

УДК 541.49:546.562:547.853.7:547.874.14:547.1'185

**ПРЕПАРАТЫ ПИРАФЕН, МЕЛАФЕН И ВХОДЯЩИЕ
В ИХ СОСТАВ КОМПОНЕНТЫ В РЕАКЦИИ
С ХЛОРИДОМ МЕДИ(II) В СОЛЯНОКИСЛОЙ СРЕДЕ**

*В.В. Неклюдов, Ю.К. Воронина, Г.А. Боос, М.М. Шулаева,
С.Г. Фаттахов, Ю.И. Сальников*

Аннотация

Исследовано взаимодействие хлорида меди(II) с препаратами мелафен, пирафен и входящими в состав препаратов азотистыми основаниями, а также с бис(оксиметил)-фосфиновой кислотой в солянокислой среде. Установлена структура тетрахлоорокупрата(II) дипротонированного 2,4,6-триаминопиримидина методом рентгеноструктурного анализа. Показано что меламина, 2,4,6-триаминопиримидин и бис(оксиметил)фосфиновая кислота не склонны выступать в роли внутрисферных лигандов.

Ключевые слова: пирафен, мелафен, бис(оксиметил)фосфиновая кислота, 2,4,6-триаминопиримидин, меламина, хлороводородная кислота, протонированные формы, медь(II), комплексообразование, рентгеноструктурный анализ.

Известно, что бис(оксиметил)фосфиновая кислота образует обладающие определенной биологической активностью так называемые соли с рядом азотистых оснований, в частности с меламинам (мелафен) [1] и 2,4,6-триамино-1,3-диазином-2,4,6-триаминопиримидином (пирафен) [2]. Оба азотистых основания представляют собой гетероароматические структуры. Одно из важных практических применений мелафена связано с его ролью в качестве регулятора роста растений. Пирафен, синтезированный как аналог мелафена, во многих случаях оказывает воздействие, подобное мелафену [3, 4].

Исследованы в водном растворе протолитические свойства самой кислоты, меламина, мелафена, 2,4,6-триаминопиримидина и пирафена. Установлено, что бис(оксиметил)фосфиновая кислота, оба азотистых основания, мелафен и пирафен не образуют внутрисферных комплексов с типичными комплексообразователями – двухвалентными катионами 3d-элементов и лантаном(III) [5, 6]. 2,4,6-Триаминопиримидин и пирафен, согласно данным [6], образуют внешнесферные комплексы с медью(II). В кислой среде 2,4,6-триаминопиримидин протонируется и может явиться эффективным противоионом (внешнесферным катионом) для анионных комплексов. Ранее [6] из раствора, полученного смешением горячих солянокислых растворов (6 моль/л HCl), содержащих эквимольные количества дигидрата хлорида меди(II) и 2,4,6-триаминопиримидина (Y), выделены желто-коричневатые кристаллы. Их состав, по данным элементного анализа, отвечает брутто-формуле $C_4H_9CuCl_4N_5$, или $(YH_2)[CuCl_4]$. В этом

комплексе дипротонированная форма 2,4,6-триаминопиримидина, по всей видимости, является внешнесферным катионом комплексного тетрахлокоупрата(II). Хлорид-ионы формируют внутреннюю координационную сферу, поскольку для меди(II) характерно образование моноядерных хлоридных комплексов состава от 1 : 1 до 1 : 4 [7].

Данные рентгеноструктурного анализа (РСА) однозначно подтверждают факт нахождения катиона $(YH_2)^{2+}$ во внешней координационной сфере хлоридного комплекса меди(II) (рис. 1).

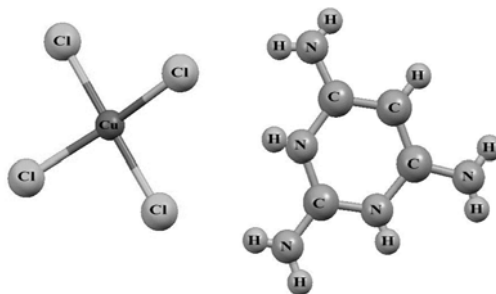


Рис. 1. Молекулярная структура тетрахлокоупрата(II) дипротонированного 2,4,6-триаминопиримидина по данным РСА

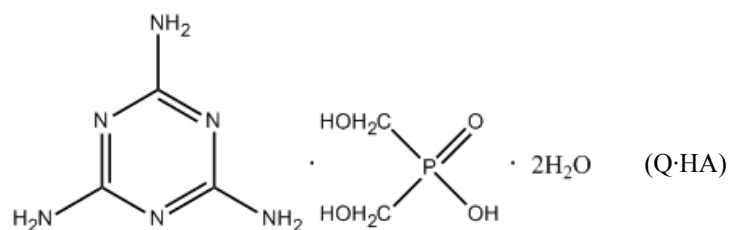
В кристалле дипротонированная форма гетероцикла находится во внешней сфере комплексного аниона тетрахлокоупрата(II). При этом катионы и анионы в кристалле расположены таким образом, что образуются слои, состоящие только из катионов или только из анионов. Внутри анионного слоя образуются димеры состава $(Cu_2Cl_8)^{4-}$, в которых два атома хлора являются мостиковыми. Внутри слоя, образованного катионами, нековалентных взаимодействий непосредственно между катионами 2,4,6-триаминопиримидиния не обнаружено. Таким образом, кристаллическая упаковка в кристалле тетрахлокоупрата(II) дипротонированного 2,4,6-триаминопиримидина образуется за счет нековалентных взаимодействий между катионами и анионами.

Меламин (Q), как и 2,4,6-триаминопиримидин, – азотистое основание гетероароматической структуры. В отличие от 2,4,6-триаминопиримидина, меламин плохо растворим в воде, но при нагревании его растворимость возрастает. Были слиты горячие солянокислые растворы меламин (1.0·10⁻⁴ моль, 0.0126 г) и дигидрата хлорида меди(II) (5.0·10⁻⁵ моль, 0.0085 г). По мере охлаждения раствора из него начали выделяться белые кристаллы в виде игл, раствор над ними окрашен в голубой цвет. После испарения всей жидкости сухой остаток представлял собой порошкообразное белое вещество с отчетливыми вкраплениями темно-красных игл. Темно-красные игольчатые кристаллы, согласно Реми [8], могут быть соединением меди состава $CuCl_2 \cdot 2HCl \cdot 5H_2O$. Далее, следует принять во внимание, что при нагревании водных растворов меламин в присутствии кислот (или щелочей) имеет место его ступенчатый гидролиз по аминогруппам. Первоначально образуется аммелин $(C_3N_3)(NH_2)_2OH$, кристаллизующийся в виде белых мелких иголочек, малорастворимых в воде. На второй стадии получается аммелид $(C_3N_3)(NH_2)(OH)_2$. Он представляет собой белый

порошок, умеренно растворимый в горячей воде. Продуктом гидролиза по третьей ступени является циануровая кислота $(C_3N_3)(OH)_3$. Амелид, как меламина и аммелин, способен давать солеобразные продукты присоединения с кислотами [9]. Можно полагать, судя по внешнему виду полученного твердого остатка, что гидролиз меламина не остановился на первой стадии. Во всяком случае примечательно, что в нашем эксперименте медь(II) отдает предпочтение хлорид-ионам (образуя свою твердую фазу), а не меламину или продуктам его гидролиза.

Исследовано взаимодействие солянокислого раствора дигидрата хлорида меди(II) ($1.92 \cdot 10^{-3}$ моль, 0.3276 г) с бис(оксиметил)фосфиновой кислотой ($3.92 \cdot 10^{-3}$ моль, 3.50 мл 1.1214 М раствора кислоты). Полученная (примерно через двое суток) стекловидная вязкая масса ярко-зеленого цвета по данным элементного анализа $[v(H) : v(C) : v(Cl) : v(H) : v(Cu) : v(P) = 10 : 4 : 4 : 1 : 2.7$, где $v = m_{э}/A_{э}$, $m_{э}$ – масса элемента, $A_{э}$ – его атомная масса] не является индивидуальным соединением. Она согласно вычислениям состоит из хлоридного комплекса меди(II) $H_2[CuCl_4]$ (38.0%) и бис(оксиметил)фосфиновой кислоты (62.0%). В образовавшейся стекловидной массе бис(оксиметил)фосфиновая кислота, сама имеющая консистенцию густого сиропа, может играть роль подложки (матрицы), в которую включен хлоридный комплекс меди(II).

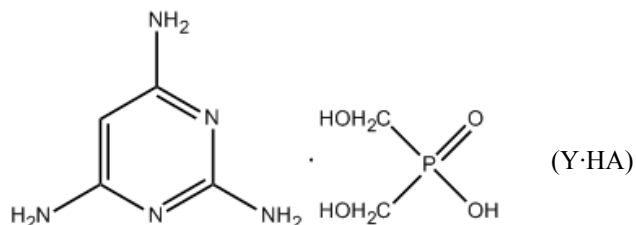
Для солянокислого раствора мелафена (Q·HA)



в результате подобной процедуры с хлоридом меди(II) получена смесь бесцветных и красно-коричневых кристаллов. При рассмотрении смеси под микроскопом видно, что она содержит, помимо кристаллов, бесцветное некристаллическое образование, являющееся, вероятнее всего, бис(оксиметил)фосфиновой кислотой (HA).

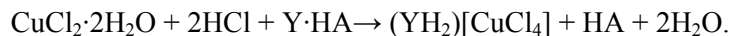
К сожалению, качество бесцветных кристаллов не позволило провести для них рентгеноструктурный эксперимент. Красно-коричневые кристаллы представляют собой один из полиморфов $(H_2\text{mela})_2[CuCl_5]Cl$ (mela – меламина), подробно описанных в работе [10]. Это соединение в двух полиморфных модификациях (желтой и оранжевой) получено авторами [10] при комнатной температуре методом медленной диффузии солянокислых растворов, один из которых содержал хлорид меди(II), а второй – меламина. Соединения при нагревании разлагаются с образованием комплекса $(H_2\text{mela})[CuCl_4]$, теряя при этом одну молекулу меламина и две молекулы хлороводорода. Примечательно, что дипротонированная форма меламина в приведенных соединениях является внешне-сферным катионом, как и дипротонированная форма 2,4,6-триаминопиримидина.

Препарат пирафен – пиримидиновый аналог мелафена, как известно, включает в качестве составных частей 2,4,6-триаминопиримидин и бис(оксиметил)-фосфиновую кислоту:



Согласно [6], раствор, полученный при сливании горячих солянокислых растворов пирафена и хлорида меди(II), в отличие от аналогичного, но содержащего вместо пирафена 2,4,6-триаминопиримидин раствора, спустя неделю все еще оставался прозрачным, сохраняя присущий крепким солянокислым растворам хлорида меди(II) ярко-зеленый цвет.

Однако по прошествии примерно двух месяцев после испарения всей жидкости образовался желтовато-коричневатый кристаллический осадок. В осадке не нашлось пригодного для PCA кристалла. Данные элементного анализа позволяют предположить, что осадок состоит из двух соединений. Одним из них, вероятнее всего, является не содержащий кристаллизационной воды комплекс $(YH_2)[CuCl_4]$. Отметим при этом, что, согласно [8], безводные хлорокупраты $M[CuCl_3]$ и $M_2[CuCl_4]$, где M – однозарядный катион, как правило, обладают окраской от желтой до коричневой. Второе соединение – бис(оксиметил)фосфиновая кислота. Уравнение реакции можно представить как



В таком случае все найденное содержание фосфора входит в состав бис(оксиметил)фосфиновой кислоты.

Содержание комплекса в смеси, согласно выполненным на основе данных элементного анализа расчетам, в предположении, что весь хлор находится только в составе комплекса, составляет 54.3%. Содержание кислоты – 45.7%.

Близкий к этому результат получается, если в расчете использовать данные элементного анализа по меди: содержание комплекса – 54.9%, содержание кислоты – 45.1%.

Как видно, хлоридный комплекс меди(II) разрушает пирафен, избирательно извлекая из него 2,4,6-триаминопиримидин. Появление в смеси свободной бис(оксиметил)фосфиновой кислоты, вероятно, является причиной затруднения процесса кристаллизации солянокислого раствора пирафена и хлорида меди(II), в отличие от аналогичного раствора, содержащего вместо пирафена 2,4,6-триаминопиримидин.

Таким образом, результаты, полученные в настоящей работе и в [6], в определенной мере подтверждают сделанное авторами [5, 6] заключение о том, что бис(оксиметил)фосфиновая кислота, как и 2,4,6-триаминопиримидин, и меламин не склонны выступать в роли внутрисферных лигандов. В солянокислой среде в присутствии хлоридного комплекса меди(II) препараты мелафен и пирафен

разрушаются. Азотистые основания, входящие в состав этих препаратов, протонируются и формируют внешнюю сферу хлоридных комплексов.

Экспериментальная часть

Мелафен синтезировали согласно методике [1], пирафен – по методике [2]. Меламин имел квалификацию «х.ч.». Растворы меламина, 2,4,6-триаминопиримидина (реактив фирмы Lancaster), мелафена и пирафена приготовлены по точной навеске. Концентрацию исходного раствора бис(оксиметил)фосфиновой кислоты устанавливали методами pH-метрического и объемного титрования.

Данные РСА. Кристалл тетрахлоорокупрата(II) дипротонированного 2,4,6-триаминопиримидина ($C_4H_9Cl_4CuN_5$, M 332.5), бесцветные, призматические, моноклинные, пространственная группа $P2_1/c$, при $T = 296$ К $a = 8.519(2)$, $b = 18.453(4)$, $c = 6.848(2)$ Å, $\beta = 98.007(2)^\circ$, $V = 1066.0(4)$ Å³, $Z = 4$. Эксперимент проведен на автоматическом четырехкрупном дифрактометре Smart Apex II CCD ($T = 296$ К, λ Mo-K α -излучение, графитовый монохроматор, ϕ - и ω -сканирование, $\theta_{max} = 28.80^\circ$). Структура расшифрована прямым методом по программе SIR [11] и уточнена сначала в изотропном, а затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [12]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении. Окончательные R-факторы равны $R_1 = 0.0399$, $wR_2 = 0.1122$.

Все расчеты проводили с помощью программ WinGX [13] и APEX2 [14]. Рисунки молекул и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с помощью программ ORTEP3 и PLATON [15]. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджской базе структурных данных CCDC, номер структуры – 887520.

Данные элементного анализа.

Образец 1. Стекловидная масса, образующаяся при взаимодействии горячих солянокислых растворов дигидрата хлорида меди(II) и бис(оксиметил)фосфиновой кислоты.

Найдено, %: Н 2.49; С 10.32; Cl 31.03; Cu 13.72; P 18.12.

Образец 2. Осадок, образующийся при взаимодействии горячих солянокислых растворов дигидрата хлорида меди(II) и пирафена.

Найдено, %: Н 6.67; С 14.18; N 10.77; P 14.01; Cl 28.86; Cu 13.26.

Электронные спектры поглощения растворов зарегистрированы относительно воды на спектрофотометре SHIMADZU UV mini-1240 в кварцевых кюветах (1 см).

Содержание меди в образце 1 (m , г) после растворения его навески в десятикратном избытке раствора комплексона III в присутствии аммиачно-хлоридного буфера (pH 9.60) определено спектрофотометрически с использованием построенного по стандартным растворам градуировочного графика. Градуировочная функция для λ 725 нм имеет вид: $A - (3.43 \pm 2.22) \cdot 10^{-3} = (73.86 \pm 1.89) m$, $r = 0.99935$.

Содержание меди в образце 2 (m , г) после растворения его навески в концентрированном растворе аммиака определено спектрофотометрически с использованием построенного по стандартным растворам градуировочного графика.

Градуировочная функция для λ 630 нм имеет вид $A - (0.037 \pm 0.005) = (39.06 \pm \pm 0.62)m$, $r = 0.99975$.

Условия приготовления стандартных растворов в обоих случаях такие же, как при выполнении анализа образцов.

Summary

V.V. Neklyudov, Yu.K. Voronina, G.A. Boos, M.M. Shulaeva, S.G. Fattakhov, Yu.I. Salnikov. Pirafene and Melafene Drugs and Their Components in the Reaction with Copper(II) Chloride in a Chloride Medium.

The interaction of copper(II) chloride with melafene and pirafene drugs, nitrogen bases included in their composition, and also bis(oxymethyl)phosphinic acid in a chloride medium is investigated. The structure of diprotonated 2,4,6-triaminopyrimidine tetrachlorocuprate(II) is established by X-ray crystallography. It is shown that melamine, 2,4,6-triaminopyrimidine and bis(oxymethyl)phosphinic acid do not tend to form inner-sphere complexes.

Key words: pirafene, melafene, bis(oxymethyl)phosphinic acid, 2,4,6-triaminopyrimidine, melamine, hydrochloric acid, protonated forms, copper(II), complex formation, X-ray crystallography.

Литература

1. Пат. 2158735 Российская Федерация. Меламиновая соль бис(оксиметил)фосфиновой кислоты (Мелафен) в качестве регулятора роста и развития растений и способ ее получения / С.Г. Фаттахов, Н.Л. Лосева, В.С. Резник, А.И. Коновалов, А.Ю. Алябьев, Л.Х. Гордон, Л.П. Зарипова. – № 99115552/04, заявл. 13.07.99, опубл. 10.11.2000.
2. *Фаттахов С.Г., Резник В.С., Коновалов А.И.* Соли бис(оксиметил)фосфиновой кислоты с азотистыми основаниями как путь к созданию биологически активных веществ // Тез. докл. науч.-практ. семинара «Биологически активные вещества в сверхмалых дозах. Препараты двойного назначения». – М.: ВВЦ, 2007. – С. 18–30.
3. *Карпова Г.А.* Влияние мелафена, пирофена и пектина на систему физиолого-биохимических процессов в семенах яровой мягкой пшеницы при их прорастании // Вестн. Саратов. госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2008. – № 3. – С. 23–25.
4. *Алексеева О.М., Ким Ю.А., Ягольник Е.А., Голощапов А.Н., Бурлакова Е.Б., Фаттахов С.Г.* Сравнение воздействия мелафена и его аналога пирафена на модельные биомембраны // Химия и медицина: Тез. докл. VIII Всерос. конф. с междунар. участием. – Уфа: АН РБ Гилем, 2010. – С. 98.
5. *Сальников Ю.И., Боос Г.А., Рыжкина И.С., Фаттахов С.Г., Чмутова Г.А., Зарипова Г.Р.* Мелафен, меламин и бис(гидроксиметил)фосфиновая кислота. Кислотно-основные свойства и поведение в присутствии ионов некоторых металлов // Журн. общ. химии. – 2009. – Т. 79, Вып. 6. – С. 902–907.
6. *Боос Г.А., Сальников Ю.И., Фаттахов С.Г., Неклюдов В.В., Шулаева М.М.* Состояние в растворе, протолитические и комплексообразующие свойства препарата пирафен // Тез. докл. XI Междунар. конф. «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». – Иваново, 2011. – С. 237–238.
7. *Bjerrum J., Skibsted L.H.* A Contribution to our knowledge of weak chloro complex formation by copper(II) in aqueous chloride solutions // Acta Chem. Scand. A. – 1977. – V. 31, No 8. – P. 673–677.
8. *Ремь Г.* Курс неорганической химии. – М.: Мир, 1974. – Т. 2. – 775 с.
9. *Сейфер Г.Б.* Циануровая кислота и цианураты // Координац. химия. – 2002. – Т. 28, № 5. – С. 323–347.

10. *Weng Dan-Feng, Wang Bing-Wu, Wang Zhe-Ming, Song Gao.* Polymorphism of $(\text{H}_2\text{mela})_2[\text{CuCl}_3]\text{Cl}$ (mela = melamine): structures, transformation and magnetic properties // *CrystEngComm.* – 2011. – V. 13. – P. 4683–4688.
11. *Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C., Virebo D.* E-map improvement in direct procedures // *Acta Crystallogr. A.* – 1991. – V. 47, No 6. – P. 744–748.
12. *Sheldrick G.M.* SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Determination. – Göttingen, Germany: University of Göttingen, 1997.
13. *Farrugia L.J.* WinGX 1.64.05. An Integrated System of Windows Programs for the Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – V. 32. – P. 837–838.
14. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A), Bruker Advanced X-ray Solutions. – Madison, Wisconsin, USA: BrukerAXS Inc., 2006.
15. *Spek A.L.* PLATON, an Integrated Tool for the Analysis of the Results of a Single Crystal Structure Determination // *Acta Crystallogr. A.* – 1990. – V. 46, Suppl. – P. C-34.

Поступила в редакцию
27.06.12

Неклюдов Вадим Вячеславович – аспирант кафедры неорганической химии Казанского (Приволжского) федерального университета.

Воронина Юлия Константиновна – кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: voronina@iopc.ru

Боос Галина Арведовна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: Galina.Boos@ksu.ru

Шулаева Марина Михайловна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химико-биологических исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: mshulaeva@iopc.ru

Фаттахов Саитарей Галяевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химико-биологических исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: mshulaeva@iopc.ru

Сальников Юрий Иванович – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической химии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: Jura.Salnikov@ksu.ru