

На правах рукописи

ГИЛЯЗЕТДИНОВ ЭДУАРД МАХМУТОВИЧ

**ТЕРМОДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ, КИНЕТИКА РЕАКЦИЙ
ЗАМЕЩЕНИЯ, СТРУКТУРА КОМПЛЕКСОВ И
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ В РАСТВОРАХ МЕДИ(II)
С ГИСТИДИНОМ И ОЛИГОПЕПТИДАМИ**

02.00.01 – Неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

КАЗАНЬ - 2011

Работа выполнена на кафедре неорганической химии и в научно-исследовательской лаборатории координационных соединений Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный руководитель:

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Штырлин Валерий Григорьевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Кузнецов Андрей Михайлович

кандидат химических наук, доцент
Гарифзянов Айрат Ризванович

Ведущая организация:

Институт общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова РАН
(г. Москва)

Защита состоится «8» декабря 2011 г. в 14 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А. М. Бутлерова КФУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КФУ, Химический институт им. А.М. Бутлерова.

Автореферат разослан «__» ноября 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
кандидат химических наук

Казымова М. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Исследование взаимосвязи между строением, устойчивостью и реакционной способностью комплексных соединений меди(II) с аминокислотами и олигопептидами представляет жизненно важный интерес для моделирования медьсодержащих ферментов и понимания биологического транспорта меди. Особую значимость приобретает изучение гомо- и гетеролигандных комплексов меди(II) с гистидином (HisH), поскольку именно они участвуют в транспорте меди в живых организмах. При этом *бис*-(*L*-гистидинато)медь(II) является пока единственным эффективным средством лечения тяжелой болезни Менкеса, обусловленной генетическими нарушениями синтеза АТФ-азы Менкеса. Лекарственный эффект достигается, вероятно, благодаря тому, что $\text{Cu}(\text{His})_2$ транспортируется в клетку, минуя АТФ-азу Менкеса, а затем обменивает медь с сывороточным альбумином через образование интермедиатов – гетеролигандных комплексов. Однако структура и устойчивость гомо- и гетеролигандных комплексов меди(II) с гистидином в водных растворах остаются малоизученными. Исследование таких комплексов тем более актуально, что они моделируют активные центры медьсодержащих ферментов, многие из которых включают гистидиновый остаток.

Поскольку природные аминокислоты и олигопептиды асимметричны, детальное исследование их неизбежно приводит к проблеме специфичности и селективности процессов в живой природе, являющейся одной из центральных в современном естествознании. Эта проблема имеет прямое отношение к координационной химии, поскольку ионы металлов уже на первых ступенях биохимической эволюции могли контролировать селективность многих процессов путем координации к ним аминокислот и пептидов. Изучение энантиоселективных эффектов в реакциях лабильных комплексов металлов с аминокислотами имеет помимо теоретического также и большое практическое значение. В частности, на использовании стереоселективных эффектов основан новый метод разделения энантиомеров аминокислот – лигандобменная хроматография.

Однако до сих пор энантиоселективные эффекты в реакциях образования гомо- и гетеролигандных комплексов меди(II) с аминокислотами и асимметричными олигопептидами остаются практически не исследованными. Из всех изученных *L*-, *D*- и *DL*-форм аминокислот только для гистидина в работах группы L.D. Pettit была выявлена некоторая стереоселективность в образовании гомолигандных комплексов с медью(II), однако другие авторы не подтвердили достоверности этих результатов. Стереоэффекты в образовании гетеролигандных комплексов меди(II) с аминокислотами и ди- или трипептидами до наших работ обнаружены не были.

Цель работы заключалась в том, чтобы определить термодинамические параметры равновесий образования гомо- и гетеролигандных комплексов меди(II) с *L*- и *D*-гистидином и олигопептидами, кинетические характеристики реакций химического обмена, спектральные параметры комплексов, выявить на этой основе стереоселективные эффекты в реакциях комплексообразования и замещения лигандов и дать им структурную интерпретацию.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые:

- Путем математического моделирования данных рН-метрии и спектрофотометрии определены составы и константы образования комплексов в системах медь(II) – *L*/*DL*-гистидин в широком диапазоне рН и интервале температур 15-55 °С на фоне 1 моль/л KNO_3 .

- Методом рН-метрии установлены составы и константы образования комплексов в системах медь(II) – дипептид (глицилглицин, глицил-*L*-тирозин, *L*-тирозил-*L*-фенил-аланин), медь(II) – трипептид (глицилглицилглицин, глицилглицил-*L*-тирозин) и в соответствующих тройных системах медь(II) – *L/D*-гистидин – дипептид и медь(II) – *L/D*-гистидин – трипептид в широких диапазонах рН (25 °С, 1 моль/л KNO₃).
- Из экспериментальных оптических и ЭПР спектров растворов в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин путем моделирования на ЭВМ реконструированы спектры индивидуальных комплексных форм.
- Квантово-химическими расчетами методом DFT с учетом эффектов сольватации оптимизированы геометрии различных изомеров энантимерно однородных и *мезо*-комплексов состава Cu(His)(HisH)⁺ и Cu(His)₂.
- Подтверждена значительная стереоселективность образования комплекса Cu(His)(HisH)⁺ и обнаружена небольшая стереоселективность противоположного знака в образовании комплекса Cu(His)₂. Выявлены стереоселективные эффекты в электронных спектрах поглощения и ЭПР спектрах комплексов Cu(His)(HisH)⁺ и Cu(His)₂. Дано структурное объяснение обнаруженных стереоселективных эффектов с учетом данных квантово-химических расчетов.
- По данным метода ЯМ релаксации протонов воды определены константы скорости реакций лигандного обмена в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин при 15, 25 и 35 °С. Обнаружена и объяснена значительная стереоселективность в реакциях лигандного обмена между формами HisH или His⁻ и комплексом Cu(His)₂ с повышенной лабильностью системы медь(II) – *L*-гистидин относительно системы медь(II) – *DL*-гистидин.
- На основе данных метода ЯМ релаксации обнаружена и описана катализируемая гидроксид-ионом реакция обмена протона координированного имидазольного кольца в растворах Cu(His)₂.
- Установлено повышение устойчивости дипептидных комплексов меди(II) при введении ароматического заместителя во второе положение дипептида за счет *d*- π -взаимодействия.
- Выявлены и структурно интерпретированы значимые эффекты стереоселективности в образовании ряда гетеролигандных комплексов в системах медь(II) – *L/D*-гистидин – дипептид (глицил-*L*-тирозин, *L*-тирозил-*L*-фенилаланин) с доминированием *мезо*-форм.
- По данным квантово-химических расчетов установлена структура глицилглицил-*L*-тирозина с гидратной оболочкой из 56 молекул воды в виде левозакрученной спирали и выявлено *d*- π -взаимодействие между феноксильным кольцом этого лиганда и медью(II).
- Зафиксированы и объяснены стереоселективные эффекты образования гетеролигандных комплексов в системах медь(II) – *L/D*-гистидин – глицилглицил-*L*-тирозин с преимущественным накоплением форм с *L*-гистидином.

Практическая значимость. Результаты работы представляют ценность для развития координационной, физической и бионеорганической химии переходных *3d*-металлов, поскольку углубляют представления о комплексообразовании, кинетике и механизмах быстрых реакций химического обмена и замещения с участием биолигандов. Развита новый подход к совместному использованию методов рН-метрии, спектрофотометрии, ЭПР и ЯМ релаксации в сочетании с математическим моделированием и квантово-химическими расчетами, позволяющий определять параметры термодинамики комплексообразования, лабильности и строения комплексов

меди(II). Выявленные в работе тонкие факторы, контролирующие стереоселективность образования изученных комплексов меди(II), создают возможность для предсказания и объяснения стереоселективных эффектов в комплексообразовании других металлов с различными лигандами. Результаты исследования влияния природы аминокислот, ди- и трипептидов на состав, структуру, устойчивость и динамическое поведение гомо- и гетеролигандных соединений меди(II) до известной степени позволяют прогнозировать свойства комплексов с другими биолигандами. Установленные особенности строения, устойчивости и динамического поведения комплексов меди(II) с *L*-гистидином позволяют лучше понять их биологическую роль в составе композиций аминокислот с микроэлементами, имеющих перспективы медицинского применения.

Личный вклад автора заключается в экспериментальном исследовании методами рН-метрии, электронной спектроскопии и ЯМР-релаксации многокомпонентных систем, в математической обработке экспериментальных данных, обсуждении и обобщении полученных результатов.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на XVI и XVII Международных конференциях по химической термодинамике в России (Суздаль, 2007; Казань, 2009), VIII, IX и X Научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ Казанского (Приволжского) Федерального университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2008, 2009, 2011), Всероссийской молодёжной школе с международным участием «Магнитный резонанс в химической и биологической физике» (Новосибирск 2010), V Всероссийской молодёжной научно-инновационной школе «Математика и математическое моделирование» (Саров, 2011), XXV Международной Чугаевской конференции по координационной химии и II Молодежной конференции-школе «Физико-химические методы в химии координационных соединений» (Суздаль, 2011).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 1 статья в международном журнале, 1 статья в сборнике, материалы и тезисы 10 докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, 1 статья находится в печати в международном журнале.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, главы литературного обзора, трех глав экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 256 наименований и приложения. Диссертация изложена на 178 страницах, содержит 13 таблиц и 68 рисунков, кроме того, на 119 страницах приложения помещены 43 таблицы и 1 рисунок.

В первой главе рассмотрены сведения о строении и устойчивости гомолигандных комплексов меди(II) с гистидином и олигопептидами, а также гетеролигандных координационных соединений меди(II) с аминокислотами и дипептидами, проанализированы энантиоселективные эффекты в комплексообразовании меди(II) с биолигандами, рассмотрены кинетика и механизмы реакций замещения и обмена лигандов в растворах координационных соединений меди(II).

Вторая глава содержит постановку задачи и методику эксперимента.

Третья и четвертая главы представляют собой обсуждение результатов работы. В третьей главе представлены данные по термодинамике комплексообразования, кинетике реакций химического обмена, стереоселективным эффектам и структуре комплексов в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин. В четвертой главе последовательно описаны термодинамика, стереоселективность образования и строение

гомо- и гетеролигандных комплексов в системах медь(II) – олигопептид и медь(II) – *L/D*-гистидин – олигопептид.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Постановка задачи и методика эксперимента (глава 2)

Для достижения цели работы методами рН-метрии, спектрофотометрии, ЯМ релаксации, ЭПР и математического моделирования с привлечением квантовохимических расчетов были исследованы термодинамика комплексообразования, кинетика реакций химического обмена, структура комплексов и стереоселективные эффекты в бинарных системах медь(II) – *L/DL*-гистидин, медь(II) – дипептид {глицилглицин (GGH), глицил-*L*-тирозин (GYH), *L*-тирозил-*L*-фенилаланин (YFH)}, медь(II) – трипептид {глицилглицилглицин (GGGH), глицилглицил-*L*-тирозин (GGYH)} и в тройных системах медь(II) – *L/D*-гистидин – дипептид (GGH, GYH, YFH), медь(II) – *L/D*-гистидин – трипептид (GGGH, GGYH) в широких диапазонах рН на фоне 1 моль/л KNO_3 . Совместное использование полученной структурной, термодинамической и динамической информации составляет основу для интерпретации выявленных стереоселективных эффектов.

Титрование выполняли на автоматических титраторах Basic Titrino 794 (Metrohm) со стеклянными электродами Metrohm 6.0228.000 и 907 Titrando (Metrohm) со стеклянными электродами Metrohm 6.0258.010 в условиях термостатирования с погрешностью ± 0.1 °С. Значения рН среды определяли также на рН-метре Thermo Orion 420A+. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Perkin-Elmer Lambda EZ-210. Времена спин-спиновой релаксации протонов воды (T_2) определяли на импульсном когерентном ЯМР спектрометре с частотой резонанса 15 МГц. Спектры ЭПР регистрировали на 3-см спектрометре Bruker ESP 300 и двухдиапазонном спектрометре Bruker Elexsys 680 с цифровой записью сигналов и ВЧ-модуляцией с частотой 100 кГц.

Константы протонирования лигандов, составы и константы образования комплексов определяли из зависимостей функции Бьеррума (n), коэффициента экстинкции (ϵ) или молярного коэффициента спин-спиновой релаксации ($1/c_M T_{2p}$) от рН при различных концентрациях металла (c_M) и лигандов (c_L) путем математического моделирования по программе CPRESSP. Реконструкция экспериментальных электронных спектров поглощения до спектров индивидуальных комплексных форм выполнялась с помощью программы MCR-ALS. Спектры ЭПР моделировались двумя методами. Первый метод основан на применении специально созданной программы, использующей теорию Вильсона-Кивельсона для ширины линий в пределе быстрого движения; второй метод использует функцию *chili* программы EasySpin, которая основана на решении уравнения Лиувилля без ограничений на скорости движения частиц. Параметры ЯМ релаксации и константы скорости реакций протонного и лигандного обмена для индивидуальных комплексов были найдены с помощью модифицированной программы STABLAB. Структуры трипептида GGYH и ряда комплексных форм были оптимизированы по программе GAMESS на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффектов растворителя в рамках модели PCM. Расчеты выполнены с использованием кластера Казанского университета, созданного в рамках проекта “Университетский кластер”, и кластера КазФ МСЦ РАН.

Комплексообразование, химический обмен, структура комплексов и стереоселективные эффекты в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин (глава 3)

Для определения составов и констант образования комплексов меди(II) с гистидином получен следующий массив информации: зависимости функции Бьеррума (n) от рН в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин при соотношении металл/лиганд 1:2 и температурах 15.0, 25.0, 35.0, 45.0 и 55.0 °С по данным метода рН-метрии; зависимости молярного коэффициента экстинкции (ϵ) от рН при нескольких длинах волн (λ) в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин при соотношениях металл/лиганд 1:2 и 1:5 и температурах 15, 25 и 35 °С, а также такие зависимости в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин при соотношениях металл/лиганд 1:1 (15, 25 и 35 °С) и 1:15 (25 и 35 °С) при различных концентрациях металла (c_M) и лиганда (c_L) по данным метода спектрофотометрии.

Совместный массив данных рН-метрии и спектрофотометрии полностью описан с помощью программы CPESPP набором из 13 комплексных форм (табл. 1). Константы образования комплексов $\text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-2}^-$ и $\text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-3}^{2-}$ (табл. 1) определены впервые. Анализ констант образования и спектральных характеристик частиц в табл. 1 позволил получить важную структурную информацию: в $\text{Cu}(\text{HisH})^{2+}$ лиганд связан глициноподобно без координации имидазольной группы; $\text{Cu}(\text{His})^+$ содержит гистаминоподобно связанный лиганд в экваториальных положениях и карбоксильную группу в аксиальной позиции; в $\text{Cu}(\text{HisH})_2^{2+}$ оба лиганда координированы глициноподобно; $\text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$ содержит один глициноподобно связанный лиганд с протонированным имидазольным кольцом и один гистаминоподобно связанный лиганд с аксиально координированной карбоксигруппой; в комплексе $\text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-1}$ присутствует гидроксогруппа; $\text{Cu}_2(\text{His})_2\text{H}_{-2}$ содержит два гидроксомостика, а в $\text{Cu}_2(\text{His})_2\text{H}_{-3}^-$ и $\text{Cu}_2(\text{His})_2\text{H}_{-4}^{2-}$, кроме того, имеются одна и две депротонированных имидазольных группы соответственно; депротонированные имидазольные группы имеются также в комплексах $\text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-2}^-$ и $\text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-3}^{2-}$.

Таблица 1

Логарифмы констант образования (β) и параметры электронных спектров поглощения комплексов меди(II) с *L*-гистидином (25.0 °С, 1.0 моль/л KNO_3)

№	Равновесие	$\lg\beta$	λ_{max} , нм	ϵ_{max} , моль ⁻¹ ·л см ⁻¹
1	$\text{Cu}^{2+} + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{HisH})^{2+}$	5.252(1)	729	39
2	$\text{Cu}^{2+} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})^+$	10.056(4)	688	40
3	$\text{Cu}^{2+} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-1} + \text{H}^+$	2.28(2)	625	42
4	$\text{Cu}^{2+} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-2}^- + 2\text{H}^+$	-9.15(1)	605*	59*
5	$\text{Cu}^{2+} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-3}^{2-} + 3\text{H}^+$	-22.06(3)	576	67
6	$\text{Cu}^{2+} + 2\text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{HisH})_2^{2+}$	9.502(6)	627	58
7	$\text{Cu}^{2+} + \text{His}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$	14.875(2)	608	60
8	$\text{Cu}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})_2$	17.985(3)	640	88
9	$\text{Cu}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_{-1}^- + \text{H}^+$	6.36(3)	632	94
10	$\text{Cu}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_{-2}^{2-} + 2\text{H}^+$	-6.09(3)	600	111
11	$2\text{Cu}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}_2(\text{His})_2\text{H}_{-2} + 2\text{H}^+$	7.58(3)	601	52
			330	470
12	$2\text{Cu}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}_2(\text{His})_2\text{H}_{-3}^- + 3\text{H}^+$	-3.87(3)	585	66
			336	700
13	$2\text{Cu}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}_2(\text{His})_2\text{H}_{-4}^{2-} + 4\text{H}^+$	-16.00(2)	605*	59*
			332	1090

* Средневзвешенное значение для комплексов $\text{Cu}(\text{His})\text{H}_{-2}^-$ и $\text{Cu}_2(\text{His})_2\text{H}_{-4}^{2-}$.

Особого внимания заслуживает электронный спектр поглощения комплекса $\text{Cu}(\text{His})_2$, который до сих пор не получил должного объяснения в литературе. Парадоксально большой длинноволновый сдвиг λ_{max} для $\text{Cu}(\text{His})_2$ относительно $\text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$ ($640 - 608 = 32$ нм) удаётся понять только при рассмотрении данных ЭПР и квантово-химических расчетов для комплексов $\text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$ и $\text{Cu}(\text{His})_2$ с *L*- и *D*-гистидином. Спектр ЭПР индивидуального комплекса $\text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$ (с *L*- и/или *D*-гистидином) хорошо описывается одной формой с тремя экваториально координированными атомами азота ($3N_{\text{eq}}$ -форма). В то же время спектр ЭПР комплекса $\text{Cu}(\text{L-His})_2$ успешно моделируется тремя формами, одна из которых содержит три экваториальных атома азота ($3N_{\text{eq}}$ -форма), другая - три экваториальных атома азота и один аксиальный ($3N_{\text{eq}}N_{\text{ax}}$ -форма), а третья – четыре экваториальных атома азота ($4N_{\text{eq}}$ -форма). Важно, что для комплекса $\text{Cu}(\text{L-His})_2$ константа СТС (A_0) уменьшается, а g_0 -фактор увеличивается при переходе от $3N_{\text{eq}}$ - к $3N_{\text{eq}}N_{\text{ax}}$ - и далее к $4N_{\text{eq}}$ -форме, что указывает на сильное тетраэдрическое искажение в $4N_{\text{eq}}$ -форме, причины которого становятся ясными из результатов квантово-химических расчетов (рис. 1). Как видно из рис. 1, все наиболее устойчивые формы комплексов с *L*-гистидином являются *цис*-изомерами по расположению аминогрупп. Этот факт мы относим за счет проявления *транс*-влияния в комплексах меди(II). Из рис. 1 очевидно, что *цис*- $3N_{\text{eq}}$ -формы комплексов $\text{Cu}(\text{L-His})(\text{L-HisH})^+$ и $\text{Cu}(\text{L-His})_2$ отличаются только наличием в первом водородной связи между аксиальной карбоксигруппой и протонированной имидазольной группой соседних лигандов. В то же время в *цис*- $4N_{\text{eq}}$ -форме комплекса $\text{Cu}(\text{L-His})_2$ по данным расчетов (рис. 1) очевидно сильное тетраэдрическое искажение (угол между плоскостями двух хелатных циклов соседних лигандов составляет 25.4°) как результат отталкивания двух имидазольных колец, расположенных в *цис*-положениях.

Тот факт, что депротонирование комплекса $\text{Cu}(\text{His})_2$ до $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_{-1}^-$ сопровождается только небольшим «фиолетовым сдвигом» максимума в электронном спектре поглощения ($640 - 632 = 8$ нм), объясняется трансвлиянием депротонированной имидазольной группы HisH_{-1}^{2-} , которое обуславливает увеличение доли $3N_{\text{eq}}N_{\text{ax}}$ -формы, поглощающей в более длинноволновой области относительно $4N_{\text{eq}}$ -формы. Координация второй депротонированной имидазольной группы вызывает значительный «фиолетовый сдвиг» при переходе от $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_{-1}^-$ к $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_{-2}^{2-}$ ($632 - 600 = 32$ нм), однако этот сдвиг отчасти нивелируется усилением тетраэдрического искажения (согласно расчетам угол между плоскостями двух хелатных циклов соседних лигандов в $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}_{-2}^{2-}$ увеличивается до 28.8°).

Как следует из табл. 2, значимые различия в константах образования *бис*-комплексов с *L*-гистидином по отношению к *DL*-гистидину (разность в значениях $\lg\beta$ превышает сумму 2σ) наблюдаются для $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}^+$ и $\text{Cu}(\text{His})_2$ во всем изученном диапазоне температур (за исключением 15.0 °C в случае $\text{Cu}(\text{His})_2$), при этом энантиомерно чистые формы $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}^+$ доминируют над *мезо*-формой, а для $\text{Cu}(\text{His})_2$ справедливо обратное. По данным табл. 2 рассчитаны константы образования ($\lg\beta$) и доли накопления (α) *мезо*-форм в растворе *DL*-гистидина при 25.0 °C: $\lg\beta = 15.109$ и $\alpha = 0.46$ для $\text{Cu}(\text{L-His})(\text{D-His})\text{H}^+$ и $\lg\beta = 18.321$ и $\alpha = 0.52$ для $\text{Cu}(\text{L-His})(\text{D-His})$. Тогда с учетом статистического фактора ($\lg 2 = 0.301$) эффект стереоселективности ($\Delta\lg\beta$) в образовании $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}^+$ может быть оценен как $\Delta\lg\beta = 14.875 - (15.109 - 0.301) = 0.067(4)$, а в образовании $\text{Cu}(\text{His})_2$ - как $\Delta\lg\beta = 17.985 - (18.321 - 0.301) = -0.035(5)$ (см. табл. 2).

В соответствии с данными на рис. 1 значительная стереоселективность образования комплекса $\text{Cu}(\text{His})_2\text{H}^+$ объясняется образованием водородной связи между карбоксильной группой и атомом азота имидазольной группы в форме *cis*- $\text{Cu}(\text{L-His})(\text{L-HisH}^+)$ (3N_{eq}), а небольшая стереоселективность образования комплекса $\text{Cu}(\text{His})_2$ обусловлена благоприятной аксиальной координацией имидазольной группы в форме *cis*- $\text{Cu}(\text{L-His})(\text{D-His})$ ($3\text{N}_{\text{eq}}\text{N}_{\text{ax}}$).

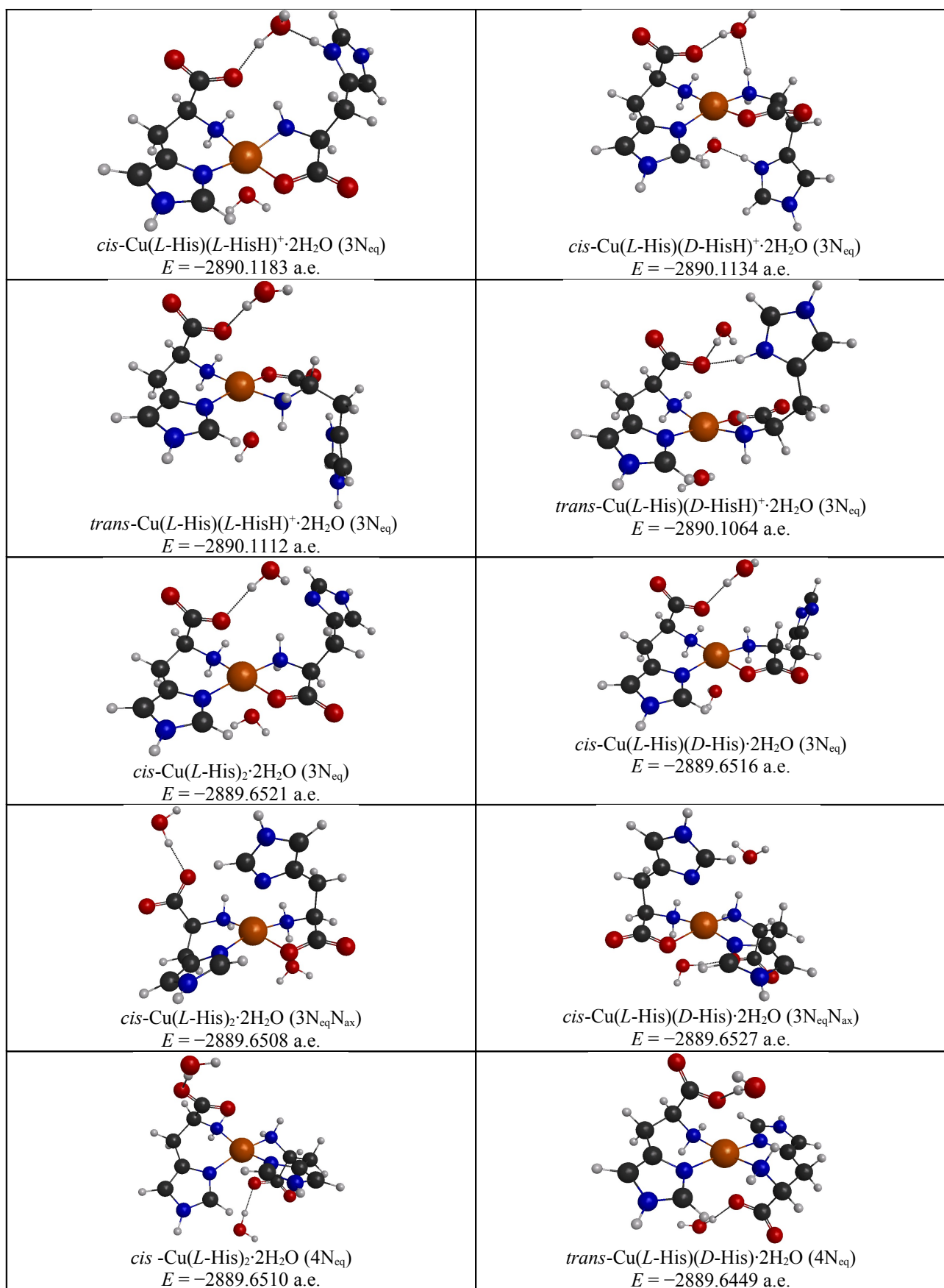


Рис. 1. Структуры и энергии образования наиболее стабильных изомеров комплексов состава Cu(His)(HisH)⁺·2H₂O и Cu(His)₂·2H₂O с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели PCM.

Таблица 2

Логарифмы констант и термодинамические параметры образования комплексов меди(II) с *L*- и *DL*-гистидином при различных температурах (1.0 моль/л KNO₃)

Равновесие	15 °С		25 °С		35 °С		45 °С		55 °С	
	<i>L</i>	<i>DL</i>	<i>L</i>	<i>DL</i>	<i>L</i>	<i>DL</i>	<i>L</i>	<i>DL</i>	<i>L</i>	<i>DL</i>
$\text{Cu}^{2+} + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{HisH})^{2+}$	5.328 ±0.00 2	5.320 ±0.00 2	5.252 ±0.00 1	5.249 ±0.00 1	5.178 ±0.00 2	5.171 ±0.00 2	5.105 ±0.00 1	5.096 ±0.00 1	5.030 ±0.00 1	5.021 ±0.00 1
$\text{Cu}^{2+} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})^+$	10.365 ±0.00 6	10.367 ±0.00 6	10.056 ±0.00 4	10.057 ±0.00 4	9.746 ±0.00 6	9.746 ±0.00 5	9.481 ±0.00 7	9.481 ±0.00 7	9.217 ±0.00 5	9.220 ±0.00 5
$\text{Cu}^{2+} + 2\text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{HisH})_2^{2+}$	9.61 ±0.01	9.60 ±0.01	9.502 ±0.00 5	9.498 ±0.00 5	9.407 ±0.00 6	9.402 ±0.00 5	9.286 ±0.00 6	9.286 ±0.00 6	9.145 ±0.00 4	9.132 ±0.00 4
$\text{Cu}^{2+} + \text{His}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$	15.245 ±0.00 3	15.205 ±0.00 3	14.875 ±0.00 2	14.843 ±0.00 2	14.535 ±0.00 2	14.499 ±0.00 2	14.201 ±0.00 2	14.173 ±0.00 3	13.866 ±0.00 2	13.835 ±0.00 2
$\text{Cu}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{His})_2$	18.456 ±0.00 5	18.474 ±0.00 6	17.985 ±0.00 3	18.003 ±0.00 2	17.550 ±0.00 4	17.565 ±0.00 3	17.121 ±0.00 4	17.149 ±0.00 5	16.708 ±0.00 3	16.731 ±0.00 3

$\text{Cu}(\text{HisH})^{2+}$ (*L/DL*): $\Delta H = -13.5 \pm 0.3$ кДж/моль, $\Delta S = 55.0 \pm 0.9$ Дж/(моль·К)

$\text{Cu}(\text{His})^+$ (*L/DL*): $\Delta H = -52.0 \pm 0.2$ кДж/моль, $\Delta S = 18.0 \pm 0.8$ Дж/(моль·К)

$\text{Cu}(\text{HisH})_2^{2+}$ (*L/DL*): $\Delta H = -20.6 \pm 0.9$ кДж/моль, $\Delta S = 112.8 \pm 3.1$ Дж/(моль·К)

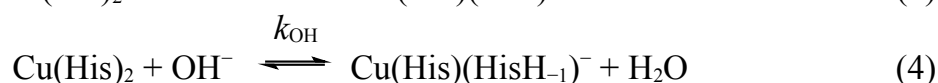
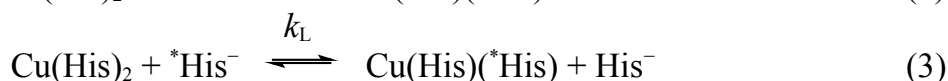
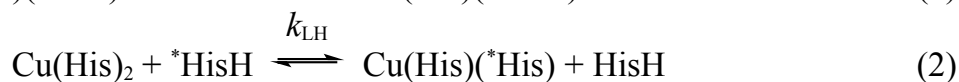
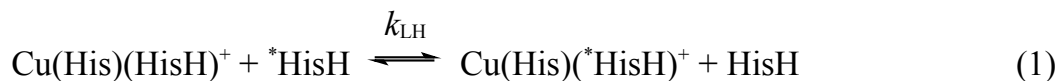
$\text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$ (*L*): $\Delta H = -62.1 \pm 0.8$ кДж/моль, $\Delta S = 76.4 \pm 2.5$ Дж/(моль·К)

$\text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$ (*DL*): $\Delta H = -61.7 \pm 0.8$ кДж/моль, $\Delta S = 77.1 \pm 2.7$ Дж/(моль·К)

$\text{Cu}(\text{His})_2$ (*L*): $\Delta H = -78.9 \pm 0.7$ кДж/моль, $\Delta S = 79.5 \pm 2.3$ Дж/(моль·К)

$\text{Cu}(\text{His})_2$ (*DL*): $\Delta H = -78.6 \pm 0.7$ кДж/моль, $\Delta S = 81.1 \pm 2.2$ Дж/(моль·К)

Из зависимостей параметра ($1/c_M T_{2p}$) от pH в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин при соотношениях металл/лиганд 1:2 и 1:5 и трех температурах, 15, 25 и 35 °С (пример дан на рис. 2) определены константы скорости реакций химического обмена (табл. 3):



Впервые обнаруженная реакция (4) описывает щелочной катализ протонного обмена с отщеплением протона от координированного имидазольного фрагмента, на который от металла переносится некоторая спиновая плотность через π-систему коль-

ца, что обеспечивает достаточно короткое время спин-спиновой релаксации этого протона ($T_{2M,im}$) как необходимое условие наблюдения протонного обмена.

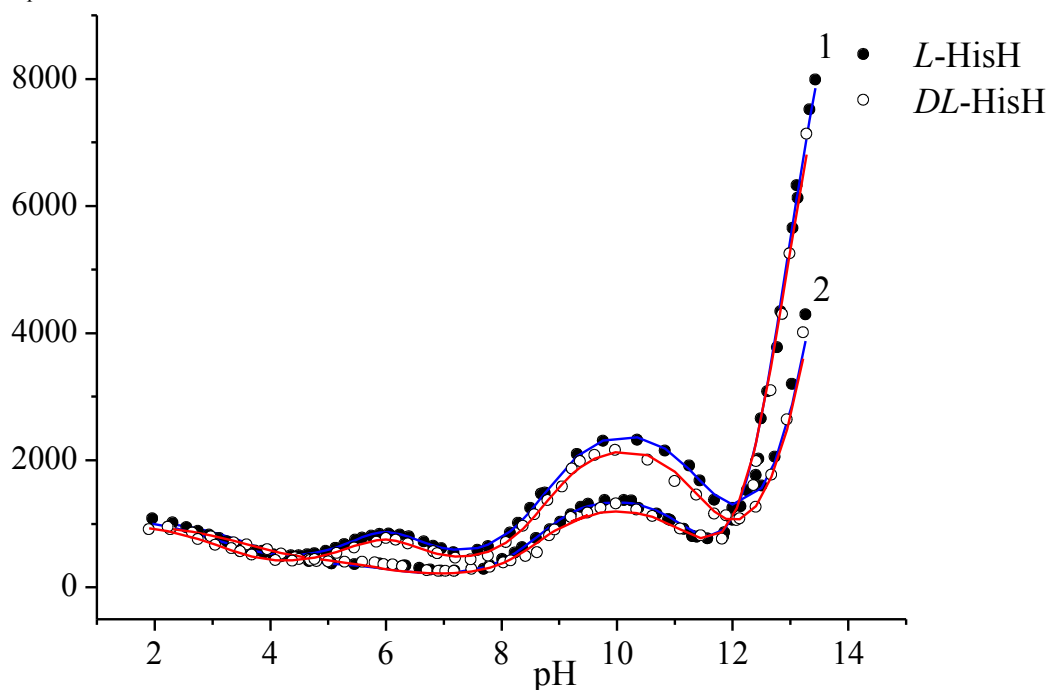


Рис. 2. Зависимости молярного коэффициента спин-спиновой релаксации $(c_M T_{2p})^{-1}$ от рН при соотношениях металл/лиганд 1:2 (1) и 1:5 (2) в системах медь(II) – *L*-гистидин (черные кружки) и медь(II) – *DL*-гистидин (белые кружки) при 35 °С; $c_{Cu(II)} = 4.934 \cdot 10^{-3}$ моль/л (для *L*-His), $5.060 \cdot 10^{-3}$ моль/л (для *DL*-His), $c_{HisH} = 1.000 \cdot 10^{-2}$ (1), $2.500 \cdot 10^{-2}$ (2) моль/л (линии соответствуют рассчитанным значениям).

Таблица 3

Константы скорости реакций лигандного (k_{LH} , k_L) и протонного обмена (k_{OH}), время релаксации протонов ($T_{2M,im}$) для комплекса $Cu(His)_2$ с *L*- и *DL*-гистидином при различных температурах на фоне 1 моль/л KNO_3

Константа	15 °С		25 °С		35 °С	
	<i>L</i> -HisH	<i>DL</i> -HisH	<i>L</i> -HisH	<i>DL</i> -HisH	<i>L</i> -HisH	<i>DL</i> -HisH
$k_{LH} \cdot 10^{-5}$, моль ⁻¹ л с ⁻¹	2.7(3)	2.0(3)	3.8(3)	2.7(3)	4.7(6)	3.1(4)
$k_L \cdot 10^{-6}$, моль ⁻¹ л с ⁻¹	1.45(5)	1.18(4)	1.77(4)	1.36(3)	2.10(9)	1.74(4)
$k_{OH} \cdot 10^{-9}$, моль ⁻¹ л с ⁻¹	3.5(2)	3.6(2)	4.4(4)	4.5(5)	4.8(4)	5.0(5)
$T_{2M,im} \cdot 10^5$, с	2.1(1)	2.3(1)	2.6(1)	2.7(1)	2.9(1)	3.0(1)

Из табл. 3 следует, что стереоселективность реакций лигандного обмена проявляется в более высокой лабильности комплекса $Cu(His)_2$ в растворе с *L*-гистидином относительно *DL*-гистидина. Пониженная лабильность *мезо*-формы $Cu(His)_2$ объясняется с точки зрения ассоциативного механизма замещения, поскольку в доминирующих изомерах *мезо*-формы реализуется более эффективное блокирование обоих аксиальных положений как мест атаки вступающего лиганда при *цис*-расположении аминогрупп, как подтверждается данными квантово-химических расчетов (рис. 1).

Решающим фактором проявления стереоселективности как в процессах комплексообразования, так и в реакциях обмена гистидина является предпочтительное образование *цис*-изомеров, которое обусловлено, на наш взгляд, транс-влиянием в соединениях меди(II).

Термодинамика, стереоселективность образования и строение комплексов в системах медь(II) - *L/D*-гистидин – олигопептид (глава 4)

Как следует из результатов рН-метрического титрования бинарных систем медь(II) – дипептиды (табл. 4), введение тирозильного остатка во второе положение глицилглицина заметно повышает устойчивость комплексов аналогичного состава, что можно объяснить *d*- π -взаимодействием между *d*-орбиталями меди(II) и ароматической системой феноксила, что подтверждают данные квантово-химических расчетов. Аналогичная ситуация наблюдается для *L*-тирозил-*L*-фенилаланина, однако в этом случае образуется еще и биядерный комплекс $\text{Cu}_2(\text{LH}_{-2})_2^{2-}$, в котором реализуется мостиковая координация двух депротонированных феноксильных групп.

Таблица 4

Логарифмы констант протонирования глицилглицина (GGH), глицил-*L*-тирозина (GYH) и *L*-тирозил-*L*-фенилаланина (YFH) и образования их комплексов с медью(II) на фоне 1.0 моль/л KNO_3 при 25.0 °C

№	Равновесие	lg β		
		L = GG	L = GY	L = YF
1	$\text{LH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}_2^+$	3.237(2)	3.085(3)	3.259(4)
2	$\text{L}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}$	8.235(7)	8.18(1)	7.43(1)
3	$\text{LH}_{-1}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{L}^-$	-	9.92(1)	9.91(2)
4	$\text{Cu}^{2+} + \text{LH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{LH})^{2+}$	1.117(9)	1.720(6)	1.38(3)
5	$\text{Cu}^{2+} + \text{L}^- \rightleftharpoons \text{CuL}^+$	5.571(7)	5.844(7)	5.00(1)
6	$\text{Cu}^{2+} + \text{L}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{LH}_{-1}) + \text{H}^+$	1.255(3)	1.669(2)	1.582(2)
7	$\text{Cu}^{2+} + \text{L}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{LH}_{-1})(\text{OH})^- + 2\text{H}^+$	-8.12(1)	-7.299(6)	-7.27(1)
8	$\text{Cu}^{2+} + \text{LH}_{-1}^{2-} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{LH}_{-2})(\text{OH})^{2-} + 2\text{H}^+$	-	-7.616(5)	-7.565(6)
9	$\text{Cu}^{2+} + 2\text{L}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{LH}_{-1})\text{L}^- + \text{H}^+$	4.34(7)	4.87(2)	4.6(2)
10	$2\text{Cu}^{2+} + 2\text{L}^- \rightleftharpoons \text{Cu}_2(\text{LH}_{-1})_2(\text{OH})^- + 3\text{H}^+$	-4.65(4)	-3.36(4)	-3.64(2)
11	$2\text{Cu}^{2+} + 2\text{LH}_{-1}^{2-} \rightleftharpoons \text{Cu}_2(\text{LH}_{-2})_2^{2-} + 2\text{H}^+$	-	-	8.23(1)

Моделирование спектров ЭПР в системах медь(II) – дипептиды позволило определить параметры спин-гамильтониана ряда комплексов, содержащих лиганды с депротонированным пептидным атомом азота. Установлено, что введение феноксильного или фенильного заместителя в глицилглицин приводит к уменьшению *g*-фактора (g_0) и увеличению константы СТС (A_0) в спектрах ЭПР таких комплексов, что указывает на *d*- π -взаимодействие.

Результаты рН-метрического титрования тройных систем медь(II) – дипептид – *L/D*-гистидин представлены в табл. 5. Как видно из табл. 5, в системах с глицил-*L*-тирозином наблюдаются значимые эффекты стереоселективности в образовании только комплексов $\text{Cu}(\text{GYH}_{-2})(\text{His})^{2-}$ и $\text{Cu}(\text{GYH}_{-2})(\text{HisH}_{-1})^{3-}$ с доминированием *мезо*-форм. Этот факт объясняется тем, что блокирование одной аксиальной позиции депротонированной феноксильной группой лиганда GYH_{-2}^{3-} за счет *d*- π -взаимодей-

ствия оставляет возможность для координации во втором аксиальном положении только для карбоксигруппы *D*-, но не *L*-гистидината. Такое заключение справедливо при *cis*-координации аминогруппы аминокислоты по отношению к депротонированной пептидной группе, что является следствием сильного трансвлияния депротонированного пептидного атома азота. Отсутствие заметной стереоселективности при образовании комплексов Cu(GY)(His) и Cu(GYH₋₁)(His)⁻ можно объяснить тем, что с аксиальной координацией карбоксигруппы *D*-гистидината в этих случаях конкурирует образование водородной связи между карбоксигруппой *L*-гистидината и спиртовой группой феноксильного фрагмента. Такая водородная связь не может образоваться при введении во второе положение фенильной группы вместо феноксильной. Поэтому в системах с *L*-тирозил-*L*-фенилаланином доминируют только *мезо*-формы при любом составе гетеролигандного комплекса, причем стереоселективность образования четырех комплексов выражена значительно.

Таблица 5

Логарифмы констант образования гетеролигандных комплексов в системах медь(II) – *L/D*-гистидин (HisH) – дипептид {глицилглицин (GGH), глицил-*L*-тирозин (GYH), *L*-тирозил-*L*-фенилаланин (YFH)} при 25.0 °C на фоне 1.0 моль/л KNO₃

№	Равновесие	lgβ		Δlgβ
		<i>L</i> -HisH	<i>D</i> -HisH	
1	$\text{Cu}^{2+} + \text{GG}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GG})(\text{HisH})^+$	10.76(4)	10.75(5)	0.01
2	$\text{Cu}^{2+} + \text{GG}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GG})(\text{His})$	15.47(1)	15.46(2)	0.01
3	$\text{Cu}^{2+} + \text{GG}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGH}_{-1})(\text{His})^- + \text{H}^+$	6.72(2)	6.71(2)	0.01
1	$\text{Cu}^{2+} + \text{GY}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GY})(\text{HisH})^+$	11.30(6)	11.29(6)	0.01
2	$\text{Cu}^{2+} + \text{GY}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GY})(\text{His})$	15.94(3)	15.93(3)	0.01
3	$\text{Cu}^{2+} + \text{GY}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GYH}_{-1})(\text{His})^- + \text{H}^+$	7.49(4)	7.51(4)	-0.02
4	$\text{Cu}^{2+} + \text{GYH}_{-1}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GYH}_{-2})(\text{His})^{2-} + \text{H}^+$	7.31(4)	7.43(4)	-0.12
5	$\text{Cu}^{2+} + \text{GYH}_{-1}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GYH}_{-2})(\text{HisH}_{-1})^{3-} + 2\text{H}^+$	-4.83(9)	-4.47(6)	-0.36
1	$\text{Cu}^{2+} + \text{YF}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{YF})(\text{HisH})^+$	-	10.35(9)	-
2	$\text{Cu}^{2+} + \text{YF}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{YF})(\text{His})$	15.36(2)	15.56(2)	-0.20
3	$\text{Cu}^{2+} + \text{YF}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{YFH}_{-1})(\text{His})^- + \text{H}^+$	7.07(4)	7.33(4)	-0.26
4	$\text{Cu}^{2+} + \text{YFH}_{-1}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{YFH}_{-2})(\text{His})^{2-} + \text{H}^+$	7.17(2)	7.46(2)	-0.29
5	$\text{Cu}^{2+} + \text{YFH}_{-1}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{YFH}_{-2})(\text{HisH}_{-1})^{3-} + 2\text{H}^+$	-4.79(5)	-4.10(2)	-0.69

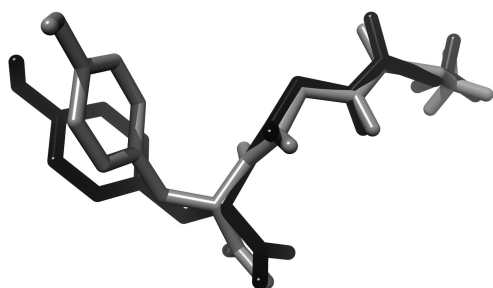
Из результатов обработки данных рН-метрии в бинарных системах медь(II) – трипептиды (табл. 6) следует, что введение феноксильного остатка в третье положение глицилглицилглицина увеличивает устойчивость комплексов Cu(GGYH₋₁) и Cu(GGYH₋₂)⁻ относительно Cu(GGGH₋₁) и Cu(GGGH₋₂)⁻. Этот факт можно объяснить тем, что в Cu(GGYH₋₁) и Cu(GGYH₋₂)⁻ создаются благоприятные условия для *d*-π-взаимодействия между *d*-орбиталями меди(II) и ароматической системой феноксила глицилглицил-*L*-тирозина. Такое предположение подтверждено результатами квантово-химических расчетов структур цвиттер-ионной формы данного лиганда (в сопоставлении с данными ЯМР) и его комплекса с медью(II)

(Cu(GGYH₋₃)²⁻) в водном растворе (рис. 3). Как видно из рис. 3, свободный лиганд закручен в левую спираль, а в структуре комплекса Cu(GGYH₋₃)²⁻ феноксильная группа расположена по ту же сторону от карбоксигруппы и пептидных атомов азота, что и в свободном лиганде, что обеспечивает *d*- π -взаимодействие между феноксильным кольцом и центральным ионом. Наличие *d*- π -взаимодействия подтверждено по уменьшению *g*_o и увеличению *A*_o в спектрах ЭПР комплексов меди(II) с GGYH по отношению к GGGH, подобно тому, как это отмечалось для дипептидов.

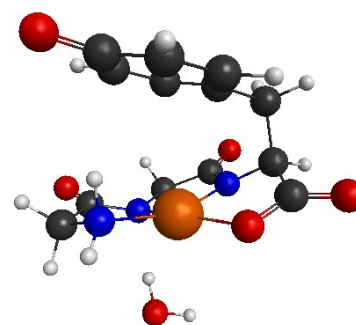
Таблица 6

Константы равновесий протонирования и комплексообразования с медью(II) глицилглицилглицина (GGGH) и глицилглицил-*L*-тирозина (GGYH) при 25.0 °C на фоне 1.0 моль/л KNO₃

№	Равновесие	lg β	
		L = GGG	L = GGY
1	LH + H ⁺ \rightleftharpoons LH ₂ ⁺	3.341(1)	3.281(3)
2	L ⁻ + H ⁺ \rightleftharpoons LH	8.069(4)	7.993(6)
3	LH ₋₁ ²⁻ + H ⁺ \rightleftharpoons L ⁻	-	9.83(1)
4	Cu ²⁺ + LH \rightleftharpoons Cu(LH) ²⁺	1.484(6)	1.35(3)
5	Cu ²⁺ + L ⁻ \rightleftharpoons CuL ⁺	5.167(8)	5.091(9)
6	Cu ²⁺ + L ⁻ \rightleftharpoons Cu(LH ₋₁) + H ⁺	-0.426(7)	-0.389(6)
7	Cu ²⁺ + L ⁻ \rightleftharpoons Cu(LH ₋₂) ⁻ + 2H ⁺	-7.084(7)	-6.698(5)
8	Cu ²⁺ + LH ₋₁ ²⁻ \rightleftharpoons Cu(LH ₋₃) ²⁻ + 2H ⁺	-	-6.67(1)
9	Cu ²⁺ + L ⁻ \rightleftharpoons Cu(LH ₋₂)(OH) ²⁻ + 3H ⁺	-18.88(2)	-
10	2Cu ²⁺ + 2L ⁻ \rightleftharpoons Cu ₂ (LH ₋₁) ₂ + 2H ⁺	1.25(2)	1.16(5)



(а)



(б)

Рис. 3. (а) Сопоставление конформации трипептида GGYH, оптимизированной по программе GAMESS с учетом гидратной оболочки из 56 молекул воды (серый цвет) и рассчитанной по данным ЯМР с помощью программы DYNAMO (черный цвет); (б) структура комплекса состава Cu(GGYH₋₃)²⁻·H₂O, оптимизированная в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели PCM.

Из результатов рН-метрического титрования в системах медь(II) – *L/D*-гистидин – трипептид (табл. 7) очевидно, что существенная и при этом статистически значимая стереоселективность наблюдается в образовании комплексов Cu(GGY) (His), Cu(GGYH₋₂)(His)²⁻ и Cu(GGYH₋₃)(His)³⁻. Повышенная устойчивость комплекса Cu(GGYH₋₂)(*L*-His)²⁻ относительно Cu(GGYH₋₂)(*D*-His)²⁻ объясняется тем, что именно в первом из них создаются наиболее благоприятные условия для одновременной координации карбоксигруппы гистидината и феноксильной группы трипептида (по типу *d*- π -взаимодействия) в два аксиальных положения (рис. 4). При этом фиксация феноксильного кольца, благоприятная для *d*- π -взаимодействия, осу-

ществляется во многом благодаря образованию водородной связи между концевой аминогруппой и депротонированным феноксильным атомом кислорода трипептида (рис. 4).

Таблица 7

Логарифмы констант образования гетеролигандных комплексов меди(II) с трипептидами {глицилглицилглицин (GGGH) или глицилглицил-*L*-тирозин (GGYH)} и *L*- или *D*-гистидином (HisH) при 25.0 °C на фоне 1 моль/л KNO₃

№	Равновесие	lgβ		Δlgβ
		<i>L</i> -HisH	<i>D</i> -HisH	
1	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGG}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGG})(\text{HisH})^+$	10.69(3)	-	-
2	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGG}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGG})(\text{His})$	14.98(1)	-	-
3	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGG}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGGH}_{-1})(\text{His})^- + \text{H}^+$	6.65(4)	-	-
4	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGG}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGGH}_{-2})(\text{His})^{2-} + \text{H}^+$	-4.30(3)	-	-
1	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGY}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGY})(\text{HisH})^+$	10.53(6)	10.44(8)	0.09
2	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGY}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGY})(\text{His})$	15.11(1)	15.02(1)	0.09
3	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGY}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGYH}_{-1})\text{His}^- + \text{H}^+$	7.09(3)	6.98(4)	0.11
4	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGYH}_{-1}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGYH}_{-2})(\text{His})^{2-} + \text{H}^+$	7.28(2)	7.09(3)	0.19
5	$\text{Cu}^{2+} + \text{GGYH}_{-1}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Cu}(\text{GGYH}_{-3})(\text{His})^{3-} + 2\text{H}^+$	-3.96(2)	-4.41(5)	0.45

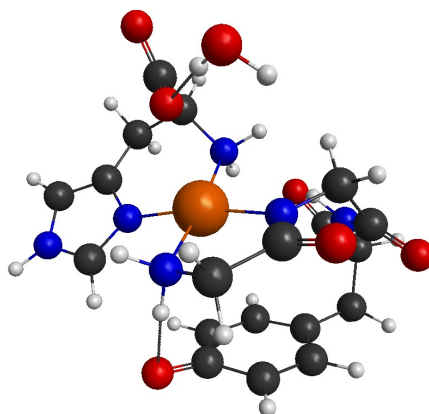


Рис. 4. Структура комплекса состава $\text{Cu}(\text{GGYH}_{-2})(\text{L-His})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, оптимизированная в расчетах на уровне V3LYP/TZVP с учетом эффектов среды в модели PCM.

Таким образом, в настоящей работе впервые обнаружены стереоселективные эффекты в термодинамике комплексообразования и кинетике реакций химического обмена в растворах гомо- и гетеролигандных комплексов меди(II) с гистидином и ди- или трипептидами. Выявленная стереоселективность интерпретирована с учетом образования межлигандной водородной связи, *d*- π - или стэкинг-взаимодействия, межлигандного отталкивания и трансвлияния в комплексах меди(II) с привлечением спектральных данных и результатов квантово-химических расчетов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Методами рН-метрии, спектрофотометрии и математического моделирования определены составы и константы образования 13 комплексных форм, образующихся в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин (HisH) в широком диапазоне рН и интервале температур 15-55 °С на фоне 1 моль/л KNO₃. Путем моделирования электронных спектров поглощения и спектров ЭПР растворов меди(II) с *L*- и *DL*-гистидином с учетом рассчитанных степеней накопления частиц реконструированы спектры индивидуальных комплексных форм и ряда изомеров, на основе параметров которых предложены их структуры. Впервые квантово-химическими расчетами методом DFT с учетом эффектов сольватации в модели РСМ оптимизированы геометрии различных изомеров энантиомерно однородных и *мезо*-комплексов состава Cu(His)(HisH)⁺ и Cu(His)₂ с тремя и четырьмя координированными атомами азота (3N_{eq}⁻, 3N_{eq}N_{ax}⁻ и 4N_{eq}-формы).
2. Установлена значительная стереоселективность в константах образования комплекса Cu(His)(HisH)⁺ и небольшая стереоселективность противоположного знака в константах образования Cu(His)₂. Впервые выявлены стереоселективные эффекты в электронных спектрах поглощения и спектрах ЭПР комплексов Cu(His)(HisH)⁺ и Cu(His)₂. Обнаруженная стереоселективность объяснена с учетом данных квантово-химических расчетов образованием водородной связи между карбоксильной группой и атомом азота протонированной имидазольной группы в форме *cis*-Cu(*L*-His)(*L*-HisH)⁺ (3N_{eq}) и благоприятной аксиальной координацией имидазольной группы в форме *cis*-Cu(*L*-His)(*D*-His) (3N_{eq}N_{ax}). Доминирование изомеров с *цис*-координацией аминокрупп отнесено за счет проявления трансвлияния в комплексах меди(II).
3. По данным метода ЯМ релаксации протонов воды определены кинетические параметры реакций лигандного и протонного обмена в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин при 15, 25 и 35 °С. Впервые обнаружена значительная стереоселективность в реакциях лигандного обмена между формами HisH или His⁻ и комплексом Cu(His)₂ с повышенной лабильностью системы медь(II) – *L*-гистидин относительно системы медь(II) – *DL*-гистидин. Стереоселективность процессов обмена объяснена эффективным блокированием в *мезо*-формах комплексов аксиальных позиций как мест нуклеофильной атаки при *цис*-координации лигандов. Впервые обнаружена и описана реакция обмена протона имидазольного кольца координированного лиганда в комплексе Cu(His)₂, катализируемая гидроксид-ионом.
4. Методом рН-метрии установлены составы и константы образования комплексов в системах медь(II) – дипептид (глицилглицин, глицил-*L*-тирозин, *L*-тирозил-*L*-фенилаланин) и в соответствующих тройных системах медь(II) – *L/D*-гистидин – дипептид в широких диапазонах рН при 25.0 °С на фоне 1 моль/л KNO₃. Обнаружено повышение устойчивости комплексов меди(II) с дипептидами при введении ароматического заместителя во второе положение лиганда, отнесенное за счет *d*- π -взаимодействия, что подтверждено по изменениям параметров спектров ЭПР. Впервые выявлены значимые эффекты стереоселективности в образовании ряда гетеролигандных комплексов в системах медь(II) – *L/D*-гистидин – дипептид (глицил-*L*-тирозин, *L*-тирозил-*L*-фенилаланин) с доминированием *мезо*-форм, что объяснено эффектами блокирования аксиального положения ароматической группой дипептида с учетом трансвлияния депротонированного пептидного атома азота.

5. Методом рН-метрии определены параметры равновесий комплексообразования в системах медь(II) – трипептид (глицилглицилглицин, глицилглицил-*L*-тирозин) и в соответствующих тройных системах медь(II) – *L/D*-гистидин – трипептид в широких диапазонах рН при 25.0 °С на фоне 1 моль/л КНО₃. По данным квантово-химических расчетов впервые установлена конформация глицилглицил-*L*-тирозина (GGYH) с гидратной оболочкой из 56 молекул воды в виде левозакрученной спирали. Такая конформация обеспечивает *d*- π -взаимодействие между феноксильным кольцом лиганда и медью(II) в составе комплексов Cu(GGYH₋₁), Cu(GGYH₋₂)⁻ и Cu(GGYH₋₃)²⁻. Впервые зафиксирован стереоселективный эффект образования Cu(GGY)(His), Cu(GGYH₋₂)(His)²⁻ и Cu(GGYH₋₃)(His)³⁻ с преимущественным связыванием *L*-His⁻ относительно *D*-His⁻. Стереоселективность образования Cu(GGYH₋₂)(*L*-His)²⁻ в согласии с данными квантово-химических расчетов отнесена за счет одновременной координации в два аксиальных положения карбоксигруппы гистидината и феноксильной группы трипептида (по типу *d*- π -взаимодействия). При этом реализуется *транс*-расположение имидазольной группы гистидината по отношению к депротонированному пептидному атому азота в силу значительного трансвлияния последнего.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Klochkov, V.V. A spatial structure of tripeptides glycyglycyl-*L*-histidine and glycyglycyl-*L*-tyrosine determined by the residual dipolar couplings analysis combined with quantum-chemical computations [Text] / V.V. Klochkov, A.V. Klochkov, M.N. Schamсутдин, S.V. Efimov, A.A. Krutikov, E.M. Gilyazetdinov, Yu.I. Zyavkina, V.G. Shtyrlin // Mendeleev Commun. – 2011. – V. 21, N 2. – P. 72-74.
2. Bukharov, M.S. EPR study of structural features of the copper(II) complexes with histamine and dipeptides [Text] / M.S. Bukharov, E.M. Gilyazetdinov, V.G. Shtyrlin, G.V. Mamin, Yu.I. Zyavkina, M.M. Malyukina, R.R. Garipov // «Actual problems of magnetic resonance and its application. New aspects of magnetic resonance application»: Proc. XII Intern. Youth Scien. School. – Kazan, 2009. – P. 158-161.
3. Shtyrlin, V.G. Complex formation, chemical exchange, species structure, and stereoselective effects in the copper(II) – *L/DL*-histidine systems [Text] / V.G. Shtyrlin, Yu.I. Zyavkina, E.M. Gilyazetdinov, M.S. Bukharov, A.A. Krutikov, R.R. Garipov, A.S. Mukhtarov, A.V. Zakharov // Dalton Trans. – 2011. - 13 p. DOI: 10.1039/C1DT11309G. In press.
4. Zyavkina, Yu. I. Complex formation thermodynamics, ligand substitution kinetics, and stereoselective effects in the systems copper(II) – *L/DL*-histidine – tripeptides [Text] / Yu.I. Zyavkina, V.G. Shtyrlin, E.M. Gilyazetdinov, A.F. Safina, A.V. Zakharov // XVI Intern. Confer. on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT 2007), X Intern. Conf. on the Problems of Solvation and Complex Formation in Solutions (1-6.07.2007, Suzdal, Russia): Abstr. Vol. II. – Suzdal, Russia, 2007. – P. 5/S-655.
5. Гилязетдинов, Э.М. Комплексообразование, химический обмен и стереоселективность в системах медь(II) – *L/DL*-гистидин [Текст] / Э.М. Гилязетдинов, М.С. Бухаров, Ю.И. Зявкина, В.Г. Штырлин // VIII Научн. конфер. молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» (28-29 октября 2008, Казань): Тез. докл. – Казань, 2008. – С. 25.
6. Gilyazetdinov, E.M. Thermodynamics and stereoselectivity of complex formation reactions in the systems copper(II) – dipeptide – *L/DL*-histidine [Text]/ E.M. Gilyazetdinov, V.G. Shtyrlin, Yu.I. Zyavkina, M.S. Bukharov, A.A. Krutikov, A.S. Mukhtarov,

A.V. Zakharov // XVII Intern. Conf. on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT 2009, June 29 – July 3, 2009, Kazan, Russia): Abstr. – Kazan, 2009. – P. 217.

7. Гилязетдинов, Э.М. Комплексообразование и стереоселективные эффекты в системах медь(II) – *L/D*-гистидин – дипептид [Текст] / Э.М. Гилязетдинов, А.А. Крутиков, М.С. Бухаров, А.Ш. Мухтаров, Ю.И. Зявкина, В.Г. Штырлин // IX Научн. конфер. молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» (7-8 декабря 2009 г., Казань): Тез. докл. – Казань, 2009. – С. 31.

8. Бухаров, М.С. Исследование структурных особенностей комплексов меди(II) с глицином, *L/DL*-гистидином, ди- и трипептидами методом ЭПР [Текст] / М.С. Бухаров, Э.М. Гилязетдинов, В.Г. Штырлин, Г.В. Мамин, Ю.И. Зявкина, Р.Р. Гарипов, А.Ш. Мухтаров // Всеросс. молодёжн. школа с междунар. участием «Магнитный резонанс в химической и биологической физике» (6-10 сентября 2010 г., Новосибирск): Тез. докл. – Новосибирск, 2010. – С. 49.

9. Крутиков, А.А. Термодинамика, стереоселективность образования и структура комплексов в растворах меди(II) и никеля(II) с *L/D*-гистидином и другими библигандами [Текст] / А.А. Крутиков, М.С. Бухаров, Э.М. Гилязетдинов, Н.Ю. Серов, А.Н. Ильин, Ю.И. Зявкина, А.В. Захаров, В.Г. Штырлин // X Науч. конфер. молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ Казанского (Приволжского) Федерального университета «Материалы и технологии XXI века» (28-29 марта 2011 г., Казань): Тез. докл. – Казань, 2011. – С. 51.

10. Бухаров, М.С. Моделирование динамики вращения комплексов меди(II) с библигандами в растворах по результатам исследований методами ЭПР и ЯМ релаксации [Текст] / М.С. Бухаров, В.Г. Штырлин, А.Ш. Мухтаров, Э.М. Гилязетдинов, А.А. Крутиков, А.Н. Ильин, Ю.И. Зявкина // Сб. материалов V Всеросс. молодёжн. научно-инновационной школы «Математика и математическое моделирование (11-14 апреля 2011 г., Саров): – Саров, 2011. – С. 57-58.

11. Серов, Н.Ю. Моделирование термодинамических, спектральных, структурных параметров и стереоселективности образования комплексов в системах медь(II) – трипептид – аминокислота [Текст] / Н.Ю. Серов, В.Г. Штырлин, Э.М. Гилязетдинов, А.А. Крутиков, М.С. Бухаров, Ю.И. Зявкина, А.Н. Ильин // Сб. материалов V Всеросс. молодёжн. научно-инновационной школы «Математика и математическое моделирование (11-14 апреля 2011 г., Саров): – Саров, 2011. – С. 94-95.

12. Спиридонов, А.О. Программа STALAB для расчета термодинамических и кинетических параметров равновесий в растворах координационных соединений по данным совокупности физико-химических методов [Текст] / А.О. Спиридонов, А.А. Крутиков, В.Г. Штырлин, Ю.И. Зявкина, Э.М. Гилязетдинов, М.С. Бухаров, Н.Ю. Серов // Сб. материалов V Всеросс. молодёжн. научно-инновационной школы «Математика и математическое моделирование (11-14 апреля 2011 г., Саров): – Саров, 2011. – С. 147-149.

13. Штырлин, В.Г. Термодинамика образования, кинетика реакций замещения лигандов, структура комплексов и стереоселективные эффекты в растворах никеля(II) и меди(II) с аминокислотами, ди- и трипептидами [Текст] / В.Г. Штырлин, Ю.И. Зявкина, Э.М. Гилязетдинов, А.А. Крутиков, М.С. Бухаров, Н.Ю. Серов, А.Н. Ильин, А.Ш. Мухтаров, А.В. Захаров // XXV Междунар. Чугаевская конференция по координационной химии и II Молодежн. конференция-школа «Физико-химические методы в химии координационных соединений» (6-11 июня 2011 г., Суздаль): Тез. докл. - Суздаль, 2011. – С. 73.