

## DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA FARMACEUTICA

# ESTUDIO DE LA FORMACION DE COMPLEJOS DE LA 4,5-DIAMINO 3-METIL-2,6-DIOXO- 1, 2, 3, 6, -TETRAHIDROPIRIMIDINA CON CATIONES DIVALENTES DE LA PRIMERA SERIE DE TRANSICION

A. Matilla Hernández y C. Valenzuela Calahorra

### RESUMEN

Se investiga la formación de complejos en disolución acuosa y medio hidroetanólico, del clorhidrato de la 4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6, -tetrahidropirimidina ( $\text{LH}_2\text{Cl}$ ) con cationes divalentes de la primera serie de transición por métodos potenciométricos conductimétricos y espectrofotométricos. Los datos potenciométricos o espectrofotométricos permiten determinar las constantes estequiométricas globales de formación de complejos con relaciones metal/ligando 1/1, 1/2 y 1/3 a  $25.00 \pm 0.05$  °C,  $I=0.1$  M(KCl) y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ).

De la mezcla  $\text{Cu (II)-LH}_2\text{Cl}$  se aísla un sólido verde de aspecto microcristalino. La caracterización de este compuesto por análisis elemental, espectroscopia IR, análisis térmico (TG, ATD), y medidas magnéticas conduce a la fórmula  $\text{CuLCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

### SUMMARY

The formation of the complexes in aqueous solution and ethanolic medium, between the 4,5-diamine-3-methyl-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahydropyrimidine hydrochloride and some bivalent ions of the first row transition elements, has been investigated by potentiometric, conductometric and spectrophotometric methods. The potentiometric or spectrophotometric data, allow to obtain the overall stoichiometric stability constants for several complexes with metal/ligand ratios 1/1, 1/2 and 1/3 at  $25.00 \pm 0.05$  °C,  $I=0.1$  M(KCl) in inert atmosphere ( $\text{N}_2$ ).

From the  $\text{Cu-LH}_2\text{Cl}$  we have isolated a microcrystalline green solid. The characterisation of this material by elemental analysis, IR spectroscopy, thermal analysis (TG, DTA) and magnetic measurements given the formula  $\text{CuLCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

### INTRODUCCION

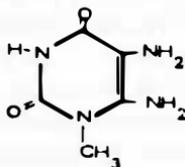
El gran interés que presentan los compuestos pirimidínicos en sí y como integrantes de gran número de biomoléculas ha conducido a la realización de numero-

esos trabajos encaminados a estudiar sus propiedades químicas y capacidad complejante frente a iones metálicos.

En publicaciones anteriores informamos sobre la estabilidad en disolución (4) y la caracterización (5) de la 4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina (LH). El presente trabajo pretende ahondar en el conocimiento de la capacidad complejante de 4,5-diaminopirimidinas investigando sistemas metal-ligando de cationes divalentes de transición (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) y LH, por técnicas potenciométricas, conductimétricas y espectrofotométricas.

A partir de disoluciones de Cu y LH se aisló un producto sólido que se investiga por análisis químico, espectroscopía IR, medidas magnéticas y análisis térmico.

FIGURA 1



1. 4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina.

## PARTE EXPERIMENTAL

La 4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina (LH) y su clorhidrato (LH<sub>2</sub>Cl) fueron sintetizados siguiendo métodos descritos en bibliografía (6) y caracterizados según se describe en un trabajo anterior (5).

Las valoraciones potenciométricas se realizaron en un equipo Radiometer modelo 662, acoplado a un baño termostático que controló la temperatura a 25±0.05 °C. sobre atmósfera de N<sub>2</sub> purificada de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y presaturada de agua. La fuerza iónica se ajustó a 0.1 M en KCl y se utilizó agua exenta de gases. Las valoraciones conductimétricas se realizaron en idénticas condiciones pero sin ajustar la fuerza iónica, acoplado al equipo valorador un conductímetro Radiometer CDM-3.

Para los estudios espectrofotométricos en disolución se utilizó un espectrofotómetro ultravioleta-visible Varian Cary-219, y células de cuarzo de un centímetro de espesor óptico. Siempre que se trabajó en disolución se utilizó agua exenta de gases y sobre las disoluciones se dispuso una atmósfera de N<sub>2</sub>. Las sales metálicas utilizadas fueron los cloruros excepto en el caso del Fe (II) que se empleó el sulfato.

Para el estudio de la fase sólida aislada del sistema Cu (II) / LH Cl se utilizó un espectrofotómetro IR Beckman-2460 y un equipo de análisis térmico Rigaku. Las

medidas magnéticas se realizaron siguiendo el método de Gouy a 20°C utilizando una microbalanza Staton SM-12 y un electroimán Newport Instruments Ltd. Los análisis químicos de C, H y N se realizaron en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de esta Universidad, el Cu (II) se valoró por espectrofotometría de absorción atómica.

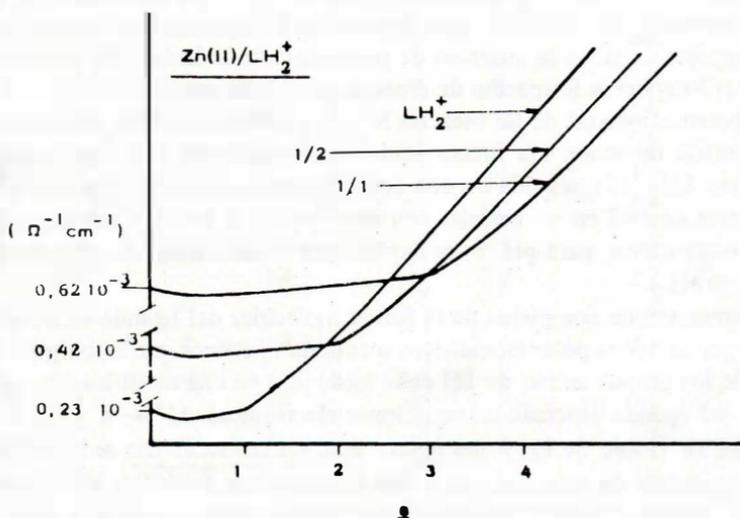
## RESULTADOS Y DISCUSION

### *Estudio en disolución*

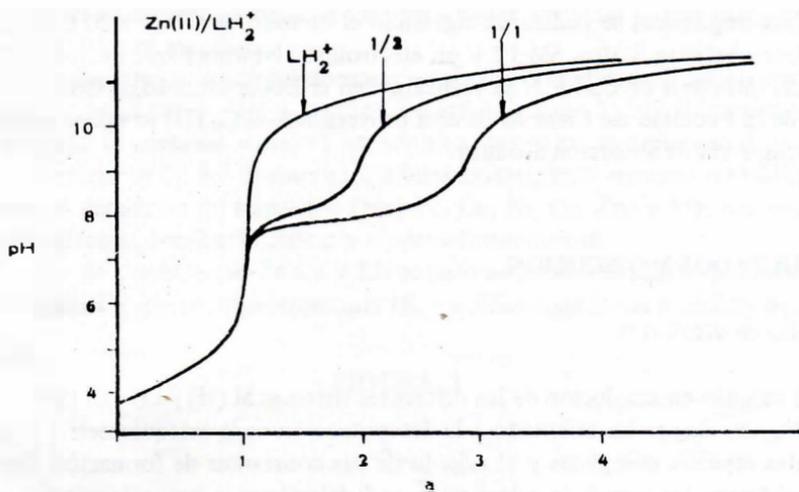
El estudio en disolución de los diferentes sistemas M (II) / LH<sub>2</sub>Cl (M=Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) se ha orientado a la determinación de la estequiometría de las diferentes especies complejas y al cálculo de sus constantes de formación. Para ello se registraron las curvas de valoración conductimétrica y potenciométrica, frente a KOH 0.1 M, de 25 cc. de disoluciones mezcla con relación M (II) /Ligando 1/1 y 1/2, siendo la concentración de LH<sub>2</sub>Cl 2.5 10<sup>-3</sup>M.

Las figuras 2 y 3 muestran, a título de ejemplo, las valoraciones conductimétricas y potenciométricas del sistema Zn (II) / LH<sub>2</sub>Cl.

FIGURAS 2 y 3



2. Valoración conductimétrica correspondiente al sistema Zn (II) / LH<sub>2</sub>Cl.



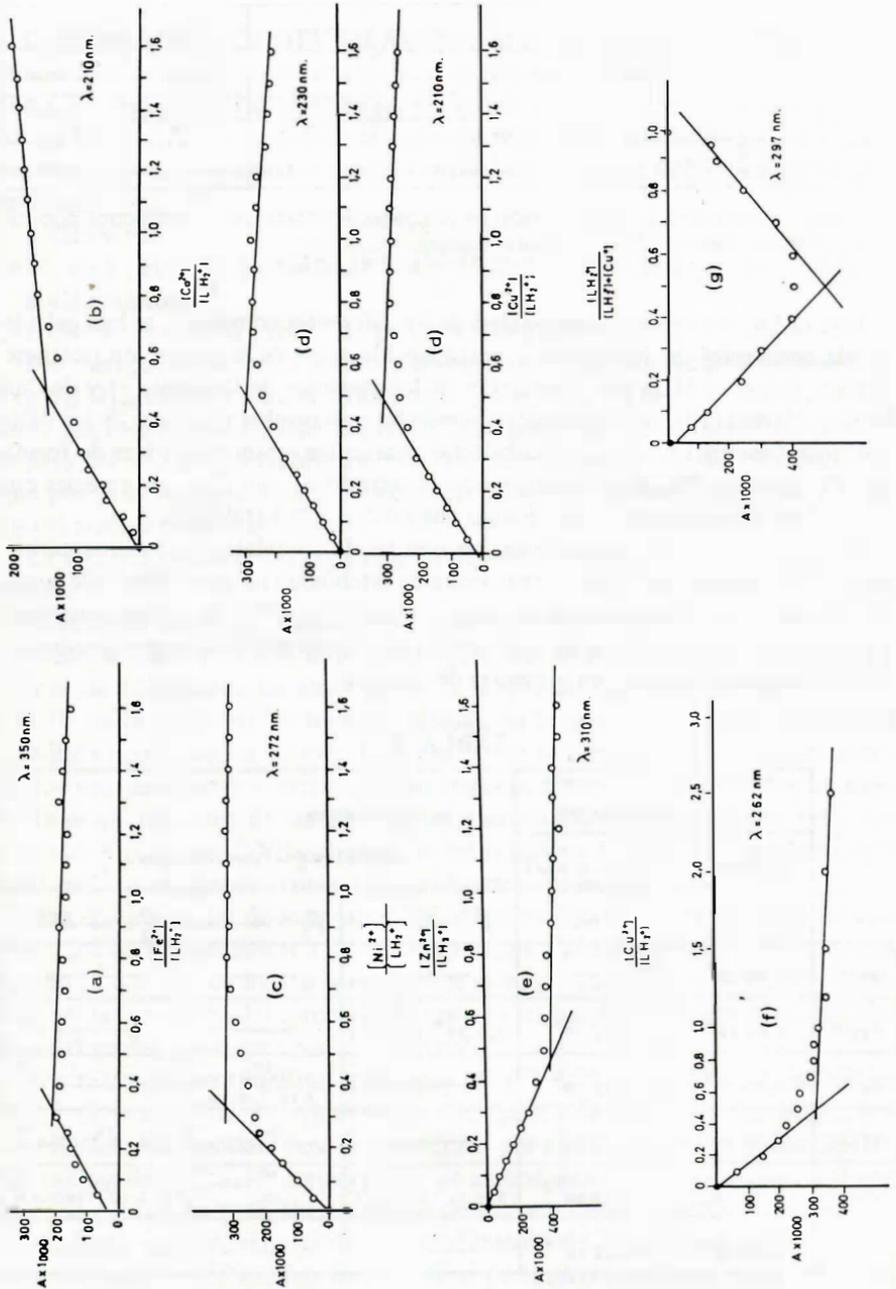
3. Valoración potenciométrica correspondiente al sistema Zn (II) /  $\text{LH}_2\text{Cl}$ .

En las curvas de valoración conductimétrica de todas las mezclas con M (II) / ligado igual a 1/1 se observa una inflexión para valores de  $a$  ( $a$ =moles de KOH adicionada / moles de ligando) superiores en dos unidades a la correspondiente valoración de ligando LH. Por otra parte todas las curvas de valoración de mezclas 1/2, presentan una inflexión para valores de  $a$  superiores en una sola unidad. Este comportamiento y la ausencia de precipitación de hidróxido metálico en las mezclas 1/2 sugiere la formación de especies complejas neutras ML.

Las potenciometrías de las mezclas M (II) /  $\text{LH}_2\text{Cl}$  muestran la neutralización de un protón de moderada fuerza ácida correspondi del ligando  $\text{LH}_2^+$  (5), seguida de una zona de tamponamiento con una inflexión, para valores de  $a=3$  en las mezclas con relación 1/1 y para  $a=2$  en las 1/2. El hábito de estas curvas, para  $\text{pH}>6$ , se explica por la formación de especies complejas del tipo  $\text{ML}_2$ .

La formación de complejos de la forma molecular del ligando (LH) no puede seguirse por métodos potenciométricos o conductimétricos, sin embargo la coordinación de los grupos amino de LH debe traducirse en una modificación del espectro UV. del ligando asociado a transiciones electrónicas  $\pi^* \leftarrow n$  (5) y también, del espectro visible de los iones coloreados. En consecuencia se ha confirmado la estequiometría de tales complejos por el método de Job (7) y Yoe-Jones (8) en disolución acuosa y medio hidroetanólico, en el que se ha observado, para algunos sistemas metal-ligando, cambios de coloración más acentuados. La figura 4 muestra los resultados para algunos sistemas metal / ligando y en la tabla I se recogen en su totalidad.

FIGURA 4



4. Aplicación de los métodos de Job y Yoe-Jones a algunos sistemas M (II) / LH<sub>2</sub>Cl. (a.b.c. d.e. medio hidroetanolico, f.g. medio acuoso).

TABLA I

Estequiometria (M/L)	Mn(II)	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)
1/1	—	+ (Job) <sup>*</sup>	+ —	—	-(Job) <sup>**</sup>	—
1/2	—	+ (Job) <sup>*</sup>	+(Job y Yoe-Jones) <sup>*</sup>	+(Job y Yoe-Jones) <sup>*</sup>	+(Job y Yoe-Jones) <sup>*</sup>	—
1/3	—	+(Job y Yoe-Jones) <sup>*</sup>	—			

1. Estequiometria de las diferentes especies complejas detectadas por vía espectrofotométrica. (\* Medio hidroetanólico, \*\* Medio acuoso).

Con el fin de estimar la estabilidad de los diferentes complejos, se han calculado sus constantes de formación a partir de los datos de la valoración potenciométrica (especies ML), por adaptación de los métodos de Bjerrum (9) y de Chaberek y Martell (10). Analogamente, cuando ha sido posible y a partir de los datos espectrofotométricos, se han calculado las constantes estequiométricas de formación de especies  $[M(LH)_n]^{2+}$ , utilizando el método de Job (7) para especies con  $n=1$  y el de Yoe-Jones (8) para aquellas que poseen  $n > 1$  (tabla 2).

La comparación de estas constantes con las de complejos de 5-nitrosopirimidinas (1-3) indican una notoria semejanza de estabilidad lo que sugiere que la sustitución del grupo 5-nitroso por un grupo amino no modifica de manera sustancial la capacidad complejante de estas pirimidinas, aunque sí afecta en gran medida su estabilidad en disolución y en presencia de oxígeno.

TABLA 2

	METODOS POTENCIOMETRICOS		METODOS ESPECTROFOTOMETRICOS		
	Bjerrum	Chab. & Mart.	$\beta_1$ (Job)	$\beta_2$ (Yoe-Jones)	$\beta_3$ (Yoe-Jones)
	$\beta_2$ (ML <sub>2</sub> )	$\beta_2$ (ML <sub>2</sub> )			
Mn(II)	$1,92 \cdot 10^8$	—	—	—	—
Fe(II)	$6,60 \cdot 10^{11}$	$8,57 \cdot 10^{11}$	$1,1 \cdot 10^5$ (300nm.) <sup>**</sup>	—	—
Co(II)	$2,96 \cdot 10^9$	$3,97 \cdot 10^9$	—	$1,1 \cdot 10^{10}$ (210nm.) <sup>*</sup> $1,5 \cdot 10^{10}$ (250nm.) <sup>*</sup>	—
Ni(II)	$7,56 \cdot 10^9$	$3,12 \cdot 10^9$	—	$2,4 \cdot 10^{10}$ (272nm.) <sup>*</sup>	$1,4 \cdot 10^{14}$ (300nm.) <sup>*</sup>
Cu(II)	$3,21 \cdot 10^{12}$	$1,12 \cdot 10^{12}$	$5,1 \cdot 10^5$ (277nm.) <sup>**</sup>	$1,2 \cdot 10^{10}$ (282nm.) <sup>**</sup> $2,0 \cdot 10^{10}$ (210nm.) <sup>*</sup>	$7,2 \cdot 10^{13}$ (290nm.) <sup>*</sup>
Zn(II)	$3,63 \cdot 10^{11}$	$2,32 \cdot 10^{10}$	—	—	—

2. Constantes de estabilidad de las diferentes especies formadas en los diferentes sistemas M (II) / Ligando. (\*Medio hidroetanólico, \*\* Medio acuoso.).

### *Estudio de las fases sólidas aisladas en el sistema Cu (II) / LH<sub>2</sub>Cl.*

De las mezclas de Cu (ii) y LH<sub>2</sub>Cl, sea cual sea su relación y en un periodo de tiempo más o menos largo, se separa un precipitado verde de aspecto microcristalino. En disoluciones casi saturadas de ligando y Cu (II) la precipitación se verifica en uno o dos minutos. Este precipitado verde, por desecación a 80°C y a vacío, vira a un color marrón oscuro. El análisis elemental de ambos productos es el siguiente:

Sólido verde:

C=21,66 % ; H=5,04 % ; N=20,18 % ; Cl=12,80 % ; Cu=11,51 % ; O (dif)=28,81 %.

Sólido marrón:

C=26,88 % ; H=3,59 % ; N=25,51 % ; Cl=15,91 % ; Cu=14,23 % ; O (dif)=14,28 %.

Los resultados de estos análisis corresponden a las fórmulas empíricas C<sub>10</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>Cu para el sólido verde y C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Cu, para el producto marrón, lo que representa para la desecación del sólido verde, una pérdida de peso del 19,5 % equivalente a la esperada para la eliminación de 6 moléculas de agua por peso fórmula. Esta interpretación encuentra pleno apoyo en los resultados del análisis termogravimétrico.

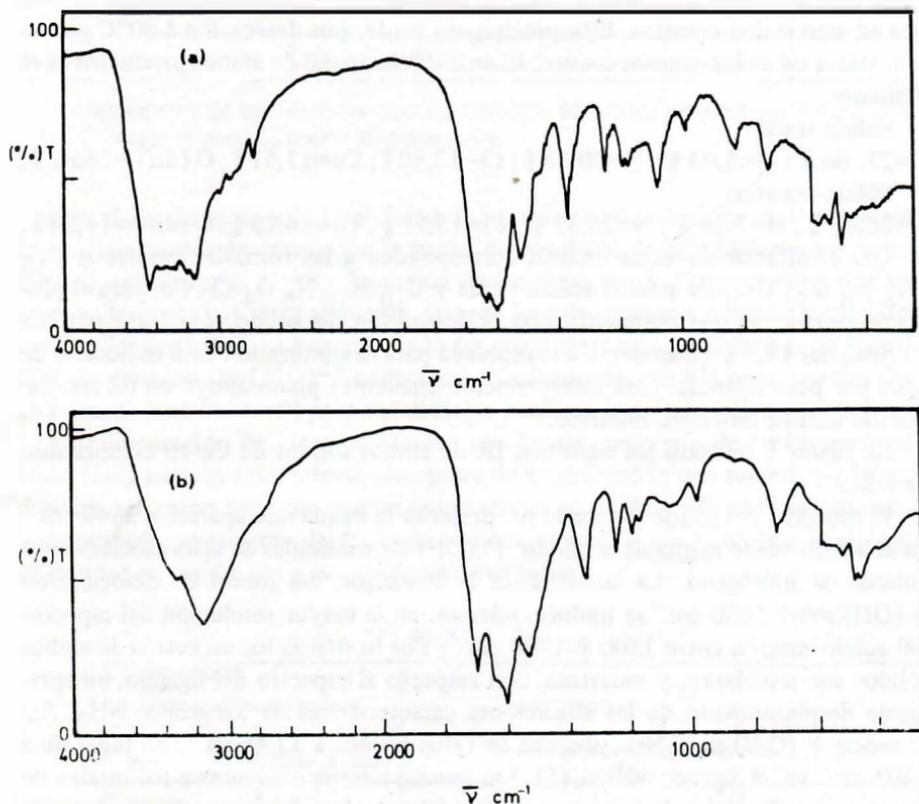
La figura 5 muestra los espectros IR de ambos sólidos de Cu en comprimido de KBr.

El espectro del sólido desecado no presenta la banda que aparece a 3640 cm<sup>-1</sup> en el sólido verde asignable al modo  $\nu$  (OH) de moléculas de agua asociadas por enlaces de hidrógeno. La ausencia de la absorción del modo de deformación  $\delta$  (OH) sobre 1630 cm<sup>-1</sup> se traduce, además, en la mayor resolución del espectro del sólido marrón entre 1500 y 1700 cm<sup>-1</sup>. Por lo demás los espectros de ambos sólidos son semejantes y muestran, con respecto al espectro del ligando, un apreciable desplazamiento de las absorciones características de los grupos NH<sub>2</sub>. Así el modo  $\nu$  (C-N) de C-NH<sub>2</sub> absorbe en estos sólidos a 1370 cm<sup>-1</sup>, en lugar de a 1403 cm<sup>-1</sup> en el ligando sólido (5). Las bandas correspondientes a los modos de tensión  $\nu$  (as)  $\nu$  (s) de los grupos NH<sub>2</sub> están mucho menos resueltas en los sólidos, y los correspondientes a  $\nu$  (C-O) aparecen a 1080 cm<sup>-1</sup> más bajos que en el ligando lo que parece indicar que el oxígeno en posición seis también debe intervenir en la formación del complejo. El resto de las bandas no sufren desplazamientos sustanciales con respecto a las del ligando.

Los termogramas muestran que entre 80 y 175°C el sólido verde pierde un 19,5 % de peso y que corresponde a la eliminación de seis moléculas de agua por peso fórmula (de acuerdo con lo encontrado por análisis elemental y desecación). Por encima de 175°C los termogramas de ambos sólidos son semejantes y muestran una pérdida de peso sin separación de etapas y débiles efectos exo o endotérmicos, hasta que un importante desprendimiento de calor y una rápida pérdida de peso (hacia 500°C) refleja la etapa final de la pirólisis de la muestra. Hacia los 600°C los sólidos verde y marrón han perdido el 90,19 % y 80,77 % de peso respectivamente, dejando un residuo de la magnitud esperada para la formación de óxi-

do de cobre. A estas temperaturas la descomposición del ligando se ha completado (5).

FIGURA 5

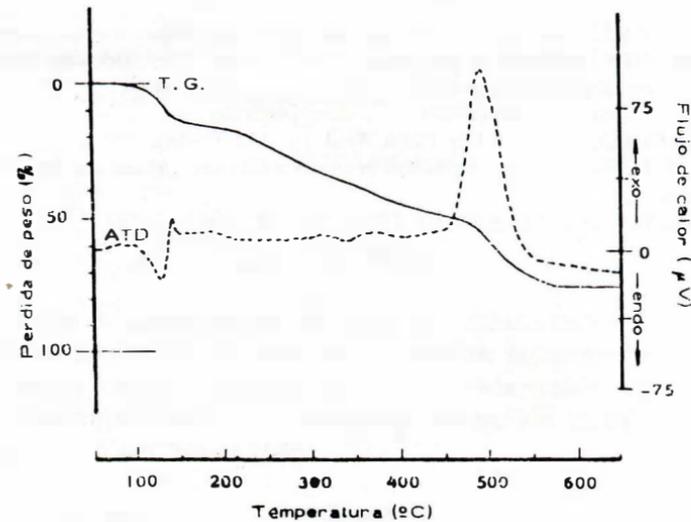


5. Espectros IR de las fases sólidas aisladas en el sistema Cu (II) / LH<sub>2</sub>Cl. (a. sólido verde, b. sólido marrón).

Las medidas de susceptibilidad magnética proporcionan valores para el momento magnético efectivo del ión Cu (II) de 1,86 M.B. y 1,80 M.B. en los sólidos verde y marrón, respectivamente, algo superiores a los correspondientes a un electrón desapareado, pero similares a los de complejos octaédricos de Cu (II) con distorsión Jahn-Teller.

Los espectros en el ultravioleta de disoluciones acuosas de ambos sólidos muestran un desplazamiento ipsocrómico de aproximadamente 5nm. con respecto al ligando libre para las bandas correspondientes a las transiciones  $\Pi^* \leftarrow n$ , lo que refleja la participación del grupo NH en la coordinación. Las bandas correspondientes a las transiciones  $\Pi^* \leftarrow \Pi^*$  del ligando se afectan en menor extensión.

FIGURA 6



6. Diagramas de T.G. y A.T.D. correspondientes al sólido verde aislado en el sistema Cu (II) /  $\text{LH}_2\text{Cl}$ .

De todo lo anterior y de la reacción negativa para los cloruros en las disoluciones acuosas de ambos sólidos se desprende que la reacción entre el  $\text{CuCl}$  y  $\text{LH}_2\text{Cl}$  en disolución acuosa conduce a la formación del dicloro-bis(4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina) cobre (II) hexahidrato, que se obtiene en forma de microcristales de color verde y que se deshidratan con relativa facilidad para dar el producto anhidro estable de color marrón y para el que, en base a los resultados experimentales disponibles, se postula un entorno octaédrico distorsionado para el Cu (II) con dos iones cloruro ocupando las posiciones trans y las restantes, ocupadas por dos ligandos coordinados en forma molecular (LH) a través de los átomos de nitrógeno en cinco y oxígeno

#### BIBLIOGRAFIA

1. GARCIA MINO, J.S.; LOPEZ GONZALEZ, J.D.; MORENO CARRETERO, M.A.; SALAS PELEGRIN, J.M.; An. Quim., 77, 336 (1981).
2. VALENZUELA CALAHORRO, C.; SALAS PELEGRIN, J.M.; LOPEZ GONZALEZ, J.D.; An. Quim. 76, 246 (1980).
3. VALENZUELA CALAHORRO, C.; LOPEZ GONZALEZ, J.D.; LOPEZ GARZON, R.; An. Quim. 78, 184 (1982).
4. VALENZUELA CALAHORRO, C.; MATILLA HERNANDEZ, A.; Ars Pharmaceutica 25, 349 (1984).

5. MATILLA HERNANDEZ, A.; VALENZUELA CALAHORRO, C.; *An. Quim.* 80, 456 (1984).
6. RODRIGUEZ MELGAREJO, C.; "Derivados de aminopirimidinas, estudio de aminopirimidinas simples y productos de condensación con glucosa". Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada 1979.
7. JOB, D.; *Ann. Chim.* 9, 114 (1927).
8. YOE, J.H.; JONES, A.L.; *Ind. Eng. Chim. Anal.* 16, 111 (1944).
9. BJERRUM, J.; "Metal amine formation in aqueous solution", Hease and Son, Copenhagen (1960).
10. CHABERK, S.; MARTELL, A.; *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5052 (1952).