналитически [108]. Значения колебательных частот получены с использованием значения поправочного фактора 0.975 [109]. Расчет изотропных химических сдвигов ЯМР ¹³С для всех избыточных выполнен в внутренних соединений был координатах С использованием алгоритма оптимизации Бернарда Шлегеля [110]. Изотропные константы экранирования ¹³С $\sigma(^{13}C)_{Comp}$ были рассчитаны с использованием гибридного обменного функционала В97-2 [111] и базисных наборов pcS-3 (для C, О, N, H), m6-31G* (для меди) в сочетании с методом непрерывного множества калибровочных преобразований (Continuous Set of Gauge Transformation, CSGT) [107, 108, 112–114]. Влияние растворителя (ДМСО) учитывалось в рамках модели поляризационного континиума PCM (Polarizable Continuum Model). Химические сдвиги для атома углерода δ(¹³C) были вычислены исходя из изотропных констант экранирования по следующей формуле $\delta({}^{13}C) = 171.97 - 0.9303 \cdot \sigma({}^{13}C)_{Comp.}$ Параметры уравнения были получены из линейной корреляции $\sigma(^{13}C)_{Comp}$ vs $\delta(^{13}C)$ для ряда модельных соединений (ТМС, ацетон, ацетонитрил, нитрометан, бутанон-2. пиридин, трет-бутилметиловый эфир, диглим, этилацетат, триэтиламин) коэффициент корреляции r²=0.9996. Экспериментальные значения химических сдвигов для модельных соединений в ДМСО были взяты из работы [115]. Эффективность данного подхода уменьшения систематической ошибки $\delta(^{13}C)$ вычисления с линейного помощью регрессионного анализа экспериментальных И расчетных данных химических сдвигов продемонстрирована в работах коллектива во главе с проф. D. J. Tantillo [116].

Все квантово-химические расчеты выполнены с помощью пакета программ Gaussian 09 (версия C.01 от 23-Sep-2011) [117].

Манометрическое определение количества поглощенного кислорода при окислении 5-аминооротовой кислоты.

Количество поглощенного кислорода определяли с помощью универсальной манометрической дифференциальной установки (УМД), схематическое устройство которой приведено на Рисунке 2.1 [118].





В термостатируемый реактор объемом 15 мл приливали 4 мл раствора кислоты $(1 \cdot 10^{-2} \text{ M})$ и с помощью шприца добавляли 1 мл раствора CuCl₂ с концентрацией $4 \cdot 10^{-2}$ М. Изменение давления в системе регистрировали с помощью ЭВМ.

Из уравнения Менделеева-Клайперона:

$$pV = nRT \tag{1}$$

при условии, что V, T = const, следует прямая зависимость $\Delta p \sim \Delta n$, тогда выполняется равенство:

$$\frac{\Delta n}{n} = \frac{\Delta p}{p_{amm}} \tag{2}$$

где Δn – количество поглощенного кислорода;

n – общее количество кислорода в газовой фазе реактора;

Др – изменение давления в ходе реакции;

 p_{amm} – атмосферное давление.

Количество поглощенного кислорода Δn , рассчитывали исходя из равенства:

$$\Delta n = \frac{\Delta p}{p_{amm}} \bullet n \tag{3}$$

Определение концентрации пероксида водорода **

Концентрацию пероксида водорода, образующегося в реакции окисления 5аминооротовой кислоты ($4 \cdot 10^{-3}$ моль/л) молекулярным кислородом в присутствии эквивалентного количества хлорида меди(II) определяли модифицированным методом [119], предложенным для определения пероксидазной активности. Метод основан на измерении оптической плотности окрашенного продукта, полученного при окислении пероксидазой *орто*-фенилендиамина в присутствии пероксида водорода. В лунки плоскодонных планшет для иммунологического анализа (Nunc, США) добавляли по 0.075 мл реакционной массы и 0.05 мл реагента, содержащего по 0.15 мг/мл *орто*-фенилендиамина и пероксидазы хрена. Отбор проб производили через определенные промежутки времени. Развитие окраски останавливали, добавляя по 0.05 мл 2 М H₂SO₄. Интенсивность хромофорного ответа исследуемых образцов определяли при 490 нм на приборе для иммуноферментного анализа Benchmark Microplate Reader BioRad (США). Концентрацию пероксида водорода определяли с использованием предварительно построенной калибровочной кривой (Рисунок 2.2).

Благодарим заведующего лабораторией биохимии иммунитета растений Максимова И. В. за помощь в проведении эксперимента по определению концентрации пероксида водорода



Рисунок 2.2 – Калибровочная кривая для определения концентрации пероксида водорода

2.3 Методы проведения эксперимента

2.3.1 Изучение комплексообразования 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-4(*3H*)-она, 5-амино- и 5-гидроксиоротовой кислот с ионами меди(II) в водных и неводных растворах

Состав комплексов определяли спектрофотометрическим методом мольных отношений при температуре 20 °C. Определение состава комплекса ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой проводили в водных растворах, поэтому оптическую плотность растворов, измеряли на максимуме поглощения аква-комплекса $[Cu(H_2O)_6]^{2+}$ при длине волны 790 нм, а также на максимуме поглощения 5-гидроксиоротовой кислоты при длине волны 310 нм.

2,3-Диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-он и 5-аминооротовая кислота окисляются молекулярным кислородом в присутствии ионов меди(II) в

водных растворах, поэтому изучение комплексообразования с ионами меди(II) проводили в растворе диметилсульфоксида и ацетонитрила.

Из свежеприготовленных растворов **2** или **3** и CuCl₂ в ДМСО готовили серию растворов с разным соотношением концентраций, в которой концентрация хлорида меди(II) постоянна. Оптическую плотность растворов измеряли на максимумах полос поглощения при 420 нм и 665 нм для комплексов ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-оном и при 470 и 890 нм для комплексов ионов меди(II) с 5-аминооротовой кислотой.

Установление донорных центров 2,3-диметил-5-гидрокси-6-5-аминооротовой аминопиримидин-4(3H)-она кислоты И при ^{13}C меди(II) метод ЯМР комплексообразовании с ионами применяли спектроскопии. Для регистрации спектров ЯМР ¹³С навески 2,3-диметил-5гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она 0.16 мМ (25 мг), 5-аминооротовой кислоты 0.4 мМ (68.5 мг) и CuCl₂ 2H₂O (27.5 и 34.1 мг) растворяли в 0.4 мл ДМСО-d6. Растворы продували аргоном в течение 15 мин и переносили в предварительно продутую аргоном ампулу.

Константы комплексообразования изученных соединений с ионами меди(II) рассчитывались на основании данных, полученных спектрофотометрическим методом [120]. Были записаны электронные спектры поглощения растворов, содержащих лиганд и хлорид меди(II) с различным соотношением концентраций, при постоянной концентрация хлорида меди(II). Для каждого из соотношений рассчитывали константу комплексообразования по уравнению (4).

$$K_1 = \frac{[CuL]}{[Cu^{2+}][L]}$$
(4)

Допуская, что в момент выхода кривой на плато все ионы меди(II) находится в комплексе, находили его молярный коэффициент поглощения:

$$\varepsilon_{CuL} = \frac{A}{\left[Cu^{2+}\right]_0 \cdot l} \tag{5}$$

Здесь $[Cu^{2+}]_0$ – исходная концентрация хлорида меди(II); l – длина оптического пути.

Равновесную концентрацию комплекса определяли по уравнению (6).

$$[CuL] = \frac{\Delta A}{\varepsilon_{CuL} \cdot l} \tag{6}$$

где △А – изменение оптической плотности при образовании комплекса. Равновесные концентрации L и ионов меди(II) вычисляли по уравнениям (7, 8).

$$[L] = [L]_{0} - [CuL]$$
(7)
$$[Cu^{2+}] = [Cu^{2+}]_{0} - [CuL]$$
(8)

Из полученных констант комплексообразования вычисляли среднее значение.

2.3.2 Синтез комплексов меди(II) с 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислотой и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-оном

Синтез комплекса меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой. К раствору 0.104 г дигидрата 5-гидроксиоротовой кислоты в 50 мл дистиллированной воды добавляли 0.043 г CuCl₂·2H₂O. Раствор в течение 20 мин перемешивали в термостатируемой ячейке при комнатной температуре. При перемешивании наблюдали помутнение раствора и образование осадка. Выпавший желто-зеленый осадок выделяли фильтрованием, сушили на воздухе. Выход 0.082 г (94%). Найдено, %: С 30.41; Н 1.85; N 14.02. $C_{10}H_6CuN_4O_{10}$. Вычислено, %: С 29.56; Н 1.48; N 13.79.

Синтез комплекса меди(II) с 5-аминооротовой кислотой. К предварительно продутому аргоном раствору 51.33 мг 5-аминооротовой кислоты в 300 мл воды в двугорлой колбе добавляли навеску CuCl₂·2H₂O массой 25.6 мг. Раствор в течение 40 мин перемешивали в оборудованной для продувки аргоном колбе при температуре 20 °C. Окраска раствора при этом изменялась от светло-

желтого до светло-зеленого цвета. Выпавший аморфный светло-зеленый осадок фильтровали, сушили на воздухе.

Синтез комплексов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном (3а, 3б). Смешивали предварительно продутые аргоном и дегазированные растворы 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она (0.0775 г в 150 мл осушенного ацетонитрила) и CuCl₂·2H₂O (0.0852 г в 10 мл осушенного ацетонитрила). Реакционная смесь окрашивалась в ярко-зеленый цвет. Для получения комплекса **3а** растворитель удаляли в вакууме сразу после смешения растворов, остаток сушили под вакуумом. Выход 82%, аморфный темно-зеленый порошок. Найдено, %: С 26.6; Н 2.8; N 14.5. C₈H₁₂Cl₂CuN₄O₂. Вычислено, %: С 29.0; Н 3.6; N 16.9.

Комплекс **36** получали при смешении таких же растворов 2,3-диметил-5гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-она и хлорида меди(II). Полученный раствор ярко-зеленого цвета перемешивали 60–70 минут при 20 °C, при этом окраска раствора постепенно становилась темно-синей. Ацетонитрил отгоняли под вакуумом. Выход 73%, аморфное вещество черного цвета.

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

Реакцию проводили в двугорлом реакторе объемом 50 мл (Рисунок 2.3) снабженным обратным холодильником и магнитной мешалкой, температуру поддерживали постоянной с помощью термостата MLW4 или «LOIP LT-205а». К раствору соединения 1–3 добавляли навеску CuCl₂. Через определенные промежутки времени отбирали пробы из реакционной массы и определяли концентрацию спектрофотометрически по оптической плотности на максимуме полос поглощения.



Рисунок 2.3 – Реактор для проведения реакции окисления

продуктов 2,3-диметил-5-гидрокси-6-Получение окисления аминопиримидин-4(3H)-она кислородом воздуха в присутствии ионов меди(II). В двугорлую колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещали навеску 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-4(3H)-она массой 50 мг и растворили в 300 мл этилового спирта. К раствору добавили 5.5 мг хлорида меди(II). Реакцию проводили в течение 10 часов при комнатной температуре при постоянном перемешивании. 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она Продукты окисления зафиксированы нами при мониторинге реакционной смеси методами ЯМР ¹³С и ¹Н, идентифицированы как 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопиримидин-4-2,3-диметил-5,5-дигидроксипиримидин-4,6-дион, соответственно. ОН И Растворитель отгоняли на роторном испарителе. После отгонки растворителя методом ИК-спектроскопии идентифицировали дегидратированный продукт 2,3диметилпиримидин-4,5,6-трион. ИК спектр, v, см⁻¹: 1668 ср (C=N), 1639 сл (C=O), 1630 сл (C=O), 1620 сл (C=O). Выход 47%. Найдено, %: С 46.3; Н 3.6; N 17.1. С₆Н₆N₂O₃. Вычислено, %: С 46.7; Н 3.9; N 18.2.

ГЛАВА З. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проявление антиоксидантных и прооксидантных свойств оротовой кислотой, ее производными и их комплексами с ионами металлов переменной валентности наблюдали в ряде работ [30, 41, 42]. Однако, возможность фиксации и активации молекулярного кислорода на этих комплексах не рассматривалась. В тоже время в работах, посвященных комплексообразованию производных урацила с электродонорными заместителями в 5 положении урацильного кольца (5-аминоурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил), показано внутрисферное окисление лиганда и обсуждается возможность фиксации и активации молекулярного кислорода [43–46, 101–103]. Поэтому синтез комплексов 5-гидрокси- и 5-аминооротовой кислоты и изучение фиксации и активации молекулярного кислорода на этих комплексах актуально и представляет большой интерес.

3.1 Изучение комплексообразования CuCl₂ с 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-оном

Результаты, представленные в данном подразделе, опубликованы в Журнале общей химии [121–124].

3.1.1 Изучение комплексообразования ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой в водном растворе

Комплексообразование ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой (1) изучали методами электронной и ИК спектроскопии. Для определения состава комплекса 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

концентрации хлорида меди максимум поглощения иона меди постепенно смещается в коротковолновую область (гипсохромный эффект) до достижения значения 740 нм с повышением интенсивности полосы поглощения (гиперхромный эффект), что указывает на образование комплекса иона меди(II) с 1.

Интенсивность полосы поглощения водного раствора 5-гидроксиоротовой кислоты (максимум 310 нм) при добавлении ионов меди(II) уменьшается, а максимум полосы поглощения с увеличением концентрации ионов меди(II) смещается в длинноволновую область (батохромный эффект) до значения 335 нм, что также свидетельствует о комплексообразовании 5-гидроксиоротовой кислоты с ионами меди(II) (Рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Изменение УФ спектра растворов при увеличении соотношения концентраций хлорида меди(II) к 5-гидроксиоротовой кислоте ([1] = 1·10⁻³ моль/л, вода, 25 °C)

Методом мольных отношений определен состав комплекса по изменению оптической плотности ионов меди(II) (*a*) и лиганда (*б*) в процессе комплексообразования (Рисунок 3.2). Видно, что комплекс иона меди(II) с 5-

гидроксиоротовой кислотой имеет состав 1 : 2. Поглощение в области 740–790 нм свидетельствует об октаэдрическом окружении иона меди(II).



Рисунок 3.2 – Зависимость оптической плотности растворов при комплексообразовании от концентрации 5-гидроксиоротовой кислоты при постоянной концентрации хлорида меди(II) (1·10⁻³ моль/л) (а) и от концентрации хлорида меди(II) при постоянной концентрации 5-гидроксиоротовой кислоты (1·10⁻³ моль/л) (б), вода, 25 °C

Донорные центры лиганда, участвующие в комплексообразовании, установлены методом ИК спектроскопии выделенного комплекса. Отнесение полос поглощения проводили по литературным данным (Таблица 3.1) [33–35, 39]. В ИК спектре полученного комплекса появляются новые слабые полосы поглощения валентных колебаний при 543 см⁻¹ [v(COO–Cu)] и 659 см⁻¹ [v(HO–Cu)]. На координацию иона меди(II) с карбоксилат-анионом указывает появление полос поглощения валентных асимметричных и симметричных колебаний карбоксилат аниона при 1616 см⁻¹ и 1311 см⁻¹, соответственно.

Таблица 3.1 – Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах 5-гидроксиоротовой кислоты и ее комплекса с ионами меди(II)

Отнесение полос	Волновое число, см ⁻¹			
поглощения	5-Гидроксиоротовая	Комплекс		
	кислота			
v(O-H) _{кристал. вода}	3535 c.	3535 ср.		
v(O-H) _{коорд. вода}	3439 ср.	3437 ср.		
$\nu(N^1-H^1)$	3194 ср.	3196 cp.		
$v(N^{3}-H^{3})$	3105 пл.	3115 пл.		
v(O-H) _{кисл} .	2476 сл.			
v(C ² =O)+ v(C=O) _{кисл}	1745 c.	1743 c.		
$v(C^4=O)$	1697 c.	1701 c.		
v(C=C)	1647 c.	1647 c.		
$v_{as}(COO^{-})$		1616 c.		
колебания кольца	1525 сл.	1520 пл.		
$\delta(N^1-H^1)$	1454 cp.	1458 cp.		
$\delta(N^3-H^3)$	1427 cp.	1427 cp.		
v _s (COO ⁻)		1311 cp.		
$v(C^{5}-O^{5})$	1273 ср.	1238 cp.		
$v(C^{6}-C^{7})$	1047 cp.	1047 cp.		
колебания кольца	975 сл.	977 сл.		
$\delta(C^{2(4)}=O^{2(4)})$	870 c.	873c.		
$\delta(C^{6}-C^{7})$	820 c.	820 c.		
$v(Cu-O^5)$		659 сл.		
$v(Cu-O^1)$		543 сл.		

О монодентатной координации иона меди(II) с карбоксилат анионом свидетельствует большое значение разности частот поглощения валентных

колебаний $\Delta = v_{as}(COO^{-}) - v_{s}(COO^{-}) = 305 \text{ см}^{-1}$. Значение Δ оказалось даже больше, чем в комплексе галлия(III) с 5-гидроксиоротовой кислотой [39], что может быть связано с участием некоординированных атомов кислорода карбоксилатных групп в водородных связях. Смещение полосы поглощения при 1273 см⁻¹ v(C⁵–O⁵) на 35 см⁻¹ в низкочастотную область свидетельствует о координации лиганда по гидроксильной группе в пятом положении кольца. Интенсивная полоса поглощения в области 3440 см⁻¹ свидетельствует о наличии координационной воды.

На основании полученных данных установлено, что в водном растворе состав комплекса ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой равен 1 : 2, координация иона меди(II) происходит с гидроксильной и карбоксильной группами лиганда, который является бидентантным. 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±3.1 (298 К).

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

3.1.2 Комплексообразование ионов меди(II) с 5-аминооротовой кислотой в растворе ДМСО

В водных растворах 5-аминооротовая кислота (2) в присутствии ионов меди(II) окисляется достаточно быстро, поэтому изучение комплексообразования

проводили в ДМСО в атмосфере аргона с использованием методов электронной и ЯМР ¹³С спектроскопии. Полоса поглощения при 925 нм в спектре раствора (Рисунок 3.3) характерна для шестикоординационных комплексов ионов меди(II), что может свидетельствовать о присутствии воды в диметилсульфоксиде. Растворы оставались стабильными при продувке арогоном в процессе эксперимента – окисление лиганда не происходит. При добавлении 5аминооротовой кислоты к раствору хлорида 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 3.3 – Спектры поглощения раствора CuCl₂ (*1*) и растворов **2** с CuCl₂ в соотношении 2 : 1 (*2*), 8 : 1 (*3*) ([CuCl₂] = 5·10⁻³ моль/л, ДМСО, 25 °C)

Наличие двух полос поглощения в видимой области спектра с максимумами при 890 и 470 нм указывает на образование двух комплексов ионов меди(II) с 5аминооротовой кислотой – с шестикоординационной (октаэдрической) и четырехкоординационной (плоскоквадратной) 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 четырех координационных (плоскоквадратных) комплексов ионов меди(II). Состав комплекса 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 соотношения концентраций ионов меди(II) и 5-аминооротовой кислоты видно, что состав комплекса 1 : 2 (Рисунок 3.4а).



Рисунок 3.4 – Зависимость оптической плотности растворов от соотношения концентрации **2** к постоянной концентрации хлорида меди(II) при 890 нм (а) и при 470 (б) ([CuCl₂] = $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

Из зависимости оптической плотности растворов на максимуме полосы поглощения четырехкоординационного комплекса (470 нм) от соотношения концентраций ионов меди(II) и 5-аминооротовой кислоты (Рисунок 3.4б) определен состав комплекса, который также равен 1 : 2.

Донорные центры лиганда, участвующие в комплексообразовании, установлены методами ИК- и ЯМР ¹³С спектроскопии. Спектры ЯМР ¹³С записаны для растворов 5-аминооротовой кислоты в присутствии CuCl₂ при мольном соотношении 2 : 1 в ДМСО- d_6 (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Сигналы углеродных атомов в спектрах ЯМР ¹³С (δ_C, м.д.) 5аминооротовой кислоты и ее комплекса с ионами Cu(II) в ДМСО-*d*₆

\mathbf{C}^2	C^4	C^{5}	C^{6}	\mathbf{C}^{\prime}
147.77	161.40	129.29	109.44	164.55
145.72	160.01	123.05	106.95	158.44
-2.05	-1.39	-6.24	-2.49	-6.11
	$ \begin{array}{c} C^{2} \\ 147.77 \\ 145.72 \\ -2.05 \end{array} $	C^2 C^4 147.77161.40145.72160.01-2.05-1.39	C^2 C^4 C^5 147.77161.40129.29145.72160.01123.05-2.05-1.39-6.24	C^2 C^4 C^5 C^6 147.77161.40129.29109.44145.72160.01123.05106.95-2.05-1.39-6.24-2.49

Наибольшие изменения химических сдвигов наблюдаются для атомов C^5 и C^7 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 см⁻¹ (v(Cu–O)) и 498 см⁻¹ (v(Cu–N)) (Таблица 3.3). Появление полос поглощения валентных колебаний $v_{as u} v_s$ карбоксилатной группы при 1687 см⁻¹ и 1373 см⁻¹ указывает на монодентантную координацию иона меди(II) с группой СОО⁻.

Таблица 3.3 – Отнесение полос поглощения в экспериментальных и расчетных (B3LYP/6-31+G*, m6-31G*) ИК-спектрах 5-аминооротовой кислоты и ее

5-Аминооротовая кислота		Комплекс			
Отнесение	ν (см ⁻¹)	$v_{\text{pacy}}(cM^{-1})$	Отнесение	$\nu (cm^{-1})$	$v_{\text{pacy}}(cM^{-1})$
v _{as} (H–N–H)	3458 c.		ν (N ³ –H)		3499
ν(О–Н)	3333 c.		ν (N ¹ –H)		3446
ν _s (H–N–H),	3196 c		v (NH-)		3380
ν(N–H)	5170 €.				
			$v_{s}(NH_{2})$	3186 c.	3334
ν (C ² =O)	1700 c.	1762	$\nu(C^2=O)$	1740 c.	1770
v(C=O)	1 (77	1725	$v(C^4=O)$	1.605	1707
$v (C^4 = O)$	16// c.	1716	$v_{as}(COO^{-})$	168/c.	1694
v(C=C)	1606 c.	1644	ν(C=C) δ(H–N–H)	1633 c.	1670
δ(H–N–H)	1567 cp.	1571	ν(C=C) δ(H–N–H)	1581 cp.	1624
			$\nu(C^6-N^1)$	1509 cp.	1485
			$\delta(N^1-H)$	1420 cp.	1350
δ (N–H) 1438 cp. 1397, 1406 cp. 1387, 1366	1397,				
	1406 cp.	1387,	$v_{s}(COO^{-})$	1373 cp.	1312
		1366			
v(vpauuu)	1312 cp.	1290 ν δ	ν (C–NH ₂)	1220 cm	1227
ү(урацил) 1.			δ(H–N–H)	1220 c p.	1227
δ (О–Н)	1237 cp.	1150	δ(Н–N–H)	1160 сл.	1124
			ρ(C–NH ₂)	590 сл.	590
			v(Cu–O)	560 сл.	
			$\delta(H_2N-Cu-NH_2)$	498 сл.	478

комплекса с ионами меди(II)

В дополнение к экспериментальным результатам были рассчитаны геометрии двух возможных комплексов 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) (Рисунок 3.5) 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 3.3), свидетельствуют в пользу образования комплекса с участием амино- и карбоксилатной групп лиганда.



Рисунок 3.5 – 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 ¹³С (Таблица 3.4), должно наблюдаться значительное изменение химического сдвига только для атома углерода карбоксильной группы C⁷ в слабое поле, что не согласуется с результатами эксперимента. Образование комплекса **26** за счет амино- и карбоксилатной групп, согласно расчетным данным, должно приводить к сильному сдвигу сигналов атомов углерода двойной связи и небольшому сдвигу сигналов атомов углерода двойной связи и небольшому сдвигу сигнала атома углерода карбоксилатной группы.

Таблица 3.4 – Расчетные значения химических сдвигов (м.д.) углеродных атомов в спектрах ЯМР ¹³С 5-аминооротовой кислоты и комплекса с Cu(II) на уровне

C^2	C^4	C^5	C ⁶	\mathbf{C}^7
143.91	159.24	130.63	105.93	162.25
143.64	158.42	133.35	104.35	177.93
-0.27	-0.82	2.72	-1.58	15.68
145.63	160.97	113.41	138.39	159.64
1.72	1.73	-17.22	32.46	-2.61
-2.05	-1.39	-22.34 ⁶	13.61 ⁶	-6.11
	C^2 143.91 143.64 -0.27 145.63 1.72 -2.05	C2C4143.91159.24143.64158.42-0.27-0.82145.63160.971.721.73-2.05-1.39	C^2 C^4 C^5 143.91159.24130.63143.64158.42133.35-0.27-0.822.72145.63160.97113.411.721.73-17.22-2.05-1.39-22.34 6	C^2 C^4 C^5 C^6 143.91159.24130.63105.93143.64158.42133.35104.35-0.27-0.822.72-1.58145.63160.97113.41138.391.721.73-17.2232.46-2.05-1.39-22.34 ⁶ 13.61 ⁶

теории CSGT-PCM(DMSO)-B97-2/pcS-3//B3LYP/6-31+G(d)

Примечания: а) $\Delta \delta_{\text{расч}} = \delta^{\text{расч}}_{\text{комплекс}} - \delta^{\text{расч}}_{\text{лиганд}}$; б) при условии инверсии сигналов атомов углерода С⁵ и С⁶.

Смещение сигналов атомов углерода C^5 и C^6 происходит в сильное и слабое поле, соответственно. Если предположить, что наблюдается инверсия сигналов атомов углерода C^5 и 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 Cu(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 Cu(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 5аминооротовой кислоты с ионами меди(II), рассчитанное на основании данных метода мольных отношений для растворов с различным соотношением 5аминооротовой кислоты и ионов Cu(II) составило 47.5±4.1 (298 K).

3.1.3 Комплексообразование ионов меди(II) с 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-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(*3H*)-она (**3**) к раствору хлорида 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, CH₃CN), характерная для четырехкоординационных комплексов меди(II) (**3a**) [120]. Со временем интенсивность этой полосы поглощения уменьшается и появляется полоса поглоса поглощения с поглощения при 665 нм (635 нм, CH₃CN), характерная для пятикоординационных комплексов меди(II) (**36**), [125–127] 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(*3H*)-она и хлорида 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 соотношения концентраций **3** и ионов меди(II) видно, что состав комплексов равен 1 : 1 (Рисунок 3.6).



Рисунок 3.6 – Зависимость оптической плотности растворов при 420 нм (а) и 665 нм (б) от соотношения концентраций **3** и хлорида меди(II) ([CuCl₂] = 1·10⁻⁴ моль/л, ДМСО, 25 °C)

При увеличении концентрации лиганда состав комплексов сохраняется равным 1 : 1, поэтому предположено, что при переходе от четырех- к пятикоординационному комплексу происходит перестройка внутренней координационной сферы иона меди(II) с увеличением дентантности лиганда до двух. Элементный анализ выделенных комплексов подтверждает состав 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 (Таблица 3.5). В спектре комплекса За наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний С⁵-ОН связи на 19 см⁻¹ и колебаний незначительное смешение полосы поглощения валентных карбонильной группы. В спектре комплекса 36, кроме смещения полосы поглощения валентных колебаний v(C⁵-OH) связи на 19 см⁻¹, наблюдается и значительное смещение полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы на 100 см⁻¹ в низкочастотную область. В спектрах обоих комплексов появляется полоса поглощения валентных колебаний v(Cu–O) связи при 497 см⁻¹.

Таблица 3.5 – Отнесение характеристических полос поглощения в ИК-спектрах **3** и его комплексов с Cu(II) (см⁻¹)

Отнесение	3	Комплекс За	Комплекс 3б
ν(C ⁴ =O)	1739 c.	1710 c.	1638 c.
$v(C^5=C^6)$	1634 c.	1622 c.	1623 c.
ν(C ⁵ –OH)	1260 cp.	1241cp.	1241 cp.
v(Cu–O)	-	497 сл.	498 сл.

Для установления донорных центров лиганда, участвующих в образовании донорно-акцепторных связей с ионами меди(II), были записаны спектры ЯМР ¹³С 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 CuCl₂ при молярном отношении 1 : 1 в ДМСО-d6 (Таблица 3.6). Наибольшее изменение химического сдвига наблюдается для C⁵ атома углерода лиганда и незначительное для атома углерода C(4), что свидетельствует об участии атомов кислорода гидроксильной и карбонильной групп в координации с ионом меди(II). Время накопления сигналов углеродных атомов более пяти часов, поэтому методом ЯМР ¹³С мы наблюдаем комплекс **36**, в котором лиганд бидентантен.

Соединение	C^2	C^4	C^5	C^{6}	$\underline{C}H_3 - C^2$	$\underline{C}H_3 - N^3$
3	149.94	156.65	147.72	118.34	21.88	30.04
Комплекс	152.68	155.47	143.25	118.99	20.07	30.88
$\Delta\delta$	+2.74	-1.18	-4.47	+0.65	-1.81	+0.84

Таблица 3.6 – Химические сдвиги атомов углерода (м.д.) в спектрах ЯМР ¹³С **3** и его комплекса с Сu(II) в ДМСО-d6

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 $[Cu^+(CH_3CN)_2], [Cu^+(CH_3CN)_3]$ с m/z 144.9 и 186.1, соответственно, так и пик с m/z 260.0 комплекса $[Cu^+L(CH_3CN)]$, что подтверждает образование комплекса состава 1 : 1.

Ионы меди(II) в растворах ДМСО и ацетонитрила преимущественно образуют четырехкоординационные комплексы состава 1 : 4 с молекулами растворителя [128, 129]. Поэтому было предположено, что комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-она с ионами меди(II) происходит по Схеме 3.1:



Схема 3.1

Рассчитанные по Уравнению 9 с использованием спектрофотометрического метода значения констант образования четырехкоординационных комплексов K_1 ионов меди(II) с **3** в ДМСО и ацетонитриле равны $(2.2\pm0.5)\times10^7$ и $(6.9\pm0.6)\times10^7$, соответственно.

$$K_{1} = \frac{[[CuL(Solv)_{3}]^{2+}][Solv]}{[[Cu(Solv)_{4}]^{2+}][L]}$$
(9)

Константы равновесия *K_p* между четырех- и пятикоординационным комплексами (Схема 3.2) определены после установления равновесия по Уравнению 10.



Схема 3.2

Значения K_p равны 2.6±0.2 и 2.8±0.3 в растворе ДМСО и ацетонитрила, соответственно.

$$K_{p} = \frac{[Komnnekc2]}{[Komnnekc1]} \tag{10}$$

Исходя из полученных значений констант комплексообразования K_1 и констант равновесия K_p , оценены константы комплексообразования пятикоординационного комплекса:

$$K_2 = K_1 K_p = (5.7 \pm 1.4) \times 10^7$$
 (ДМСО) и (1.7±0.2)×10⁸ (CH₃CN)

Рассчитанная величина энергия Гиббса $\Delta G_{298} = -RTlnK_2 = -43.5$ кДж/моль (ДМСО) и -46.7 кДж/моль (СН₃СN) свидетельствует о самопроизвольном протекании процесса образования пятикоординационного комплекса, в котором лиганд бидентантен. По данным квантовохимических расчетов, проведенных методом CAM-B3LYP/6-311++G** с учетом неспецифической сольватации в ацетонитриле, значение энергии ΔG реакции образования четырехкоординационного комплекса составляет -10.7 кДж/моль, а энергия перехода четырехкоординационного комплекса в пятикоординационный равна -11.7 кДж/моль, что согласуется с экспериментальными данными.

Таким образом при комплексообразовании в растворе ДМСО 5-гидрокси- и 5-аминооротовой кислот с ионами меди(II) образуются четырехкоординационные комплексы состава 1 : 1, где лиганд бидентантный и координируется к иону карбоксильной группе. Образующийся металла четырехкоординационный 2.3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она комплекс с ионами меди(II) со временем самопроизвольно переходит в пятикоординационный с увеличением дентантности лиганда. То есть состав комплекса 1 : 1 сохраняется, но дополнительно к имеющейся координационной связи ионов меди(II) с гидроксильной группой лиганда образуется ЭДА СВЯЗЬ между ионом комплексообразователем и атомом кислорода карбонильной группы С(4)=О. Добавление даже небольших количеств воды приводит к быстрому уменьшению интенсивности обеих полос поглощения, появлению полосы поглощения низкой интенсивности шестикоординационного комплекса при 780 нм и происходит расходование лиганда.

3.2 Окисление 5-гидрокси-, 5-аминооротовой кислот и 2,3-диметил-5гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-она молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II)

При смешении водных растворов **1–3** и хлорида меди(II) на воздухе происходит уменьшение интенсивности полос поглощения лигандов, обусловленное окислением лиганда. На Рисунке 3.7, в качестве примера, показано изменение спектров при расходовании 5-гидроксиоротовой кислоты.

Основные результаты, полученные при изучении окисления соединений 1– 3, представленные в данном подразделе, опубликованы в статьях [130–133].



Рисунок 3.7 – Изменение УФ-спектра 5-гидроксиоротовой кислоты в присутствии хлорида меди(II) на воздухе ([**1**] = 1·10⁻³ моль/л, ([CuCl₂] = 5·10⁻⁴ моль/л, *0* – исходный раствор, *1* – 0.5 часов, *2* – 4 часа, *3* – 6.5 часов, *4* – 18 часов, вода, 50 °С)

3.2.1 Факторы, влияющие на расходование лигандов

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) прочный комплекс, соединения **1–3** не расходуются.

Влияние концентрации хлорида 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 3.8) скорость окисления увеличивается, что связано со смещением равновесия в сторону образования комплексов между ионами меди (II) и **3**.


Рисунок 3.8 – Зависимость начальной скорости расходования **3** от концентрации иона меди(II) ([**3**]₀ = 1 · 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 увеличивается (Рисунок 3.9).



Рисунок 3.9 – Влияние содержания воды в смеси ДМСО/H₂O на расходование 2 (*1* – без H₂O, *2* – 90/10, *3* – 85/15, *4* – 80/20, *5* – 75/25, *6* – 70/30 масс., [**2**]₀=[CuCl₂]₀ = 5·10⁻⁴ моль/л, 90 °C)

Расходование **3** ускоряется при увеличении количества воды в ацетонитриле или диметилсульфоксиде. В абсолютированном этаноле **3** расходуется с незначительной скоростью, добавление воды (~ 5%) ускоряет процесс (Рисунок 3.10).



Рисунок 3.10 – Расходование **3** в абсолютированном этаноле (*1*) и в 95% этаноле (*2*) на воздухе ([**3**]₀=[CuCl₂]₀=1·10⁻⁴ моль/л, 20 °C)

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 присутствуют молекулы воды во внутренней координационной сфере комплексов.

Влияние кислорода. Для определения влияния кислорода на расходование лиганда проведены опыты в атмосфере инертного газа (продувка аргоном) и при постоянной продувке реакционной массы кислородом (Рисунок 3.11).



Рисунок 3.11 – Расходование **3** в присутствии трилона Б (*1*), при продувке реакционной смеси аргоном (*2*), воздухом (*3*), кислородом (*4*) ([**3**]₀=[CuCl₂]₀=1·10⁻⁴ моль/л, [трилон Б]₀=1.2·10⁻⁴ моль/л, *l*=1 см, вода, 20 °C)

При продувке реакционной массы аргоном расходование лиганда не происходит, некоторое уменьшение концентрации связано с содержанием примеси кислорода в аргоне, который использовался для продувки. При постоянной продувке реакционной массы кислородом наблюдается ускорение реакции.

Количество кислорода, расходующегося при окислении лигандов определено примере 5-аминооротовой кислоты c использованием на универсальной манометрической установки. Вычисленное значение количества поглощенного кислорода указывает на его эквимольное расходование в реакции с 5-аминооротовой кислотой (Рисунок 3.12).



Рисунок 3.12 – Кинетическая кривая расходования кислорода в реакции окисления 5-аминооротовой кислоты ([2]/[CuCl₂] = 1/1, n₀(2)=5·10⁻⁵ моль, 90 °С)

Влияние температуры. Изучена температурная зависимость скорости 5-аминооротовой 2,3-диметил-5-гидрокси-6расходования кислоты И аминопиримидин-4(3H)-она в присутствии ионов меди(II) в водных растворах. Кинетические кривые расходования соединения 3 в интервале температур 10-50 °С приведены на Рисунке 3.13. Повышение температуры увеличивает скорость расходования лиганда (Таблица 3.7).



Рисунок 3.13 – Кинетические кривые расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-4(*3H*)-она при различных температурах ([**3**]₀ = [CuCl₂]₀ = $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, вода, *I* – 10, *2* – 20, *3* – 30, *4* – 40, *5* – 50 °С)

Таблица 3.7 – Начальные скорости расходования 2,3-диметил-5-гидрокси-6аминопиримидин-4(*3H*)-она $W_0(3)$ ([**3**]₀ = [CuCl₂]₀ = 1 · 10⁻⁴ моль/л, вода)

t, °C	10	20	30	40	50
W ₀ , моль · л ⁻¹ · с ⁻¹	5.4·10 ⁻⁹	1.8.10-8	$4.3 \cdot 10^{-8}$	1.1.10-7	2.6.10-7

3.2.2 Идентификация продуктов окисления

Продукт окисления 5-аминооротовой кислоты – комплекс иона меди(II) с 5амино-5-гидрокси-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропиримидин-6-карбоновой кислотой был идентифицирован по данным ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии:

ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 150.71 (C₂); 150.66 (C₄); 85.50 (C₅); 150.62 (C₆); 169.73 (СОО⁻). ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 6.9 (t, J=50.6 Hz, 2H, NH₂); 11.0 (s, 1H, N³H).



В реакции окисления 2 молекулярным кислородом в присутствии ионов меди(II) наблюдали образование пероксида водорода (Рисунок 3.14).



Рисунок 3.14 – Изменение концентрации пероксида водорода при окислении **2** молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) ([**2**]=4·10⁻³ моль/л, [CuCl₂]= 2·10⁻³ 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 меди(II).

Продукт реакции окисления 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-она – 2,3-диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопиримидин-4-он идентифицирован по данным ЯМР-спектроскопии (Таблица 3.8). 2,3-Диметил-5,5дигидроксипиримидин-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 3.8 – Химические сдвиги (м.д.) в спектрах ЯМР **3**, 2,3-диметил-5,5,6тригидрокси-6-аминопиримидин-4-она и 2,3-диметил-5,5-дигидроксипиримидин-

	CH ₃ OH	CH_3 OH_3	CH ₃ OH
	CH_3 N NH ₂	CH_3 N NH_2	$CH_3 N O$
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
С Н ₃ –С ₂	22.06	22.87	15.39
<i>C</i> H ₃ –N ₃	30.22	25.5	26.55
CH_3-C_2	2.30	1.74	2.18
CH_3-N_3	3.35	2.90	2.98
NH_2	5.62	6.92	_
N_1	226		256
N ₃	162	125	146
NH_2	68	22	—

4,6-диона в ДМСО-d₆

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

3.3 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 хлорида 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, где молекулы воды входят в координационное окружение иона меди(II). Так как активация молекулярного кислорода происходит только фиксация и на комплексах меди(I), предполагаем, что В результате окислительновосстановительного процесса осуществляется внутрисферный перенос электрона от лиганда на ион меди(II) с образованием катион-радикала лиганда и иона меди(I). Природа лиганда И наличие молекул BO внутренней воды координационной сфере комплекса приводят к увеличению окислительновосстановительного меди(II) В образующемся потенциала иона шестикоординационном комплексе, что способствует протеканию окислительновосстановительной реакции:

$$[\mathrm{Cu}^{2+} \mathrm{L} \mathrm{H}_2\mathrm{O}] = [\mathrm{Cu}^+ \mathrm{L}^{\bigoplus} \mathrm{H}_2\mathrm{O}]$$

Известно, что фиксация молекулярного кислорода на ионе меди(I) и стадия переноса электрона с образованием супероксид-анион радикала протекает с высокой константой скорости ($k = 6.6 \cdot 10^8$ моль $\cdot n^{-1} \cdot c^{-1}$). 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.

$$\begin{bmatrix} \operatorname{Cu}^{+} \mathbf{L}^{\textcircled{\oplus}} \operatorname{H}_{2} \operatorname{O} \end{bmatrix} \xrightarrow{+\operatorname{O}_{2}} \begin{bmatrix} \operatorname{O}_{2} \operatorname{Cu}^{+} \mathbf{L}^{\textcircled{\oplus}} \operatorname{H}_{2} \operatorname{O} \end{bmatrix}$$
$$\begin{bmatrix} \operatorname{O}_{2} \operatorname{Cu}^{+} \mathbf{L}^{\textcircled{\oplus}} \operatorname{H}_{2} \operatorname{O} \end{bmatrix} \xrightarrow{} \begin{bmatrix} \operatorname{O}_{2}^{\textcircled{\oplus}} \operatorname{Cu}^{2+} \mathbf{L}^{\textcircled{\oplus}} \operatorname{H}_{2} \operatorname{O} \end{bmatrix}$$

Затем в результате внутрисферного взаимодействия молекулы воды с катион-радикалом лиганда образуется гидроксилированный радикал лиганда и HO₂ радикал.

$$[O_2^{\bigoplus} Cu^{2+} \mathbf{L}^{\bigoplus} H_2 O] \longrightarrow [HOO^{\bullet} Cu^{2+} \mathbf{L}^{\bullet} OH)]$$

Далее при взаимодействии с молекулой воды происходит образование продуктов реакции.

$$[\text{HOO}^{\bullet}\text{Cu}^{2+}\textbf{L}^{\bullet}\text{(OH)}] \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cu}^{2+} + \textbf{L}(\text{OH})_2$$

На примере окисления 5-аминооротовой кислоты в присутствии ионов меди(II) фиксацию и активацию молекулярного кислорода можно представить Схемой 3.3.

В шестикоординационном комплексе в результате окислительновосстановительной реакции лиганд отдает электрон иону меди(II) с образованием катион-радикала, а медь восстанавливается до одновалентной. Фиксация и 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 C⁵-центрированного радикала 5-амино-6-гидроксиоротовой кислоты и радикала HO₂⁻. В результате переноса электрона через ионы меди в комплексе и 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-2,3,4,5тетрагидропиримидин-6-карбоновой кислотой были идентифицированы как продукты реакции.



Схема 3.3

При окислении 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-она по вышеприведенным реакциям образующийся продукт гидроксилирования 2,3диметил-5,5,6-тригидрокси-6-аминопиримидин-4-он при выделении претерпевает деаминирование и дегидратацию (Схема 3.4)



В результате превращений образуются 2,3-диметил-5,5дигидроксипиримидин-4,6-диона и 2,3-диметилпиримидин-4,5,6-триона, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной диссертационной работы методами электронной, ИК, ЯМР спектоскопии 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(*3H*)-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(*3H*)-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 комплексообразовании 5состав при комплексов меди(II) гидроксиоротовой кислоты С ионами В водном растворе спектрофотометрическим методом мольных отношений равный Cu(II) : L = 1 : 2. Координация иона меди(II) с гидроксильной группой в пятом положении урацильного кольца и карбоксильной группой лиганда установлена методом ИКспектроскопии выделенного комплекса, октаэдрическую координационную сферу иона меди(II) дополняют 2 молекулы воды. Рассчитана константа комплексообразования равная 15.5 ± 3.1.

2. Установлено образование четырехкоординационных комплексов состава 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 BO внутреннюю координационную сферу. Рассчитана константа образования четырехкоординационных комплексов 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) равная 47.5 ± 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 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 четырехмежду И пятикоординационными комплексами равные 2.6 ± 0.2 и 2.8 ± 0.3 в растворе диметилсульфоксида и ацетонитрила, соответственно. Величина энергии Гиббса ΔG_{298} -43.5 кДж/моль (диметилсульфоксид) и -46.7 равная кДж/моль (ацетонитрил), свидетельствует о самопроизвольном протекании процесса образования пятикоординационных комплексов.

6. Установлены закономерности взаимодействия 5-гидроксиоротовой, 5аминооротовой кислот и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФК активные формы кислорода
- ДМСО (DMSO) диметилсульфоксид
- ИК спектроскопия оптическая спектроскопия в инфракрасной области
- КР спектроскопия спектроскопия комбинационного рассеяния
- РСА рентгеноструктурный анализ
- УФ ультрафиолетовый (свет, излучение)
- ЭДА связь электронодонорно-акцепторная связь
- ЭПР электронный парамагнитный резонанс
- ЭСП электронные спектры поглощения
- ЯМР ядерный магнитный резонанс
- HGH гистидин-глицин-гистидин (трипептид)
- H₃Or обозначение оротовой кислоты
- H₄L 5-аминооротовая кислота
- k константа скорости реакции
- Solv молекула растворителя в качестве лиганда в комплексе
- λ_{max} длина волны, при максимальной интенсивности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yin, H. A lead(II)-orotate coordination polymer with a new coordination mode: Synthesis, structure and luminescent property / H. Yin, S.-X. Liu // Inorganic Chemistry Communications. – 2009. – No. 12. – P. 187-190.

2. Shugar, D. Spectrophotometric studies op nucleic acid derivatives and related compounds as a function of pH: I. Pyrimidines / D. Shugar, J.J. Fox. // Biochimica et Biophysica Acta. – 1952. – No. 9. – P. 199-218.

3. Kaneti, J. J. Quantitative relationships between the electronic structure and biological activity of some analogues of orotic acid / J. J. Kaneti, E. Golovinski // Chemico-Biological Interactions. -1971. - V. 3. - No. 6. - P. 421-428.

4. Bach, I. Synthesis and Crystal Structure of Lithium Orotate(- I) Monohydrate and Magnesium Bis[orotate(- I)] Octahydrate / I. Bach, O. Kumberger, H. Schmidbaur // Chemischt Berichte. – 1990. – V. 123. – P. 2267-2271.

5. Synthesis, vibrational characterization and antioxidant activity of newly synthesized indium(III) complex / I. Kostova, V. Atanasova, L. Todorov [et al.] // Frontiers in Drug, Chemistry and Clinical Research. – 2018. – V. 1. – No. 2. – P. 1-7.

6. Synthesis and Characterization of a Series of Lanthanide Complexes Constructed from Orotic Acid / X. Li, Q. Shi, D. Sun [et al.] // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2004. – V. 2004. – P. 2747-2753.

7. Hydrothermal synthesis and structural characterization of a novel gadolinium(III) coordination polymer $[Gd(Hdtpc(OH)(H_2O)]_n / X.$ Li, R. Cao, D. Sun [et al.] // Inorganic Chemistry Communications. – 2002. – V. 5. – P. 589-591.

8. A novel bi-layered samarium complex with an unprecedented coordination mode of orotic acid $[Sm_2(H_3L)_2(ox)(H_2O)_2]n\cdot 2.5nH_2O$ (H_3L = orotic acid, ox = oxalate): Synthesis, crystal structure and physical properties / A.-Q. Wu, F.-K. Zheng, X. Liu [et al.] // Inorganic Chemistry Communications. – 2006. – V. 9. – P. 347-350.

Maistralis, G. Transition metal orotic acid complexes / G. Maistralis, A. Koutsodimou, N. Katsaros // Transition Metal Chemistry. – 2000. – V. 25. – No. 2. – P. 166-173.

10. Yeşilel, O. Z. The novel monomeric bis(orotate-*N*,*O*) supramolecular complex of manganese(II): Synthesis, spectrothermal properties and crystal structures of $(enH_2)[Mn(HOr)_2(H_2O)_2]\cdot 2.5H_2O / O. Z.$ Yeşilel, O. Büyükgüngör // Solid State Sciences. – 2007. – No. 9. – P. 485-490.

Using the crystal to engineer the molecule: cis-trans-isomer selection in anionic bis(orotate) complexes / L. R. Falvello, D. Ferrer, M. Piedrafita [et al.] // CrystEngComm. – 2007. – No. 9. – P. 852-855.

Hilal, R. Electronic structure of orotic acid III geometric feature and thermal properties of some transition metal orotic acid complexes / R. Hilal, Z.M. Zaky, S. A. K. Elroby // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Specroscopy. – 2006. – V. 63. – P. 740-748.

Yeşilel, O. Z. Novel cobalt(II), nickel(II) and copper(II) complexes of neutral orotic acid. Synthesis, spectroscopic and thermal studies / O.Z. Yeşilel, H. Ölmez // Transition Metal Chemistry. – 2005. – V. 30. – P. 992-997.

14. Polymeric copper(II)-orotato complexes, $[(C_5H_2N_2O_4)Cu(H_2O)_2]_n / T. T. B. Ha, A. M. Larsonneur-Galibert, P. Castan, J. Jaud / Journal of Chemical Crystallography. – 1999. – V. 29. – No. 5. – P. 565-569.$

15. Synthesis, Crystal Structure and Thermal Properties of Copper(II) Orotato Complex with 2,2'-Bipyridine / O. Z. Yeşilel, H. Ölmez, H.I. İçbudak, O. Büyükgüngör // Zeitschrift für Naturforschung. – 2005. – V. 60b. – P. 1138-1142.

16. Yeşilel, O. Z. Orotic acid complexes of Co(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) with imidazole: Syntheses, spectroscopic and thermal studies / O. Z. Yeşilel, H. Ölmez, H. I. İçbudak // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.– 2007. – V. 89. – No. 2. – P. 555-559.

17. *mer*-Diaquabis(1*H*-imidazole- κN^3)-(orotato- $\kappa^2 N^3$, O^4)nickel(II) / I. Uçar, A. Bulut, O. Z. Yeşilel [et al.] // Acta Crystallographica Section C: Strutural Chemistry. – 2004. – V. C60. – P. m563-m566.

18. Synthesis and spectrothermal studies of vitamin B13 complexes of cobalt(II) and nickel(II) with 4-methylimidazole: Crystal structure of [Ni(HOr)(H₂O)(4-

Meim)₃]₂·5H₂O / O. Z. Yeşilel, M. S. Soylu, H. Ölmez, O. Büyükgüngör // Polyhedron. – 2006. – V. 25. – P. 2985-2992.

19. The first bis(orotato–N,O) complex: Synthesis, crystal structure, spectroscopic and thermal characterization of $(chaH)_2[Cu(HOr-N,O)_2(cha)]\cdot 2H_2O$ (cha = cyclohexylamine and HOr = orotate(2-)) / O. Z. Yeşilel, H. Paşaoğlu, K. Akdağ, O. Büyükgüngör // Polyhedron. – 2007. – V. 26. – P. 2761-2766.

20. Yeşilel, O. Z. The first bis(orotato-*N*,*O*) cadmium complex with monodentate protonated ethylenediamine ligands: Synthesis, spectrothermal properties of a cadmium(II)-orotato complex with ethylenediamine – Crystal structure of *trans*- $[Cd(HOr)_2(enH)_2]\cdot 2H_2O$ and *cis*- $[Cd(H_2O)_2(phen)_2](H_2Or)_2\cdot 2H_2O$ / O. Z. Yeşilel, H. Ölmez, C. Arici // Polyhedron. – 2007. – V. 26. – P. 3669-3674.

Yeşilel, O. Z. Vitamin B13 Complexes of Nickel(II) and Copper(II) with Ethanolamine: Syntheses, Crystal Structures, Spectroscopic and Thermal Studies / O. Z. Yeşilel, E. Şahin // Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie. – 2007. – V. 633. – P. 1087-1093.

22. Власова, Н. Н. Разнолигандные комплексы меди(II) с анионами оротовой кислоты и аминокислот / Н. Н. Власова, Н. К. Давиденко // Координационная химия. – 1983. – Т. 9. – № 11. – С. 1470.

23. Кристаллическая и молекулярная структура разнолигандного комплекса меди(II) с глицинатом и оротатом / Т. С. Ходашова, М. А. Порай-Кошиц, Н. К Давиденко, Н.Н. Власова // Координационная химия. – 1984. – Т. 10. – № 2. – С. 262-268.

24. Власова, Н. Н. Исследование разнолигандных комплексов цинка(II) с анионами оротовой кислоты и аминокислот / Н.Н. Власова, Н.К. Давиденко // Журнал неорганической химии. – 1982. – Т. 27. – № 11. – С. 2823-2827.

25. Власова, Н. Н. Разнолигандные комплексы магния(II) и марганца(II) с анионами оротовой кислоты и аминокислот / Н.Н. Власова, Н.К. Давиденко // Журнал неорганической химии. – 1985. – Т. 30. – № 7. – С. 1738-1744.

26. The first dinuclear orotate complex: Syntheses, spectral, thermal and structural characterization of supramolecular orotate complexes of nickel(II) and copper(II) with 2-hydroxyethylpyridine / O. Z. Yeşilel, A. Mutlu, C. Öğretir, O. Büyükgüngör // Journal of Molecular Structure. – 2008. – V. 889. – P. 415-421.

27. A novel Sm–Co polymeric complex formed via metal-mediated oxidation– hydrolysis of orotic acid in a hydrothermal reaction / X. Li, R. Cao, D. Sun, [et al.] // Inorganic Chemistry Communications. – 2003. - V. 6. - P. 815-818.

Novel Lanthanide–Transition Metal Complex Constructed by Orotic Acid / D.
 Sun, R. Cao, Y. Liang, M. Hong//Chemistry Letters. – 2001. – P. 878-879.

29. New Lanthanum (III) Complex – Synthesis, Characterization, and Cytotoxic Activity / I. Kostova, V.K. Rastogi, W. Kiefer, A. Kostovski // Arch Pharm Chemistry in Life Sciences. – 2006. – V. 339. – P 598-607.

30. Kostova, I. New samarium(III) complex of 5-aminoorotic acid with antioxidant activity / I. Kostova, M. Valcheva-Traykova // Applied Organometalic Chemistry. – 2015. – V. 29. – P. 815-824.

31. Kostova, I. Theoretical and spectroscopic studies of lanthanum (III) complex of
5-aminoorotic acid / I. Kostova, N. Peica, W. Kiefer // Chemical Physics. – 2006. –V.
327. – P. 494-505.

32. Kostova, I. Vibrational characterization and prooxidant activity of newly synthesized dysprosium(III) complex / I. Kostova, M. Valcheva-Traykova, S. Balkansky // Journal of Iranian Chemical Society. – 2016. – V. 13. – P. 891-902.

33. Kostova, I. Theoretical and spectroscopic studies of 5-aminoorotic acid and its new lanthanide(III) complexes / I. Kostova, N. Peica, W. Kiefer // Journal of Raman Spectroscopy. – 2007. – V. 38. – P. 205-216.

34. Kostova, I. Theoretical and spectroscopic studies of new lanthanum(III)complex of orotic acid / I. Kostova, N. Peica, W. Kiefer // Vibrational Spectroscopy. – 2007. V. 44. – P. 209-219.

35. Kostova, I. Synthesis, characterization, and antioxidant activity of a new Gd(III) complex / I. Kostova, M. Valcheva-Traykova // Journal of Coordination Chemistry. – 2015. – V. 68 – P. 4082-4101.

36. Lanthanide(III) complexes are more active inhibitors of the Fenton reaction than pure ligands / J. Martin, P. Mladěnka, L. Saso, I. Kostova // Redox Report. – 2016. – V.
21. – No. 2. – P. 1-6.

37. New metal-binding modes for 5-aminoorotic acid: preparation, characterization and crystal structures of zinc(II) complexes / N. Lalioti, C. P. Raptopoulou, A. Terzis [et al.] // Journal of Chemical Society, Dalton Transactions. – 1998. – P. 1327-1333.

38. 5-Aminoorotic acid, a versatile ligand with the ability to exhibit differing coordination and hydrogen-bonding modes: synthesis and crystal structures of platinum(II) complexes / A. D. Burrows, D. M. P. Mingos, A. J. P. White, D. J. Williams // Journal of Chemical Society, Dalton Transactions. – 1996. – P. 3805-3812.

39. The first metal complex of 5-hydroxyorotic acid: dimethylammonium bis(N, N-dimethylformamide) bis(5-hydroxyorotato(-2))gallate(III) / G. S. Papaefstathiou, S. Manessi, C. P. Raptopoulou [et al.] // Inorganic Chemistry Communications. – 2004. – V. 7. – P. 69-72.

40. Platinum and Palladium Complexes of 3-Methyl Orotic Acid: Palladium Complexes Activity A Route Toward with Good Antitumor / P. Castan, E. Colacio-Rodriguez, A. L. Beauchamp [et al.] // Journal of Inorganic Biochemistry. – 1990. –V. 38. – P. 225-239.

41. Effect of Pr(III) nitrate and Pr(III) complex on the accumulation of free radicals in rat blood serum / C. Costanzo, L. T. Todorov, M. Valcheva-Traykova, I. Kostova // Bulgarian Chemical Communications. – 2018. – V. 50. – P. 201-206.

42. Effect of 5-aminoorotic acid and its gallium (III) complex on the antioxidant activity of rat blood serum / L. T. Todorov, M. L. Valcheva-Traykova, V. Atanasova, I.
P. Kostova // Bulgarian Chemical Communications. - 2019. - V. 51. - P. 200-203.

43. Окисление 5-гидрокси-6-метилурацила молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водных растворах / Т. Р. Нугуманов, А. В. Антипин, С. А. Грабовский [и др.] // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81. – № 7. – С. 43-44.

44. Гомогенное окисление 5-гидрокси-6-метилурацила молекулярным кислородом в водных растворах / Т. Р. Нугуманов, С. П. Иванов, А. А. Насыров, [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2007. – Т. 14. – № 1. – С. 48-50.

45. Oxidation of 5-hydroxy-6-methyluracil to 5,5,6-trihydroxy-6-methylpyrimidine2,4-dione with molecular oxygen / T. R. Nugumanov, S. P. Ivanov, Z. A. Starikova, Y. I. Murinov // Mendeleev Communications. – 2008. – V. 18. – P. 223-224.

46. Окисление 5-амноурацила молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водном растворе / Ю. И. Муринов, В. Ю. Мишинкин, О. В. Акчурина [и др] // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – № 8. – С. 1252-1259.

47. Al-Arab, M. M. Possible model reaction for some amine oxidases. Kinetics and mechanism of the copper (II)-catalyzed autooxidation of some diaminouracils / M. M. Al-Arab, G. Hamilton // Journal of the American Chemical Society. -1986. - V. 108. - No. 19. - P. 5972-5978.

48. Magnus, K. A. Recent structural work on the oxygen transport protein hemocyanin / K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter // Chemical Reviews. – 1994.
– V. 94. – P. 727-735.

49. Solomon, E. I. Electronic structures of active sites in copper proteins: contributions to reactivity / E. I. Solomon, M. J. Baldwin, M. D. Lowery // Chemical Reviews. – 1992. – V. 92. – P. 521-542.

50. Substrate analog binding to the coupled binuclear copper active site in tyrosinase / D. E. Wilcox, A. G. Porras, Y. T. Hwang [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1985. – V. 107. – No. 13. – P. 4015-4027.

51. Stewart, L. C. Dopamine beta-hydroxylase of adrenal chromaffin granules: structure and function / L. C. Stewart, J. P. Klinman // Annual Review of Biochemistry. – 1988. – V. 57. – P. 551.

Solomon, E. I. Multicopper Oxidases and Oxygenases / E. I. Solomon, U. M.
 Sundaram, T. E. Machonkin // Chemical Reviews. – 1996. – V. 96. – P. 2563-2605.

53. Klinman, J. P. Mechanisms Whereby Mononuclear Copper Proteins Functionalize Organic Substrates / J. P. Klinman // Chemical Reviews. – 1996. – V. 96.
– P. 2541-2561. 54. Bento, I. Reduction of dioxygen by enzymes containing copper / I. Bento, M. Carrondo, P. Lindley // Journal of Biological Inorganic Chemistry. – 2006. – V. 11. – P. 539-547.

55. Culpepper, M. A. Architecture and active site of particulate methane monooxygenase / M. A. Culpepper, A. C. Rosenzweig // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. – 2012. – V. 47. – P. 483-492.

56. Rosenzweig, A. C. Structural insights into dioxygen-activating copper enzymes
/A. C. Rosenzweig, M. H. Sazinsky // Current Opinion in Structural Biology. – 2006. –
V. 16. – No. 6. – P. 729-735.

57. Козлова, Н. Б. Активация кислорода металлоферментами и их моделями / Н.
Б. Козлова, Ю. И. Скурлатов // Успехи химии – 1989. – Т. 58, № 2. – С. 234-249.

58. Oxygen binding and activation by the complexes of PY2- and TPA-appended diphenylglycoluril receptors with copper and other metals / V. S. I. Sprakel, M. C. Feiters, W. Meyer-Klaucke [et al.] // Dalton Transactions. – 2005. – No. 21. – P. 3522-3534.

59. Becker, M. Reversible Binding of Dioxygen by a Copper(I) Complex with Tris(2-dimethylaminoethyl)amine (Me₆tren) as a Ligand / M. Becker, F. W. Heinemann, S. Schindler // Chemistry – A European Journal. – 1999. – V. 5. – No. 11. – P. 3124-3129.

60. The Rate of O₂ and CO Binding to a Copper Complex, Determined by a "Flashand-Trap" Technique, Exceeds that for Hemes / H. C. Fry, D. V. Scaltrito, K. D. Karlin, G. J. Meyer // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – V. 125. – No. 39. – P. 11866-11871.

61. Momenteau, M. Synthetic Heme-Dioxygen Complexes / M. Momenteau, C. A. Reed // Chemical Reviews. – 1994. – V. 94 – No. 3. – P. 659-698.

62. Excitation Wavelength Dependent O₂ Release from Copper(II)–Superoxide Compounds: Laser Flash-Photolysis Experiments and Theoretical Studies / C. Saracini, D. G. Liakos, J. E. Zapata Rivera [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – V. 136. – No. 4. – P. 1260-1263.

63. Thiosemicarbazone complexes and their proligands upon UVA irradiation: An EPR and spectrophotometric steady-state study / M. Hricovíni, M. Mazúr, A. Sîrbu [et al.] // Molecules. – 2018. – V. 23. – P. 721.

64. Mirica, L. M. Structure and Spectroscopy of Copper-Dioxygen Complexes / L.
M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack // Chemical Reviews. – 2004. – V. 104. – No. 2. – P. 1013-1045.

65. Copper(I)-phenolate complexes as models of the reduced active site of galactose oxidase: synthesis, characterization, and O₂ reactivity / B. A. Jazdzewski, A. M. Reynolds, P. L. Holland [et al.]// Journal of Biological Inorganic Chemistry. – 2003. – V. 8. – No. 4. – P. 381-393.

66. How useful are vibrational frequencies of isotopomeric O_2 fragments for assessing local symmetry? Some simple systems and the vexing case of a galactose oxidase model / C. R. Kinsinger, B. F. Gherman, L. Gagliardi, C. J. Cramer // Journal of Biological Inorganic Chemistry. – 2005. –V. 10. – No. 7. – P. 778-789.

67. Monomeric Side-On Superoxocopper(II) Complex: Cu(O₂)(HB(3-tBu-5-iPrpz)₃) / K. Fujisawa, M. Tanaka, Y. Moro-oka, N. Kitajima // Journal of the American Chemical Society. – 1994. – V. 116. – No. 26. – P. 12079-12080.

68. β-Diketiminate Ligand Backbone Structural Effects on Cu(I)/O₂_Reactivity: Unique Copper–Superoxo and Bis(μ -oxo) Complexes / D. J. E. Spencer, N. W. Aboelella, A. M. Reynolds [et al.]// Journal of the American Chemical Society. – 2002. – V. 124. – No. 10. – P. 2108-2109.

69. Characterization of a 1:1 Cu-O₂ Adduct Supported by an Anilido Imine Ligand /
A. M. Reynolds, B. F. Gherman, C. J. Cramer, W. B. Tolman // Inorganic Chemistry. –
2005. – V. 44. – No. 20. – P. 6989-6997.

70. Crystallographic Characterization of a Synthetic 1:1 End-On Copper Dioxygen Adduct Complex / C. Würtele, E. Gaoutchenova, K. Harms [et al.] //Angewante Chemie International Edition. –2006. – V. 45. – No. 23. – P. 3867-3869.

71. Reactivity of a stable copper-dioxygen complex / D. A. Iovan, A. T. Wrobel, A.
A. McClelland [et al.] // Chemical Communications. - 2017. - V. 53. - P. 10306-10309.

72. Reversible Dioxygen Binding and Phenol Oxygenation in a Tyrosinase Model System
/ L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monzani [et al.] // Chemistry – A European Journal. –
2000. – V. 6. – No. 18. – P. 519-522.

73. Reversible Dioxygen Binding and Aromatic Hydroxylation in O₂-Reactions with Substituted Xylyl Dinuclear Copper(I) Complexes: Syntheses and Low-Temperature Kinetic/Thermodynamic and Spectroscopic Investigations of a Copper Monooxygenase Model System / K. D.Karlin, M. S. Nasir, B. I. Cohen [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1994. – V. 116. – P. 1324-1336.

74. Investigation of the Reactive Oxygen Intermediate in an Arene Hydroxylation Reaction Performed by Xylyl-Bridged Binuclear Copper Complexes / E. Pidcock, H. V. Obias, C. X. Zhang [et al.] // Journal of the American Chemical Society – 1998. – V. 120. – P. 7841-7847.

75. Copper Complexes of "Superpodal" Amine Ligands and Reactivity Studies towards Dioxygen / A. Jozwiuk, E. A. Ünal, S. Leopold [et al.] // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2012. – No. 18. – P. 3000-3013.

76. Copper–Peptide Complex Structure and Reactivity When Found in Conserved His-Xaa-His Sequences / G. Y. Park, J. Y. Lee, R. A. Himes [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – V. 136. – P. 12532-12535.

77. Synthesis and X-ray Absorption Spectroscopy Structural Studies of Cu(I) Complexes of HistidylHistidine Peptides: The Predominance of Linear 2-Coordinate Geometry / R. A. Himes, G. Y. Park, A. N. Barry [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2007. – V. 129. – P. 5352-5353.

78. Structural Studies of Copper(I) Complexes of Amyloid-β Peptide Fragments: Formation of Two-Coordinate Bis(histidine) Complexes / R. A. Himes, G. Y. Park, G. S. Siluvai [et al.] // Angewante Chemie International Edition. – 2008. – V. 47. – P. 9084-9087.

79. Irreversible Reduction of Dioxygen by Simple Peralkylated Diamine–Copper(I) Complexes: Characterization and Thermal Stability of a $[Cu_2(\mu-O)_2]^{2+}$ Core / V. Mahadevan, Z. Hou, A. P. Cole [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1997. – V. 119. – No. 49. – P. 11996-11997. 80. Mahapatra, S. Mechanistic Study of the Oxidative N-Dealkylation Reactions of Bis(μ -oxo)dicopper Complexes / S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman // Journal of the American Chemical Society. – 1996. – V. 118. – No. 46. – P. 11575-11586.

81. Mechanistic Studies of Aliphatic Ligand Hydroxylation of a Copper Complex by Dioxygen: A Model Reaction for Copper Monooxygenases / S. Itoh, H. Nakao, L. M. Berreau [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1998. – V. 120. – No. 12. – P. 2890-2899.

82. Holland, P. L. Is the Bis(μ-oxo)dicopper Core Capable of Hydroxylating an Arene? /
P. L. Holland, K. R. Rodgers, W. B. Tolman // Angewante Chemie International Edition in English. – 1999. –V. 38. – No. 8. – P. 1139-1142.

 Unsymmetrical dicopper complexes. Direct observation of reversible oxygen binding in a copper monooxygenase model system / M. S. Nasir, K. D. Karlin, D. McGowty, J. Zubieta // Journal of the American Chemical Society. – 1991. – V. 113. – No. 2. – P. 698-700.

84. Peroxo-, Oxo-, and Hydroxo-Bridged Dicopper Complexes: Observation of Exogenous Hydrocarbon Substrate Oxidation / H. V. Obias, Y. Lin, N. N. Murthy [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1998. – V. 120. – No. 49. – P. 12960-12961.

85. Tuning Copper–Dioxygen Reactivity and Exogenous Substrate Oxidations via Alterations in Ligand Electronics / C. X. Zhang, H.-C. Liang, E.-i. Kim [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – V. 125. – No. 3. – P. 634-635.

Substrate Oxidation by Copper–Dioxygen Adducts: Mechanistic Considerations / J.
 Shearer, C. X. Zhang, L. N. Zakharov [et al.] // Journal of the American Chemical Society.
 2005. – V. 127. – No. 15. – P. 5469-5483.

87. μ - η^2 : η^2 -Peroxodicopper(II) Complex with a Secondary Diamine Ligand: A Functional Model of Tyrosinase / L. M. Mirica, D. J. Rudd, M. A. Vance [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – V. 128. – No. 8 – P. 2654-2665.

88. Exogenous Substrate Reactivity with a $[Cu(III)_2O_2]^{2+}$ Core: Structural Implications / V. Mahadevan, J. L. DuBois, B. Hedman [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1999. – V. 121. – No. 23 – P. 5583-5584.

89. Activation of O_2 by a binuclear copper(I) compound. Hydroxylation of a new Xylylbinucleating ligand to produce a phenoxy-bridged binuclear copper(II) complex; X-ray crystal structure of $[Cu_2{OC_6H_3[CH_2N(CH_2CH_2py)_2]_2-2,6}(OMe)]$ (py=2-pyridyl) / K.D. Karlin, P.L. Dahlstrom, S.N. Cozzette [et al.] // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1981. – No. 17. – P. 881-882.

90. Copper reduction and dioxygen activation in Cu–amyloid beta peptide complexes: insight from molecular modelling / F. Arrigoni, T. Prosdocimi, L. Mollica [et al.] // Metallomics. – 2018. – V. 10. – P. 1618-1630.

91. Alkali – nucleobase interactions: involvement of 1-methyluracil and 1-methylthymine in Na⁺ binding / B. Fischer, H. Preut, B. Lippert [et al.] // Polyhedron – 1990. – V. 9. – P. 2199-2204.

92. Singh, U.P. Characterization of metal chelation with a mutagenic agent, 5-bromouracil
/ U. P. Singh, R. Ghose, A. K. Ghose // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1990. –
V. 63. – P. 1226-1229.

93. Singh, U.P. Complexes of some trase metal ions with 5-fluorouracil / U. P. Singh, R.
Ghose, A. K. Ghose // Inorganica Chimica Acta. – 1987. – V. 136. – P. 21-24.

94. Synthesis, characterization, and antitumor activity of 5-iodouracil complexes / U. P. Singh, B. N. Singh [et al.]// Journal of Inorganic Biochemistry. – 1991. – V. 44. – P. 277-282.
95. Aoki , K. Structure of (1-methyluracilato)silver(I), [Ag(C₅H₅N₂O₂)] / K. Aoki, W. Saenger // Acta Crystallographica Section C. – 1984. – V. C40. – P. 775-778.

96. Lumme, P. The structure of diamminediaquabis(uracilato)nickel(II) / P. Lumme, I. Mutikainen // Acta Crystallographica Section B. – 1980. – V. B36. – P. 2251-2254.

97. Lumme, P. The structure of triaquabis(uracilato)cadmium(II) / P. Lumme, I. Mutikainen // Acta Crystallographica Section B. – 1980. – V. B36. – P. 2237-2240.

98. Influence of noncovalent interactions on uracil tautomer selection: coordination of both N1 and N3 uracilate to the same metal in the solid state / I. Escorihuela, L. R. Falvello, M. Tomas, E. P. Urriolabeitia // Crystal growth and design. -2004. -V. 4. -P. 655-657.

99. Goodgame, M. Metal-oxygen binding by uracil:metal complexes of 1,3-dimethyluracil
/ M. Goodgame, K. W. Johns // Inorganica Chimica Acta. – 1978. – V. 30. – P. L335-L337.

100. Ghosh, P. Interaction of divalent metal ions with uracil III. Complexes of Mn(II), Fe(I), Co(II), Ni(II) and Cu(II) with uracil acting as bidentate ligand / P. Ghosh, T. K. Mukhopadhyay, A. R. Sarkar // Transition Metal Chemistry. – 1984. – V. 9. – P.46-48.

101. Изучение комплексообразования 5-аминоурацила с хлоридом меди (II) в водных растворах / О. В. Закирьянова, В. Ю. Мишинкин, С. П. Иванов [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 361.

102. Образование редкой таутомерной формы 5-гидрокси-6-метилурацила при комплексообразовании с хлоридом меди(II) и марганца(II) в щелочной среде / Т. Р. Нугуманов, С. П. Иванов, Р. А. Хисамутдинов, Ю. И. Муринов // Координационная химия. – 2005. – Т. 31. – № 9. – С. 719-720.

103. Experimental And Quantum-Chemical Syudy Of The Mechanism Of Oxidation Of 5-Hydroxy-6-Methyl-Uracil By Molecular Oxygen The Presence Of Copper(II) Ions / Y. I.
Murinov, T. R. Nugumanov, S. P. Ivanov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. –
2009. – V. 45. – No. 4. – P. 461-467.

104. Synthesis and cardiotonic activity of pyrimido[5,4-b][1,4]oxazinones and 1,4-dioxino[2,3-d]pyrimidines / P. Mátyus, N. Makk, A. Tegdes [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1990. – V. 27. – No. 2. – P. 151-155.

105. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // Physical Review B. – 1988. – V. 37. – P. 785-789.

106. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.
D. Becke // The Journal of Chemistry Physics. – 1993. – V. 99. – P. 5648-5652.

107. Mitin, A.V. An improved 6-31G* basis set for first-row transition metals /A.V. Mitin,
J. Baker, P. Pulay // The Journal of Chemistry Physics. – 2003. – V. 118. – P. 7775-7782.

108. Jensen, F. Introduction in Computational Chemistry / F. Jensen. – New York: J. Wiley
& Sons, 2006. – 620 p.

109. Muzomwe, M. Theoretical DFT(B3LYP)/6-31+G(d) study on the prediction of the preferred interaction site of 3-methyl-4-pyrimidone with different proton donors / M. Muzomwe, G. Maes, O. E. Kasende // National Sciences. -2012. -V. 4. -P. 286-297.

110. Schlegel, H. B. Optimization of equilibrium geometries and transition structures / H. B. Schlegel // Journal of Compytational Chemistry. – 1982. – V. 3. – P. 214-218.

111. Development and assessment of new exchange-correlation functional / F. A.
Hamprecht, A. J. Cohen, D. J. Tozer, N. C. Handy // The Journal of Chemistry Physics. –
1998. – V. 109. – P. 6264-6271.

112. Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences / K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen [et al.] // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2007. – V. 47. – P. 1045-1052.

113. Jensen, F. Basis Set Convergence of Nuclear Magnetic Shielding Constants Calculated by Density Functional Methods / F. Jensen // Journal of Chemical Theory and Computation. – 2008. – V. 4. – P. 719-727.

114. A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors /
J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, G. W. Trucks, T. A. Keith // The Journal of Chemistry Physics. – 1996. – V. 104. – P. 5497-5509.

115. Gottlieb, H. E. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities / H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman // The Journal of Organic Chemistry. – 1997. – V. 62. – P. 7512-7515.

116. Lodewyk, M. W. Computational Prediction of ¹H and ¹³C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry / M. W. Lodewyk, M. R. Siebert, D. J. Tantillo // Chemical Reviews. – 2012. – V. 112. – P. 1839-1862.

117. Frisch, M. J. GAUSSIAN 09 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J.

Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox. – Wallingford CT. Gaussian Inc. 2011.

118. Effect of the 6-Methyl Group on Peroxyl Radical Trapping by 5-Hydroxy- and 5-Amino- Derivatives of 1,3-Dimethyluracil / S. A. Grabovskiy, A. V. Antipin, Y. S. Grabovskaiya [et al.] // Letters in Organic Chemistry. – 2017. – V. 14. – No. 1. – P. 24-32.

119. Хайруллин, Р.М. Защитные реакции пшеницы при инфицировании грибными патогенами. 1. Взаимодействие анионных пероксидаз пшеницы с хитином, хитозаном и телиоспорами Tilletia caries / Р. М. Хайруллин, З. Р. Юсупова, И. В. Максимов // Физиология растений. – 2000. – Т. 47. – № 1. – С.108-113.

120. Lever, A. B. P. Inorganic Electronic Spectroscopy / A. B. P. Lever. – Amsterdam: Elsevier, 1997. – 863 p.

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

122. Протонирование 5-аминоурацила, 5-амино-1,3,6,-триметилурацила и 6аминоурацила в водных растворах / О. В. Акчурина, В. Ю. Мишинкин, С. А. Грабовский [и др.] // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86. – № 10. – С. 1691-1696.

123. Комплексообразование 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II) растворе ДМСО / В. Ю. Мишинкин, С. А. Грабовский, Н. Н. Кабальнова, Ю. И. Муринов // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85. – № 7. – С. 1166-1171.

124. Комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-она с ионами меди(II) в неводных растворах / В. Ю. Мишинкин, С. А. Грабовский, Н. Н. Кабальнова, Ю. И. Муринов // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – № 10. – С. 1560-1565.

125. A new pentacoordinate polymeric copper(II) complex with 2-amino-2-methyl-1,3propandiol: Structural investigations using XRD and DFT / G. Abbas, M. Mir, A. Hassan [и др.] // Журнал структурной химии. – 2015. – Т. 56. – № 1. – С. 99-108.

126. Stereochemistry of metal tetramethylcyclam complexes directed by an unexpected anion effect / J. S. Derrick, Y. Kim, H. Tak [et al.] // Dalton Transactions. – 2017. – V. 46. – P. 13166-13170.

127. Synthesis and characterisation of cobalt, nickel and copper complexes with tripodal 4N ligands as novel catalysts for the homogeneous partial oxidation of alkanes / E. Tordin, M. List, U. Monkowius [et al.] // Inorganica Chimica Acta. -2013. -V. 402. -P. 90-96.

128. Olshin, P.K. The electronic spectra and the structures of the individual copper(II) chloride and bromide complexes in acetonitrile according to steady-state absorption spectroscopy and DFT/TD-DFT calculations / P. K. Olshin, O. S. Myasnikova, M. V. Kashina [et al.]// Chemical Physics. -2018 - V.503 - P.14-19.

129. Spectrophotometric Study of Copper(II) Chloride Complexes in Propylene Carbonate and in Dimethyl Sulfoxide / M. Elleb, J. Meulemeestre, M.-J. Schwing-Weill, F. Vierling // Inorganic Chemistry. – 1982. – V. 21. – P. 1477-1483.

130. Гидроксилирование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-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 // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – № 3. – С. 372-376.

131. Окисление 5-аминоурацила молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) в водном растворе / Ю. И. Муринов, В. Ю. Мишинкин, О. В. Акчурина [и др.]
// Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – № 8. – С 1252-1259.

132. Активация молекулярного кислорода на комплексах меди(II) с 2,3-диметил-5гидрокси-6-аминопиримидин-4(*3H*)-оном // В.Ю. Мишинкин, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов // Известия УНЦ РАН. – 2019. – № 4. – С. 107-110.

 Активация молекулярного кислорода на комплексах меди(II) с 5-гидрокси- и 5аминооротовой кислотами / В. Ю. Мишинкин, С. А. Грабовский, Н. Н. Кабальнова, Ю. И. Муринов // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – № 7. – С. 1149-1153.