

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

Пышкин Алексей Алексеевич

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СОЛЕЙ МЕДИ(II) С СОЕДИНЕНИЯМИ,
СОДЕРЖАЩИМИ УРАЦИЛЬНЫЙ И 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТЫ**

Направление 04.06.01 – Химические науки

Специальность 02.00.04 Физическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа – 2024

Работа выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

Иванов Сергей Петрович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией физико-химических методов анализа Уфимского Института химии - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Рецензенты:

Хайрулина Вероника Радиевна

доктор химических наук, доцент, профессор кафедры физической химии и химической экологии Института химии и защиты в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»

Овчинников Михаил Юрьевич

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химической физики Уфимского Института химии - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 1,2,3-Триазольный цикл обладает высокой химической стабильностью (инертен к окислению, восстановлению и гидролизу), ароматичностью, высоким дипольным моментом и проявляет акцепторные свойства при образовании водородных связей. В то же время ядро урацила может быть, как донором, так и акцептором при образовании водородных связей и участвовать в межмолекулярных взаимодействиях. Ковалентное связывание циклов урацила и 1,2,3-триазола в общую структуру, является очень многообещающим с точки зрения создания новых мотивов, несущих азотистое основание, которые в дальнейшем могут быть использованы для самосборки супрамолекулярных систем и как новые комплексообразующие агенты.

Степень разработанности темы исследования.

Производные урацила и 1,2,3-триазола являются перспективными соединениями как с точки зрения их биологической активности, так и химических свойств.

Ранее было показано, что некоторые производные урацила окисляются по двойной связи пиримидинового кольца молекулярным кислородом в присутствии солей меди(II) при мягких условиях в водных растворах.

Показано, что на возможность окисления производных урацила влияет как природа заместителя при двойной связи пиримидинового кольца, так и природа металла, участвующего в реакции.

Несмотря на многочисленные работы, механизм реакции окисления двойной связи пиримидинового кольца производных урацила молекулярным кислородом в присутствии солей меди(II) в водных растворах не установлен.

В связи с этим, представляется актуальным исследование взаимодействия производных урацила и 1,2,3-триазола, ковалентно связанных в одну структуру, с солями меди в органических растворителях.

Целью диссертационной работы является изучение механизма окисления 1,2,3-триазольного фрагмента 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила (ТМУ) в присутствии солей меди(II) в органических растворителях. В соответствии с поставленной целью решались следующие **задачи**:

1. Выделение интермедиатов реакции окисления ТМУ в присутствии солей меди(II) в органических растворителях. Установление их состава экспериментальными методами.
2. Установление реакционных центров комплексообразования молекулы ТМУ с ионами меди в воде и органических растворителях.
3. Доказательство структуры выделенных интермедиатов реакции экспериментальными и вычислительными методами.
4. Изучение влияния различных факторов на механизм окисления 1,2,3-триазольного фрагмента в присутствии солей меди(II).

Научная новизна. Впервые доказана структура 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила методами рентгеноструктурного анализа и ИК спектроскопии. Показано, что при взаимодействии 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди(II) в мольном соотношении 1:1 в ацетоне происходит окисление двойной связи C=C 1,2,3-триазольного кольца ТМУ с образованием 5-(1,2,3-триазол-1-пентил-4-гидрокси-4-метил-5-оксо-4-ил)-6-метилурацила (ТМУ-О). Выделен продукт взаимодействия ТМУ с хлоридом меди(II) в ацетоне, являющийся комплексом состава ТМУ:CuCl₂=1:1. Теоретически предсказаны вероятные участки

связывания ТМУ с ионами меди(II): двойная связь C(4')=C(5') и атом N(2') триазольного цикла, а также двойная связь C(5)=C(6) урацильного кольца. Предположена структура комплексного соединения, в которой координация ионов меди(II) с молекулой ТМУ происходит по двойным связям триазольного кольца. Методом ЯМР спектроскопии показано, что выделенный комплекс является интермедиатом реакции окисления ТМУ в ТМУ-О.

Теоретическая и практическая значимость. Предложена схема окисления 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила в присутствии хлорида меди(II) в органических (ацетон, ДМСО) растворителях по двойной C–C связи 1,2,3-триазольного кольца.

Основные положения, выносимые на защиту:

Доказательство структуры 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила.

Структура комплекса 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди(II) состава ТМУ:CuCl₂=1:1.

Схема окисления 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила в присутствии хлорида меди(II) в органических (ацетон, ДМСО) растворителях по двойной C–C связи 1,2,3-триазольного кольца.

Достоверность 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 комплексообразования и окислительных процессов производных 1,2,3-триазола и урацила.

Апробация работы. Материалы научно-квалификационной работы доложены и обсуждены на XIV Международной научной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Иваново, 2021), на II и III Всероссийских молодежных конференциях «Вершины науки - покорять молодым». (Уфа, 2021 и 2023), на VII Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологических активных соединений» (Уфа, 2023).

Методология и методы исследования. В качестве основного метода исследования структур соединений были использованы методы ЯМР-, ИК-, спектроскопий, РСА, а также элементного микроанализа. Для более точного отнесения результатов анализов, а также оценки реакционной способности молекул, были использованы методы квантовой химии. Все квантово-химические расчёты производились на уровне теории DFT с использованием программного пакета Gaussian09 Revision C. Используемый метод расчёта: M06/def2-tzvp. Для оценки реакционной способности молекулы ТМУ использованы методы анализа волновой функции: анализ матриц ESP и анализ вкладов в ВЗМО. Для оценки прочности связей были использованы методы AIM и Fuzzy.

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

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, тезисы 8 докладов на Всероссийских Международных конференциях.

* Анализы методами ЯМР и электронной спектроскопии, ВЭЖХ, квантово-химические расчеты выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

Структура и объем научно-квалификационной работы. Научно-квалификационная работа изложена на 90 страницах машинописного текста, содержит 28 рисунков, 12 таблиц. Состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка литературы (107 наименований).

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ УфИХ УФИЦ РАН «Установление структуры, состава и физико-химических характеристик органических, биоорганических, полимерных молекул и их комплексов с ионами металлов и фармаконами методами хроматографии, масс-спектрометрии, ИК, УФ, ЭПР, ЯМР-спектроскопии и вычислительной химии» (рег. номер АААА-А20-120012090029-0 и 123011300044-5).

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность Иванову Сергею Петровичу и Хамитову Эдуарду Маратовичу за формирование научных и исследовательских взглядов, наставление в научных изысканиях и моральную поддержку.

1 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дана общая характеристика работы, обоснована актуальность диссертационного исследования, поставлена цель, определены задачи исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава (литературный обзор) посвящена обзору разработок и исследованию биологической активности новых производных урацила, производных 1,2,3-триазола, их комплексных соединений с металлами.

Во второй главе представлены: объекты исследования, методика получения комплекса, используемые методы структурных исследований, методы расчетов и анализа волновой функции,

В третьей главе представлены результаты выполненного исследования. В разделе 3.1 представлены результаты структурных исследований ТМУ. В разделе 3.2 представлены результаты исследования структуры ТМУ-О. В разделах 3.3 и 3.5 представлены результаты исследования полученного интермедиата реакции окисления ТМУ. В разделе 3.4 представлены результаты исследования реакционной способности ТМУ. В разделе 3.6 предложена схема окисления молекулы ТМУ.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Структура 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила

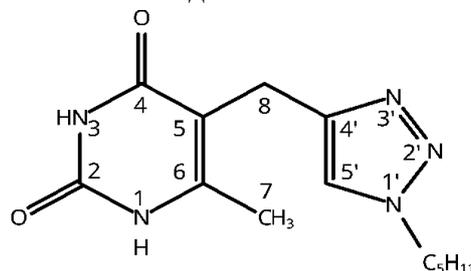
5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацил (ТМУ), синтезированный в ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН был охарактеризован ранее методом ЯМР спектроскопии.

В этой работе проведен расчёт структуры ТМУ и расчёт ЯМР спектра, который проводился с целью проверить, насколько точен избранный квантово-химический метод расчёта M06/def2-TZVP и насколько корректно расчёт отображает реальные спектры. ЯМР рассчитывали методом GIAO. Расчётные значения химических сдвигов приведены в таблице 1.

Атом	Химический сдвиг, м.д.
------	------------------------

	Расч.	Масш.	Эксп.
C(2)	155,32	148,77	150,84
C(4)	170,11	162,93	164,25
C(5)	112,82	108,06	106,84
C(6)	159,83	153,09	149,55
C(7)	18,25	17,48	16,15
C(8)	22,91	21,94	20,31
C(4')	156,35	149,75	154,69
C(5')	134,81	129,12	122,2
C(1'')	48,89	46,83	49,24
C(2'')	26,49	25,37	29,24
C(3'')	25,82	24,73	27,89
C(4'')	18,5	17,72	21,39
C(5'')	13,04	12,49	13,67

Таблица 1 — Значения химических сдвигов молекулы ТМУ рассчитанной квантово-химическим методом



При соотнесении экспериментального спектра с расчетным, получена линия тренда (Рисунок 1), которая имеет высокую степень сходимости, что можно трактовать, как хорошую воспроизводимость эксперимента избранным расчетным методом. Полученная функция линии тренда может быть использована в качестве поправочного коэффициента для расчётных значений химических сдвигов.

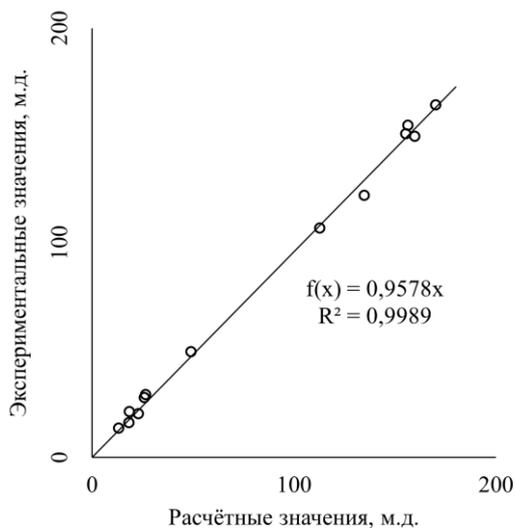


Рисунок 1 — Соотнесение расчетных значений химического сдвига молекулы ТМУ с экспериментальными

Также высокая сходимость линии тренда на рисунке 1 свидетельствует о том, что было избрано хорошее приближение геометрии молекулы (Рисунок 2), для выбора которой был произведен конформационный анализ структуры молекулы ТМУ.

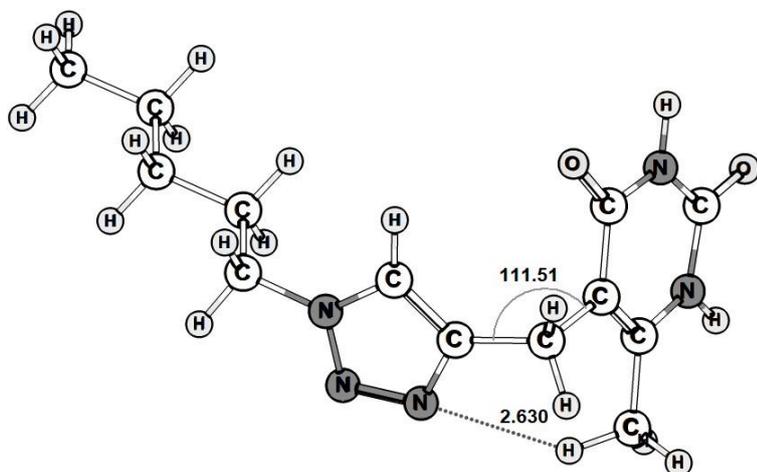


Рисунок 2 — Структура 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метил-урацила (ТМУ)

Наиболее значимое конформационное превращение, на наш взгляд – поворот циклов относительно друг друга. Для проверки данного утверждения было проведено релаксированное сканирование диэдрального угла между плоскостями циклов $D(C5'-C4'-C8-C5)$. Точность сканирования составила 36 шагов по 10 градусов. Исходная структура ТМУ имеет торсионный угол между атомами углеродов $D(C5'-C4'-C8-C5) = -85.2^\circ$. В результате релаксированного сканирования диэдрального угла (Рисунок 3) найден активационный барьер величиной 7 ккал/моль, при этом новых конформеров не обнаружено.

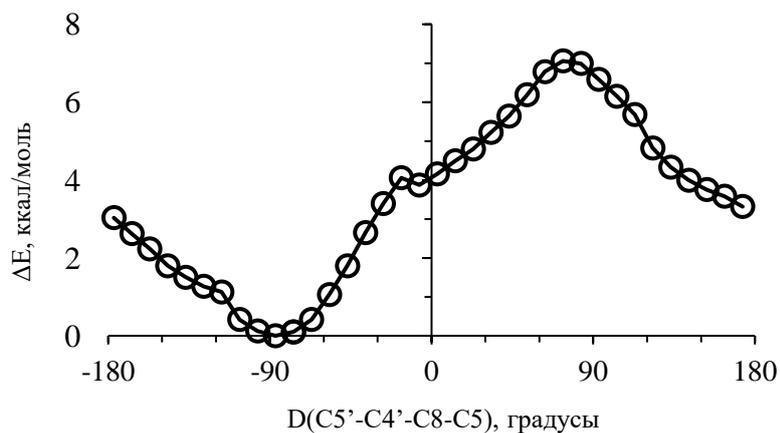


Рисунок 3 — Результаты релаксационного сканирования диэдрального угла $D(C5'-C4'-C8-C5)$ молекулы ТМУ

2.2 Отнесение ИК спектров ТМУ

Из-за слабой растворимости в ТМУ в воде и некоторых органических растворителях было принято решение, проанализировать данное соединение методом ИК-спектроскопии, который позволяет проводить анализ вещества в твердой фазе, подтверждать предполагаемую структуру, а также регистрировать изменения в структурах анализируемых молекул.

Для отработки методики отнесения полос поглощения ИК-спектров на первом этапе использовали модельное соединение — 5,6-диметилаурацил (ДМУ), структура которой аналогична урацильному фрагменту ТМУ.

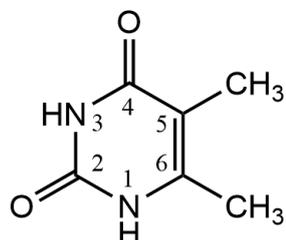


Рисунок 4 — Структура 5,6-диметилаурацила

Для отнесения максимального количества полос поглощения произведен DFT расчет ИК спектра молекулы ДМУ. Расчётные значения основных колебаний приведены в столбце 4 таблицы 2. Были сопоставлены экспериментальный ИК-спектр с теоретическими нормальными колебаниями и результатами анализа распределение потенциальной энергии (potential energy distribution (PED)), которые были получены с помощью программы VEDA.

При сопоставлении экспериментального и теоретического ИК-спектров в литературе используется методика введения поправочного коэффициента. Так, в данной работе были сопоставлены характеристические полосы экспериментального ИК-спектра и теоретические нормальные колебания (моды) молекулы ДМУ (Рисунок 5). В результате, с помощью метода наименьших квадратов получена функция линии тренда, которая использовалась в качестве поправки для теоретических частот. Масштабированные величины приведены в столбце 3 таблицы 2.

Как видно из графика, выбранное теоретическое приближение имеет хорошую корреляцию с экспериментом. Это позволило отнести 22 полосы поглощения молекулы ДМУ.

В таблице приведено сопоставление некоторых, наиболее информативных, полос поглощения ИК-спектров ДМУ с теоретическими нормальными колебаниями и результатами анализа PED нормальных модов (столбец 5).

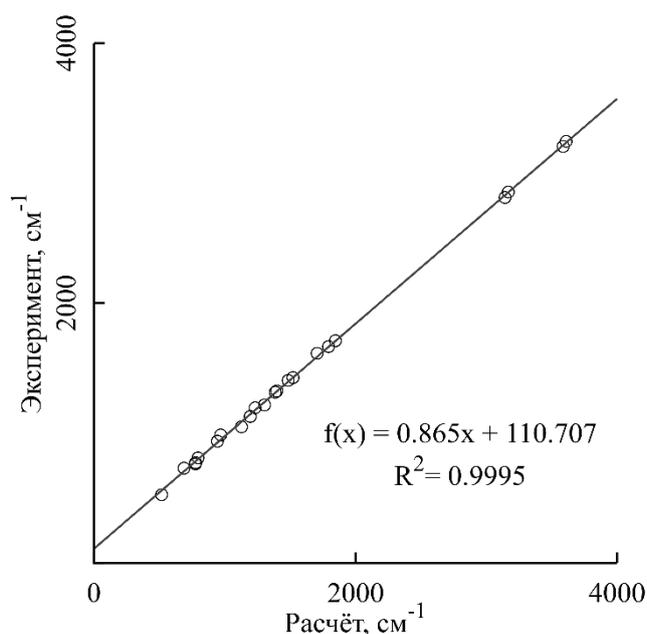


Рисунок 5 — График соотношения частот теоретических мод и полос поглощения экспериментального ИК-спектра ДМУ

Таблица 2 — Основные полосы поглощения ИК-спектра молекулы ДМУ

Частота, см ⁻¹				Вклады, %
Эксперимент		Расчёт		
ВМ	ГХБД	Масш.	Исх.	
1711(с)	1713(с)	1708	1846	78 ν_s (C(2)=O)
1666(пл)	-	1663	1794	83 ν_s (C(4)=O)
1614(пл)	1614(ср)	1587	1706	77 ν_s (C(5)=C(6))
1427(ср)	1427(ср)	1428	1522	31 ν_s (N(1)-C(6) + C(6)-C(7) + C(5)-C(8)) + 20 δ_s (N(1)-H)
1196(ср)	1196(ср)	1177	1232	70 ν_{as} (N(1)-C(6) + C(5)-C(8))

Данное отнесение хорошо согласуется с литературными данными.

По вышеописанной методике, проведено отнесение ИК спектра ТМУ. Аналогично с модельным соединением, теоретическое приближение имеет высокую корреляцию с экспериментом, что видно из графика и из значения коэффициента корреляции (R^2) на рисунке 6. Как и в случае модельного соединения, полученная закономерность $f(x)$ улучшила согласованность теоретического спектра ИК с экспериментальным, что позволило отнести 31 полосу поглощения в молекуле ТМУ.

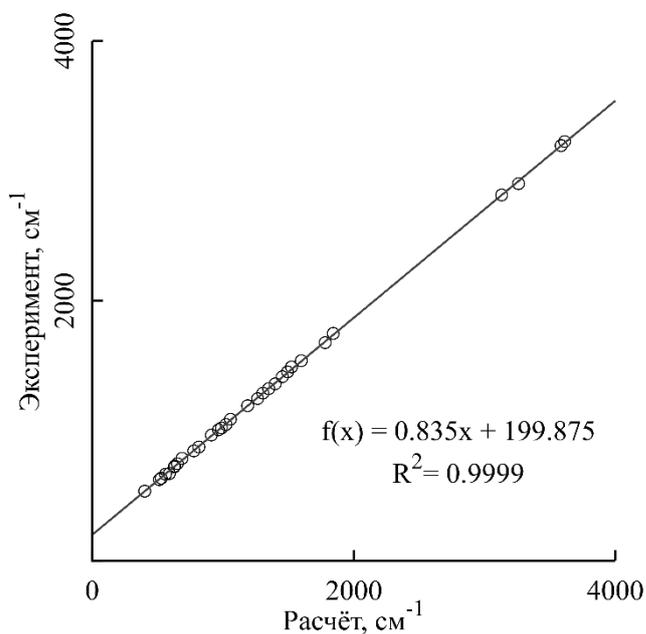


Рисунок 6 — График соотношения частот теоретических мод и полос поглощения экспериментального ИК-спектра молекулы ТМУ

В таблице 3 приведены основные полосы поглощения в ИК спектре ТМУ с учетом коэффициента корреляции для расчетных значений.

Таблица 3 — Основные полосы поглощения ИК-спектра молекулы ТМУ

Частота, см ⁻¹				Вклады колебаний, %
Эксп.		Расчёт		
ВМ	ГХБД	Масш.	Исх.	
-	2901(пл)	2922	3260	99 $\nu_s(\text{C}(5')\text{-H})$
1749(с)	1748(с)	1739	1844	79 $\nu_s(\text{C}(2)=\text{O})$
1678(с)	1682(с)	1686	1780	82 $\nu_s(\text{C}(4)=\text{O})$
1651(пл)	1651(пл)	1617	1697	74 $\nu_s(\text{C}(5)=\text{C}(6))$
1539(пл)	1540(пл)	1535	1599	16 $\nu_s(\text{C}(4')=\text{C}(5')) + 12 \delta_{\text{as}}(\text{C}(4')=\text{C}(5')\text{-H}) + 49 \delta_s(\text{C}(5')\text{-N}(1')\text{-N}(2') + \text{C}(4')\text{-N}(3')\text{-N}(2'))$
1491(сл)	1492(сл)	1472	1524	19 $\nu_s(\text{N}(1)\text{-C}(6) + \text{C}(5)\text{-C}(8)) + 32 \delta_{\text{as}}(\text{C}(6)\text{-N}(1)\text{-H})$
1454(ср)	1454(ср)	1447	1494	43 $\nu_{\text{as}}(\text{N}(1')\text{-C}(5') + \text{N}(1')\text{-C}(1'')) + 10 \delta_{\text{as}}(\text{N}(1')\text{-N}(2')=\text{N}(3'))$
1416(сл)	1416(сл)	1414	1454	64 $\delta_{\text{as}}(\text{C}(7)\text{H}_3) + 24 \omega(\text{C}(7)\text{H}\text{-C}(6)\text{-N}(1))$
1362(сл)	1360(сл)	1369	1400	52 $\nu_s(\text{C}(4')\text{-N}(3'))$
1290(ср)	1290(ср)	1290	1305	13 $\delta_s(\text{N}(1)\text{-C}(2)=\text{O})$

Таким образом, в результате отнесения колебаний в экспериментальных ИК спектрах 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила удалось определить полосы поглощения, наиболее интересные с точки зрения изучения комплексообразования ТМУ с ионами металлов и органическими соединениями: валентные колебания N–H, C=O и C=C связей урацильного фрагмента, а также C=C и N=N связей триазольного кольца.

2.2.1 Результаты рентгеноструктурного анализа

Монокристаллы ТМУ удалось получить из водных и диметилсульфоксидных растворов. Необходимо отметить, что упаковка в кристаллах, полученных из двух растворителей, имеет некоторые отличия.

При кристаллизации из водной фазы образуются тонкие прозрачные иглы. По данным РСА в кристаллах не содержится растворитель, а плоские урацильные и триазольные кольца ориентированы друг к другу (Рисунок 7).

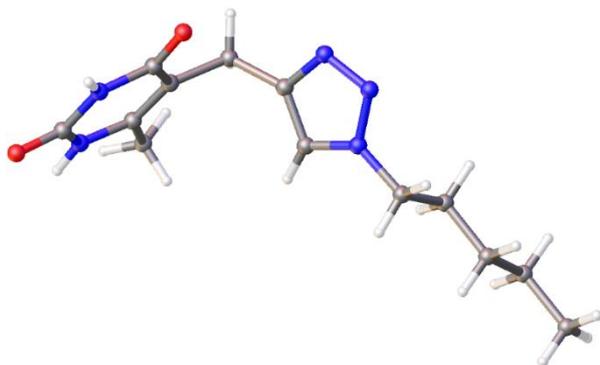


Рисунок 7 — Элементарная ячейка кристалла ТМУ, полученного из водного раствора.

В результате самосборки из водных растворов ТМУ образует супрамолекулярные ансамбли ленточного типа (Рисунок 8) за счет водородных связей N(1)–H и C(2)=O урацильных фрагментов, стэкинг-взаимодействий урацильных и 1,2,3-триазольных колец и ван-дер-ваальсовских взаимодействий пентильных заместителей.

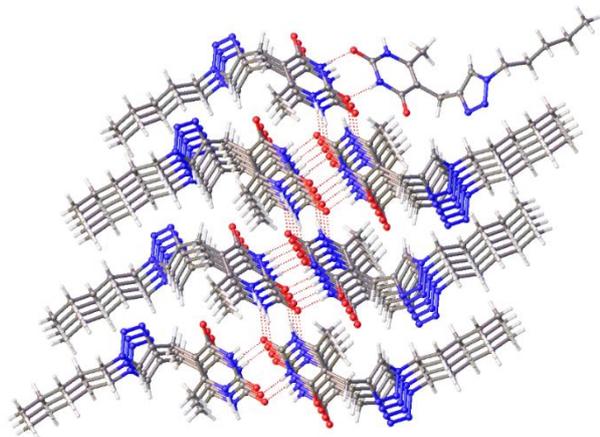


Рисунок 8 — Супрамолекулярные ансамбли ТМУ в кристалле полученном из водного раствора

Кристаллы ТМУ, полученные из диметилсульфоксида имеют пластинчатую форму, что, вероятно, обусловлено включением в твердую фазу молекул ДМСО (Рисунок 9).

Как видно из рисунка, плоские урацильный и триазольный кольца в молекуле ТМУ

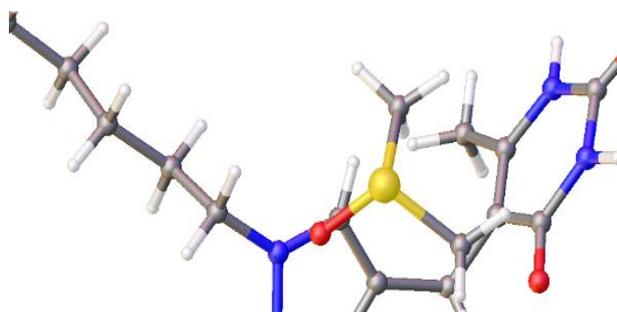


Рисунок 9 — Элементарная ячейка кристалла ТМУ, полученного из ДМСО

ориентированы перпендикулярно друг к другу, что, очевидно, обусловлено, влиянием молекулы ДМСО.

Из результатов рентгеноструктурного анализа (Рисунок 10), можно сделать выводы, как именно влияет наличие ДМСО на геометрию кристалла ТМУ. Если в случае кристалла на рисунке 8 видно, что с атомом водорода N1-H урацильного фрагмента одной молекулы ТМУ образует

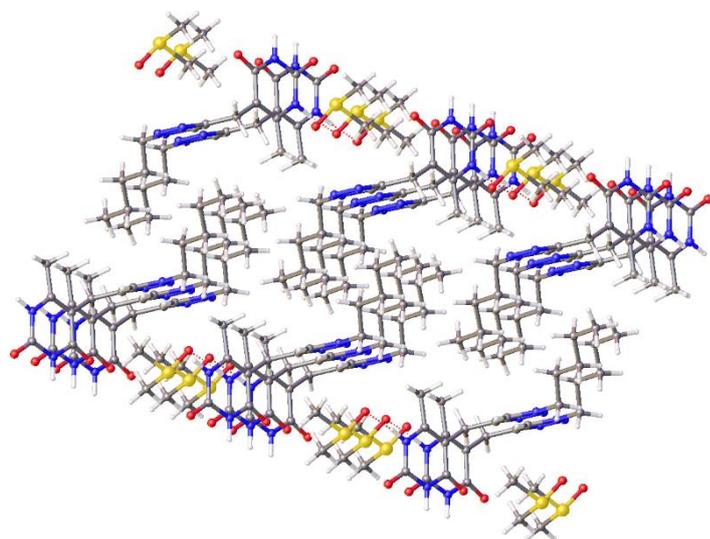


Рисунок 10 — Супрамолекулярная структура ТМУ в кристалле, полученном из ДМСО

водородную связь атом кислорода C2=O, который принадлежит урацильному фрагменту другой молекулы ТМУ, то на рисунке 4 показано, что водородную связь между молекулами ТМУ образуют атомы водорода при N3 и кислорода карбонильной группы углерода C(4) урацильных фрагментов. Аналогично супрамолекулярным ансамблям в кристаллах, полученных из воды (Рисунок 8), наблюдаются стэкинг-взаимодействия между урацильным и триазольными кольцами и Ван-дер-ваальсовские связи между пентильными радикалами. Атом водорода при N1 урацильного кольца образует водородную связь с атомом кислорода молекулы ДМСО.

2.3 Окисление ТМУ в присутствии хлорида меди(II) в ацетоне

При изучении комплексообразования ТМУ с хлоридом меди(II) в ацетоне при мольном соотношении ТМУ:Cu(II) = 1:1 в качестве продукта реакции было выделено вещество, представляющий собой белый порошок.

Продукт взаимодействия ТМУ с CuCl₂·2H₂O в ацетоне охарактеризован методом ЯМР спектроскопии.

На рисунке 11 показаны ЯМР-спектры 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила и продукта его взаимодействия с хлоридом меди (II) в ацетоне. Как видно из приведенных спектров происходит сильное смещение сигналов C4 и C5.

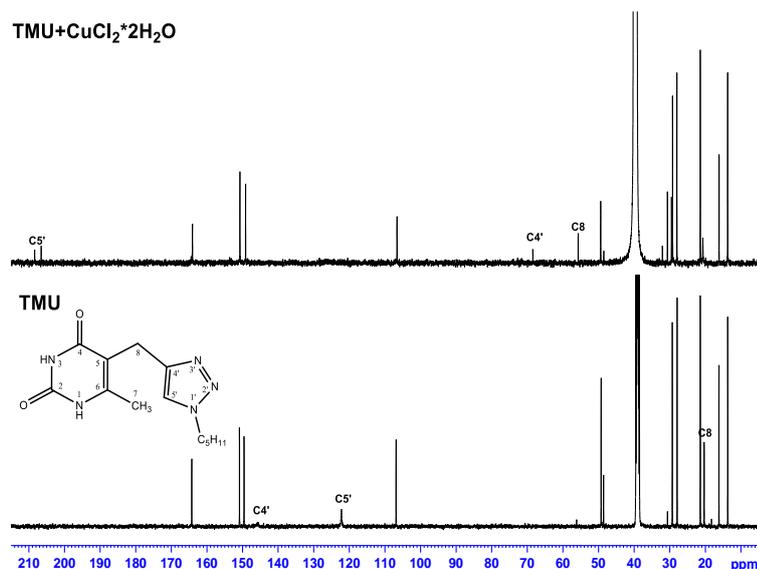


Рисунок 11 – ЯМР спектры ТМУ и ТМУ+ CuCl₂·2H₂O в DMSO-d₆

Сигнал C4' смещается на 77 м.д. в сильное поле, C5' – на 86 м.д. в слабое поле, а сигнал углерода C8 – на 35 м.д. в слабое поле. Такие изменения свидетельствуют о существенных структурных изменениях в области двойной связи C4'-C5' триазольного кольца (Таблица 4).

Атом	Химический сдвиг, м.д.		$\Delta\delta$, м.д.
	ТМУ	ТМУ-О	
C(2)	150,84	150,02	-0,82
C(4)	164,25	163,47	-0,78
C(5)	106,84	105,02	-1,82
C(6)	149,55	148,39	-1,16
C(7)	16,15	15,41	-0,74
C(8)	20,31	55,00	34,69
C(4')	154,69	67,67	-87,02
C(5')	122,20	207,56	85,36

Таблица 4 — Отнесение сигналов ^{13}C ЯМР-спектров молекул ТМУ и ТМУ-О и сравнение сигналов этих молекул.

Смещение сигналов углеродов пентильного радикала и б-метилурацила не столь существенны. В спектрах ЯМР ^1H наблюдается новый сигнал атома водорода гидроксильной группы, исчезает сигнал атома водорода у C5'. Также происходит расщепление сигналов атома водорода у углерода C8. На основании HMBC и HSQC корреляционных спектров произведено отнесение сигналов в ЯМР спектрах продукта взаимодействия ТМУ с хлоридом меди (Рисунок 12).

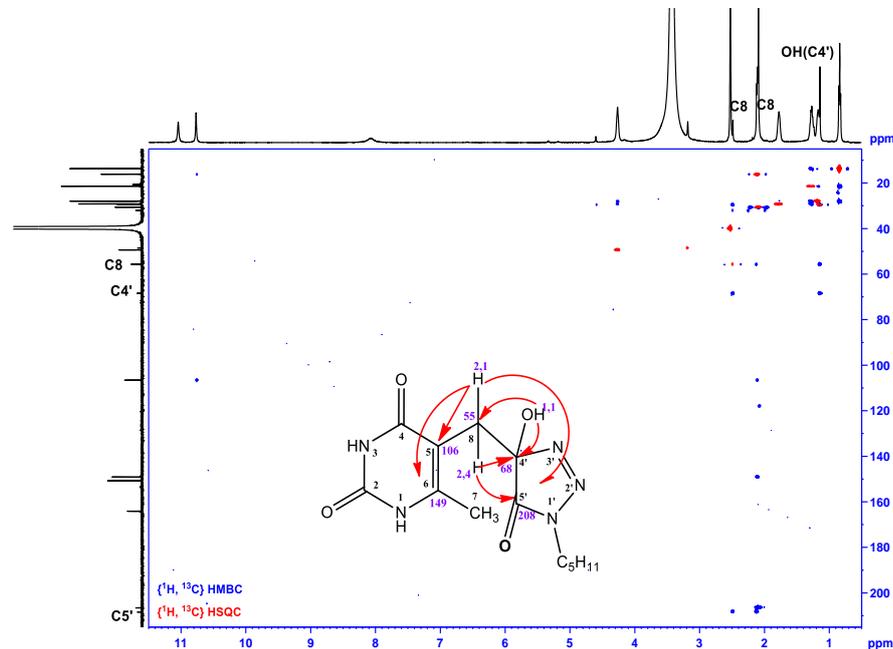


Рисунок 12 — $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC и $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC спектры 5-(1,2,3-триазол-1-пентил-4-гидрокси-4-метил-5-оксо-4-ил)-6-метилурацила

Исходя из данных ЯМР спектроскопии предположено, что при взаимодействии ТМУ с хлоридом меди в ацетоне происходит окисление по двойной связи триазольного кольца с образованием 5-(1,2,3-триазол-1-пентил-4-гидрокси-4-метил-5-оксо-4-ил)-6-метилурацила.

Было выполнено отнесение сигналов в ^{13}C ЯМР спектре также расчетными методами.

Для расчёта был использован метод GIAO. В качестве стандартов были использованы TMS для атомов углерода и водорода. В качестве растворителя был взят ДМСО. Растворитель задавался с помощью РСМ модели.

Атом	Химический сдвиг, м.д.		$\Delta\delta$, м.д.
	ТМУ	ТМУ-О	
C(2)	155,32	155,26	-0,06
C(4)	170,11	170,71	0,60
C(5)	112,82	103,12	-9,70
C(6)	159,83	163,21	3,38
C(7)	18,25	18,92	0,67
C(8)	22,91	34,22	11,31
C(4')	156,35	102,66	-53,69
C(5')	134,81	187,32	52,51

Таблица 5 — Результаты квантово-химического расчета ЯМР спектра молекул ТМУ и ТМУ-О

Согласно полученным данным, выбранный метод расчёта хорошо описывает химические превращения, которые наблюдаются и в эксперименте. Сильное смещение сигналов углерода C4' и C5' двойной связи триазольного кольца, а также существенное смещение сигналов атома C8. Смещение сигналов пентильного заместителя объясняется сильным конформационным

смещением заместителя, которое слабо влияет на свойства молекулы, но хорошо отражается на результатах расчёта.

Таким образом, в ходе взаимодействия ТМУ с хлоридом меди(II) в ацетоне при мольном соотношении ТМУ:Cu(II) = 1:1 был выделен 5-(1,2,3-триазол-1-пентил-4-гидрокси-4-метил-5-оксо-4-ил)-6-метилурацил, являющийся продуктом окисления ТМУ по двойной связи его триазольного кольца.

В связи с этим в дальнейшем была исследована роль меди(II) в этой реакции.

2.4 Получение интермедиата реакции окисления ТМУ и определение его структуры различными методами

В ходе воспроизведения условий реакции ТМУ с хлоридом меди в ацетоне выпадал серый осадок. Данный осадок был выделен, промыт ацетоном, высушен и проанализирован методом элементного анализа (Таблица 6).

Для формулы: C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₂ CuCl ₂ (CuCl ₂ :ТМУ = 1:1)	Элементный состав, %				
	C	H	N	Cl	Cu
Вычислено	37,9	4,6	17,0	17,2	15,4
Найдено	40,2	4,2	17,6	15,7	14,6

Таблица 6 — Результаты элементного микроанализа полученного интермедиата реакции

Согласно полученным результатам, соединение представляет собой комплекс ТМУ с хлоридом меди(II) в мольном соотношении 1 к 1.

Выделенное соединение было проанализировано спектральными методами.

Полосы поглощения ИК-спектров молекулы комплекса относили по методике, описанной ранее (Раздел 2.2). Удалось добиться высокой сходимости теоретического расчета и эксперимента.

В общей сложности было отнесено 32 полосы поглощения ИК-спектров, основные полосы представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Основные полосы поглощения ИК-спектра комплекса ТМУ с хлоридом меди (II).

Частота, см ⁻¹				Вклады, %
Эксперимент		Расчёт		
ВМ	ГХБД	Масш.	Исх.	
1717(с)	1719(с)	1722	1859	81 $\nu_s(\text{C}(2)=\text{O})$
1651(с)	1651(с)	1654	1776	81 $\nu_s(\text{C}(4)=\text{O})$
1612(пл)	1612(сп)	1576	1681	68 $\nu_s(\text{C}(5)=\text{C}(6))$
1450(пл)	1450(пл)	1444	1520	18 $\nu_{as}(\text{C}(8)-\text{C}(4')) + 43 \delta_s(\text{C}(4')-\text{N}(1')-\text{N}(2') + \text{C}(5')-\text{N}(3')=\text{N}(2'))$
1427(сп)	1425(сп)	1421	1493	80 $\delta_{as}(\text{C}(2'')\text{H}_2-\text{C}(3'')\text{H}_2-\text{C}(4'')\text{H}_2-\text{C}(5'')\text{H}_3)$
-	1371(пл)	1375	1436	21 $\nu_s(\text{N}(1')-\text{C}(5'))$

Как видно из таблицы 7, наблюдается сильное смещение в области валентных колебаний полос поглощения двойной связи C4' и C5' триазольного кольца в ИК спектре комплекса относительно молекулы ТМУ. При этом также наблюдается менее значительное смещение в области валентных колебаний полосы поглощения двойной связи N2' и N3' триазольного кольца и валентных колебаний двойной связи и карбонильных групп урацильного фрагмента.

В ЯМР-спектрах комплекса ТМУ с хлоридом меди (Рисунок 13) наблюдается сильное уширение сигналов атома углерода C4' и C5' двойной связи триазольного кольца в углеродном спектре комплекса относительно спектра исходного ТМУ.

Отнесение сигналов всех атомов углерода комплекса ТМУ с хлоридом меди приведено в таблице 8.

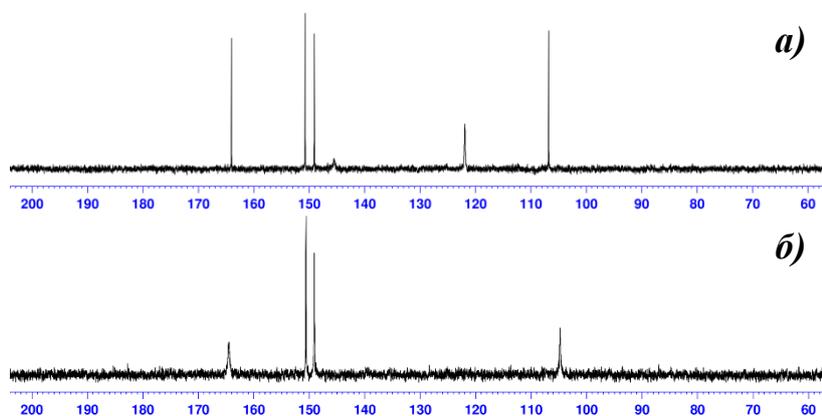


Рисунок 13 — ЯМР спектры ТМУ (а) и комплекса ТМУ с CuCl_2 (б) в DMSO-d_6

Таблица 8 — Отнесение сигналов ^{13}C ЯМР-спектров комплекса ТМУ с хлоридом меди (II) и сравнение с сигналами молекулы ТМУ

№ атома	Химический сдвиг, м.д.		$\Delta\delta$, м.д.
	ТМУ	ТМУ+CuCl ₂ ·2H ₂ O	
C(5)	106.84	105.20	-1.63
C(6)	149.55	149.27	-0.29
C(7)	16.15	16.31	0.17
C(8)	20.31	22.55	2.25
C(4')	145.69	-	-
C(5')	122.20	-	-
C(1'')	49.24	53.00	3.75

Предположительно, именно атомы, сигналы, которых уширяются, являются реакционными центрами молекулы ТМУ с которыми взаимодействует ион меди(II).

Таким образом, опираясь на результаты ЯМР и ИК-спектроскопии, предположено взаимодействие иона меди с π -системами триазольного и, в меньшей степени, урацильного кольца. Результаты расчетов, полученные квантово-химическим методом, хорошо согласуются с предположенными на основании экспериментальных данных взаимодействиями.

Оценка реакционной способности молекулы ТМУ

После подтверждения различными методами структуры ТМУ и подтверждения факта вступления в реакцию комплексообразования с хлоридом меди(II) молекулы ТМУ, как лиганда, следующей решаемой задачей стало выяснение реакционной способности молекулы ТМУ. Для

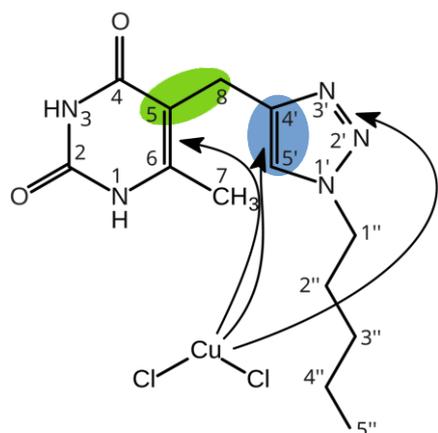


Рисунок 14 — Предполагаемые центры взаимодействия меди(II) с молекулой ТМУ

выявления центров реакционной способности различных молекул в вычислительной химии есть множество инструментов. Большинство из них являются анализами волновых функции изучаемых систем. В этой работе были применены несколько видов подобного анализа.

Был применен метод анализа матриц молекулярного электростатического потенциала (electrostatic potential ESP)). Он позволил не только качественно оценить наличие реакционных центров, но и оценить их количественно, то есть позволяет выявить наиболее предпочтительный центр реакционной способности молекулы.

Так же был применен метод оценки вкладов атомов в высшую занятую орбиталь. Он позволяет выяснить вклад электронов каждого атома в высшую занятую орбиталь, что так же позволяет выявить и оценить реакционные центры молекулы.

2.4.1 Оценка реакционной способности молекулы ТМУ с помощью анализа матриц ESP

Анализ ESP широко используется для предсказания нуклеофильных и электрофильных участков, а также режима молекулярного распознавания. Теоретическая основа заключается в том, что молекулы всегда стремятся приблизиться, друг к другу совместив при этом донорные и акцепторные центры электронов. Анализ матриц ESP обычно проводится на молекулярной ван-дер-ваальсовой (vdW) поверхности. Известно, что сила и направленность слабых взаимодействий, включая такие, как водородная связь, дигидрогенная связь, галогенная связь и межмолекулярная связь, могут быть хорошо предсказаны и объяснены путем анализа величины и положения минимумов и максимумов на поверхности.

Ниже представлен результаты анализа матриц ESP молекулы ТМУ в разных растворителях, которые учитывались с помощью модели PCM SMD не специфично.

Синими сферами выделены экстремумы ESP, которые показывают области молекулы, обладающие электронодонорными свойствами. Можно выделить три такие области в молекуле ТМУ: в триазольном цикле при азотах, связанных двойной связью N2' и N3' друг с другом и в

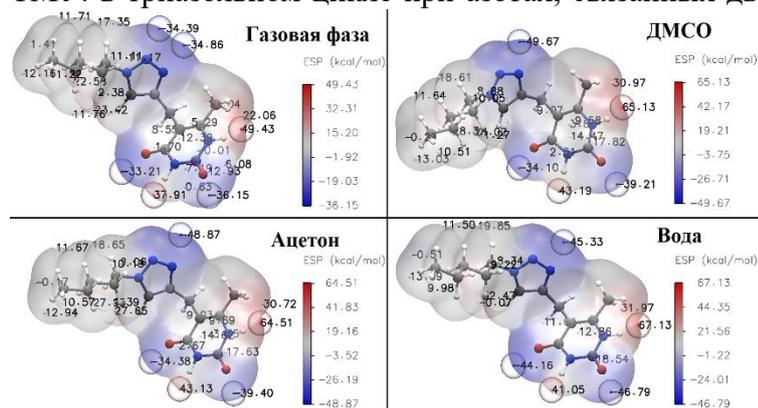


Рисунок 15 — Трехмерные карты электростатического потенциала молекулы ТМУ в разных условиях

урацильном цикле при карбонильных кислородах O(C2) и O(C4). Красными сферами выделены экстремумы ESP, которые отображают области молекулы, обладающие электроноакцепторными свойствами. Таких областей в молекуле ТМУ обнаружено две: в урацильном цикле при водородах, связанных с азотом H(N1) и H(N3).

Значения экстремумов в центрах связывания показывает способность к образованию донорно-акцепторной связи. Так, значения ESP в электроноакцепторных центрах равны 43.19 ккал/моль для H(N3) и 65.13 ккал/моль для H(N1) в ДМСО, 43.13 ккал/моль для H(N3) и 64.51 ккал/моль для H(N1) в ацетоне, 41.05 ккал/моль для H(N3) и 67.13 ккал/моль для H(N1) в воде. В свою очередь, значения ESP электронодонорных центров равны: для центра N2'-N3' -49.67, -48.87 и -45.33 ккал/моль в ДМСО, ацетоне и в воде соответственно; для центра O(C4) -34.10, -34.38 и -44.16 ккал/моль в ДМСО, ацетоне и в воде, соответственно; для O(C2) -39.21, -39.40 и -46.79 ккал/моль в ДМСО, ацетоне и в воде, соответственно. Следовательно, соотношение потенциалов электроноакцепторных активных центров в молекуле ТМУ от изменения природы растворителя меняются не значительно (в пределах 3 ккал/моль), тогда как соотношение потенциалов электронодонорных центров наоборот, зависят от того в каком растворителе находится ТМУ. Величины потенциалов электронодонорных активных центров ТМУ не равноценны в ДМСО и

ацетоне (изменяется в диапазоне 10-15 ккал/моль), когда в водной среде значения потенциалов примерно равны (максимальная разница 2.63 ккал/моль). Так же с целью оценить влияние природы растворителя на реакционную способность молекулы ТМУ. Была произведена серия расчётов той же системы, но с учетом разных растворителей. Выяснено, что величины ESP электронодонорных центров ТМУ распределены равномерно в водной среде и не равномерно в ДМСО и ацетоне.

Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что есть несколько предполагаемых центров реакционной способности, по которым может ориентироваться ион меди, как комплексообразователь: в триазольном цикле при азотах, связанных двойной связью N2' и N3' друг с другом и в урацильном цикле при карбонильных кислородах O(C2) и O(C4).

2.4.2 Оценка реакционной способности молекулы ТМУ с помощью анализа высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО)

В этой работе для выяснения заселенности молекулярных орбиталей применялся метод Хиршфельда, реализованный в программе Multiwfn. Данный метод позволяет оценить состав любой молекулярной орбитали (МО), но наиболее сильное влияние на реакционную способность молекулы оказывает именно высшая занятая орбиталь и оценка состава именно этой орбитали позволяет предсказывать реакционные центры молекул. Под составом МО подразумевается вклад электронами отдельного атома молекулы в орбиталь в процентах (%). На рисунке 16 представлен состав ВЗМО молекулы ТМУ.

Как видно из рисунка, наибольший вклад электронов вносит атом углерода C(5), затем идут атомы углерода триазольного цикла, атом углерода C(6) незначительно отстает от атома C(5'). Вклад атомов азота N(2') и N(1) ещё меньше. Можно заметить, что вклады атомов триазольного и урацильного фрагментов примерно равны, что позволяет предположить, что у молекулы несколько реакционных центров с одинаковой активностью, которая может быть ограничена формой самой молекулы.

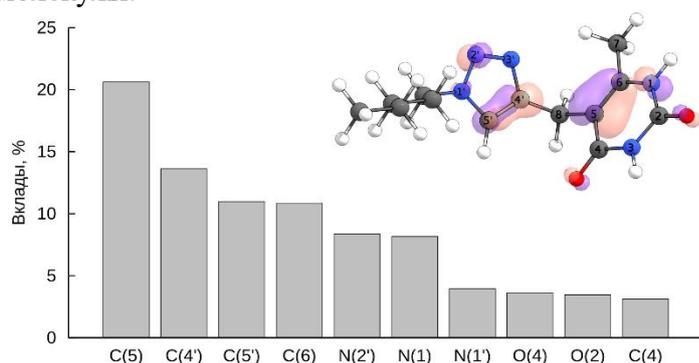


Рисунок 16 — Вклад атомов молекулы ТМУ в высшую занятую молекулярную орбиталь

Согласно двум проведенным анализам реакционной способности молекулы ТМУ у изучаемой молекулы имеется несколько реакционных центров: у двойной связи C(4')=C(5'), у двойной связи C(5)=C(6), а также возле атома N(2').

2.5 Структура интермедиата реакции

Согласно результатам предыдущих разделов (2.3 и 2.4), хлорид меди может взаимодействовать с несколькими реакционными центрами молекулы ТМУ и образует комплекс.

У молекулы ТМУ несколько центров, которым ион меди может координироваться при комплексобразовании – это двойная углеродная связь C(4')=C(5') и связь C(5)=C(6). При расчёте методом расчёта M06/Def2TZVP без учёта растворителя данного приближения молекулы комплекса была получена структура, которая представлена на рисунке 17. Результаты предыдущих разделов позволяют утверждать, что структура представленная на рисунке и есть структура интермедиата реакции окисления молекулы ТМУ.

Был произведен анализ AIM рассчитанной молекулы, который даёт представление о связях в молекуле и о распределение электронной плотности в молекуле.

Полученные результаты AIM анализа показывают, что медь связана с тризольным фрагментом более прочно, чем с урацильным фрагментом, это подтверждает и анализ порядка связей (Таблица 9), и расчет величины донорно-акцепторного взаимодействия комплекса ТМУ с медью (Таблица 10) посредством NBO-анализа молекулы комплекса.

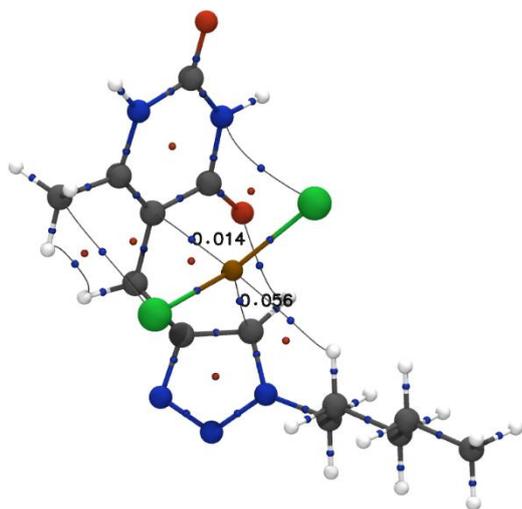


Рисунок 17 — Рассчитанная геометрия комплекса молекулы ТМУ с хлоридом меди(II). Визуализация AIM анализа

Таблица 9 — Характеристики связей комплекса ТМУ с хлоридом меди (II)

Связь	Порядок связей			Электронная плотность		
	ТМУ	Комплекс	Δ	ТМУ	Комплекс	Δ
N(1')-N(2')	1,44	1,47	0,030	0,38	0,39	0,013
N(2')-N(3')	1,68	1,63	-0,049	0,42	0,42	-0,002
N(3')-C(4')	1,42	1,41	-0,008	0,33	0,34	0,012
C(4')-C(5')	1,44	1,14	-0,300	0,31	0,30	-0,014
C(5')-N(1')	1,35	1,21	-0,147	0,31	0,31	-0,005
C(5)-C(6)	1,54	1,42	-0,120	0,32	0,32	-0,004
Cu-C(5)	-	0,22	-	-	0,02	-
Cu-C(5')	-	0,58	-	-	0,06	-

В таблице 10 так же показана разница порядка связей между молекулой ТМУ и молекулой ТМУ, как лиганда комплекса. Хорошо видно насколько сильно изменяется связь C(4')-C(5') и насколько эти изменения сильнее, чем у связи C(5)-C(6).

Донор	Акцептор	E, ккал/моль
C(4')=C(5')	Cu	24,72
C(5)=C(6)		3,33
остальное		5,95
Всего		34,00

Таблица 10 — Рассчитанные величины донорно-акцепторного взаимодействия ТМУ с медью

Величины донорно-акцепторного взаимодействия меди со связью C(4')=C(5') и связью C(5)=C(6) расходятся ещё сильнее, чем величины изменения порядка связей или электронной плотности.

2.6 Механизм окисления молекулы ТМУ

Для того, чтобы убедиться, что выделенный комплекс ТМУ с CuCl_2 действительно является интермедиатом реакции провели следующий эксперимент: на первом этапе растворили полученный интермедиат в дейтерированном ДМСО и получили описанный ранее ЯМР спектр комплекса. После этого оставляли полученный раствор на 7 дней при комнатной температуре в ампуле для ЯМР. Затем повторно записывали ЯМР спектр.

Атом углерода	Химический сдвиг, м.д.	
	I	II
C(2)	150,72	150,02
C(4)	164,07	163,47
C(5)	106,58	105,02
C(6)	149,12	148,39
C(7)	16,12	15,41
C(8)	55,70	55,00
C(4')	68,42	67,67
C(5')	208,36	207,56
C(1'')	49,37	49,10
C(2'')	29,16	28,77
C(3'')	27,96	27,28
C(4'')	21,39	20,65
C(5'')	13,69	12,95

Таблица 11 — Отнесения ЯМР-спектров продукта реакции окисления, полученный ранее (I) и в данном эксперименте (II)

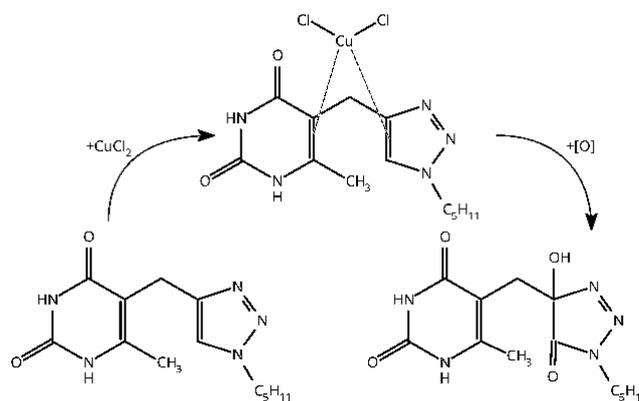


Рисунок 18 — Схема механизма реакции окисления

Согласно результатам ЯМР анализа, интермедиат превратился в продукт окисления ТМУ. Предлагаемый механизм изображен на рисунке 18.

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена структура 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила (ТМУ) методами ЯМР, ИК спектроскопии и рентгено-структурного анализа. Методом РСА установлено, что самосборка ТМУ из водных растворов приводит к супрамолекулярным ассоциатам ленточного типа без включения молекулы растворителя, а из растворов диметилсульфоксида – к ассоциатам сеточного типа за счет включения молекул ДМСО в кристаллическую структуру.
2. Показано, что при взаимодействии 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди(II) в мольном соотношении 2:1 в ацетоне происходит окисление двойной связи С–С 1,2,3-триазольного кольца ТМУ с образованием 5-(1,2,3-триазол-1-пентил-4-гидрокси-4-метил-5-оксо-4-ил)-6-метилурацила (ТМУ-О). Структура ТМУ-О подтверждена методами ЯМР ^{13}C и ^1H спектроскопии.
3. При взаимодействии 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди(II) в ацетоне выделен продукт, представляющий собой, по данным элементного микроанализа, комплексное соединение в мольном соотношении ТМУ:CuCl₂=1:1.
4. В результате анализа полученных волновых функций систем молекулы ТМУ (анализ матриц ESP и анализ ВЗМО) предложены вероятные участки связывания ТМУ с ионами меди(II): у двойной связи С(4')=С(5') и атома N(2') триазольного цикла, а также у двойной связи С(5)=С(6) урацильного цикла.
5. Методами ЯМР и ИК спектроскопии предположена структура выделенного комплексного соединения, в которой координация ионов меди(II) с молекулой ТМУ происходит по двойным связям триазольного кольца.
6. Методом ЯМР спектроскопии показано, что выделенный комплекс является интермедиатом реакции окисления ТМУ в ТМУ-О. Предложена схема реакции.

ПУБЛИКАЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАБОТЫ

1. **Пышкин А.А.** DFT исследование комплексообразования молекулы 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, С.П. Иванов // Вестник Башкирского университета. — 2021. — Т. 26, №2. — С. 321-326.
2. **Пышкин А.А.** Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, Н.М. Шишлов, С.П. Иванов // Вестник Томского государственного университета. Химия. — 2023. — №31. — С. 62-72.
3. **Пышкин А.А.** DFT исследование комплексообразования молекулы 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, С.П. Иванов // XIV Международная научная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» сб. тезисов докладов. Иваново, 2021. — С. 21.
4. **Пышкин А.А.** Конформационный анализ и оценка электростатического потенциала 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, С.П. Иванов // II Всероссийская молодежная конференция «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» сб. тезисов докладов. Уфа, 2021. — С. 139-140.

5. **Пышкин А.А.** ИК-спектр 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила: интерпретация экспериментальными и расчетными методами / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, Н.М. Шишлов, С.П. Иванов // VI Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» сб. тезисов докладов. Уфа, 2022. — С. 142.
6. **Пышкин А.А.** Взаимное влияние триазольного и урацильного циклов в ИК-спектре 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила. DFT-исследование / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, Н.М. Шишлов, С.П. Иванов // XVI Всероссийская научная интернет-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» сб. тезисов докладов. Уфа, 2022. — С. 46-47.
7. **Пышкин А.А.** Отнесение ИК-спектров 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, Н.М. Шишлов, С.П. Иванов // III Всероссийская молодежная конференция «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» сб. тезисов докладов. Уфа, 2023. — С. 60.
8. **Пышкин А.А.** Образование π -комплекса при взаимодействии 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди(II) в ацетоне / **А.А. Пышкин**, Э.М. Хамитов, К.С. Иванов, Н.М. Шишлов, С.П. Иванов // VII Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» сб. тезисов докладов. Уфа, 2023. — С. 160.
9. К.С. Иванов. Изучение взаимодействия 1-бензил-4-октил-1,2,3-триазола с хлоридом меди(II) в ацетоне / К.С. Иванов, И.Е. Алехина, **А.А. Пышкин**, А.Н. Лобов, Э.М. Хамитов, С.П. Иванов // IX Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» сб. тезисов докладов. Уфа, 2024. — С. 196.
10. **Пышкин А.А.** Отнесение полос поглощения ИК-спектра π -комплекса 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила с хлоридом меди(II) / **А.А. Пышкин**, Е.И. Сайтгареева, И.С. Файзрахманов, Э.М. Хамитов, С.П. Иванов // IX Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» сб. тезисов докладов. Уфа, 2024. — С. 218-219.