

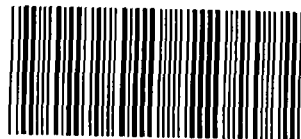
27

На правах рукописи

А.С.М.

Молчанов Алексей Сергеевич

**ВЛИЯНИЕ СОЛЬВАТАЦИИ НА ДИССОЦИАЦИЮ И
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ L-ТИРОЗИНА И ДОФАМИНА С
ИОНАМИ Ni(II) и Cu(II) В ВОДНО-ЭТАНОЛЬНЫХ СРЕДАХ**



4843735

02.00.01 неорганическая химия
02.00.04 физическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

14 АБР 2011

Иваново - 2011

Работа выполнена на кафедре общей химической технологии ГОУ ВПО
«Ивановский государственный химико-технологический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Леденков Сергей Федорович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Михайлов Олег Васильевич

доктор химических наук, профессор
Лыткин Александр Иванович

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Ивановский государственный университет».

Защита состоится «11» апреля 2011 г. в 12 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.063.06 при Ивановском государственном химико-технологическом университете по адресу:

153000, г. Иваново, пр. Ф.Энгельса, 7.

Тел./факс: (4932) 32-54-33, e-mail: dissovet@isuct.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ивановского государственного химико-технологического университета по адресу:

153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 10.

Автореферат разослан «10» марта 2011 г.

Ученый секретарь совета



Егорова Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Влияние растворителя на комплексообразование исключительно велико, поскольку растворитель является не только средой для протекания химической реакции, но и одним из непосредственных участников химического взаимодействия. Одним из условий образования комплексного соединения в растворе является частичное разрушение сольватных оболочек, окружающих взаимодействующие нонно-молекулярные частицы. Энергетические затраты, связанные с изменением сольватации реагирующих частиц, необходимо учитывать, рассматривая реакции комплексообразования.

Применительно к биохимическим процессам роль эффектов, связанных с сольватацией, обычно рассматривается не на количественном, а на качественном уровне описания. Ряд биологически активных аминосоединений, являющихся производными катехоламинов (например, дофамин и его предшественники), обладает способностью взаимодействовать с рецепторами постсинаптической клеточной мембраны, исполняя роль передатчика нервного импульса. Процесс молекулярного связывания протекает *in vivo* с высокой степенью селективности. В настоящее время супрамолекулярное комплексообразование в биологических системах рассматривается как сложный многостадийный процесс, механизмы которого во многом остаются невыясненными. Термодинамика биохимических процессов с участием молекул нейротрансмиттеров практически не изучена.

В этой связи получение надежных термодинамических данных, характеризующих влияние растворителя на реакционную способность биолигандов, представляется актуальной задачей. Комплексообразование и кислотно-основное взаимодействие часто являются конкурирующими процессами, поэтому необходимы всесторонние исследования физико-химических свойств лигандов в растворах. Решение поставленных задач способствует развитию научных основ молекулярного дизайна, совершенствованию методов поиска новых лекарств, созданию теоретических основ подбора растворителя как средства для управления химической реакцией в технологических процессах.

Работа выполнена в рамках госбюджетной темы ИГХТУ «Термодинамика процессов комплексообразования и кислотно-основных равновесий в растворах биологически активных веществ» по заказу Минобразования РФ, а также при финансовой поддержке гранта РФФИ № 08-03-97527 и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (госконтракт № 02.740.11.0253).

Целью работы является выявление закономерностей влияния сольватации на термодинамические функции реакций кислотной диссоциации и комплексообразования L-тирозина и дофамина с ионами *d*-металлов в смесях вода-этанол.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить ряд задач:

- установить состав комплексов, образуемых L-тирозином и дофамином с ионами Ni(II) и Cu(II);
- определить константы кислотной диссоциации и комплексообразования лигандов с ионами Ni(II) и Cu(II) в водно-этанольных растворителях;

- провести термодинамическое изучение реакций кислотно-основного взаимодействия и комплексообразования L-тирозина и дофамина в смесях вода-этанол;
- на основе экспериментальных данных определить термодинамические функции, характеризующие сольватное состояние лигандов и комплексных частиц в бинарных амфипротонных растворителях;
- на основе анализа термодинамических данных выявить корреляции между параметрами сольватации и комплексообразования.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение кислотно-основных и комплексообразующих свойств биоактивных производных катехоламинов в смесях вода-этанол. Получены константы кислотной диссоциации L-тирозина и дофамина, а также константы устойчивости их комплексов с ионами Ni(II) и Cu(II) в широком диапазоне составов бинарных растворителей. Калориметрическим методом найдены стандартные энтальпии реакций кислотно-основного взаимодействия дофамина и комплексообразования L-тирозина с никелем(II) в водных растворах этанола. На основе анализа термодинамических функций процессов сольватации, кислотной диссоциации и комплексообразования сделан вывод, что изменение устойчивости тирозинатных комплексов никеля(II) и меди (II), а также изменение кислотно-основных свойств тирозина в бинарных растворителях определяются, главным образом, спецификой сольватации тирозинатного аниона. Показано, что немонотонный ход зависимости $\Delta_{\text{дис}}H^{\circ} = f(X_{\text{EtOH}} \text{ мол. д.})$ для энтальпии диссоциации катиона H_3Dop^+ в водно-этанольных смесях обусловлен особенностями сольватации сложной органической молекулы дофамина (H_2Dop) в протолитических растворителях.

Практическая значимость. Полученные характеристики реакций кислотно-основного взаимодействия и комплексообразования L-тирозина и дофамина в водно-этанольных растворах рекомендуются для пополнения термодинамических баз данных и необходимы для проведения расчетов химических равновесий в многокомпонентных растворах. Результаты и выводы работы способствуют разработке научных основ использования растворителей как инструмента управления физико-химическими процессами в жидкофазных системах. Они создают предпосылки для более глубокого понимания роли сольватационных эффектов в сложных биохимических взаимодействиях и представляют интерес для фармакологической науки. Результаты исследований применяются в учебном процессе при подготовке студентов и аспирантов, специализирующихся в области физической химии растворов и химии координационных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и обсуждались на XVII Международной конференции по химической термодинамике в России «RCCT» (Казань, 2009), XXIV Международной Чугаевской конференции по координационной химии (С.-Петербург, 2009), I и II Международных научных конференциях «Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии» (Плес, 2008, 2010), VII Всероссийской научной конференции «Органическая химия для медицины» (Уфа, 2009), VIII Всероссийской научной конференции «Химия и медицина» (Уфа, 2010), XIII Международной научно-технической конференции «Наукоёмкие химические технологии-2010» (Суздаль, 2010), Международной научной

конференции «Координационные соединения и аспекты их применения» (Таджикистан, Душанбе, 2009) и на других научных форумах.

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в 3 статьях в журналах из перечня ВАК и тезисах 17 докладов, изданных в трудах научных конференций.

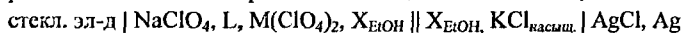
Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 143 страницах, содержит 25 таблиц, 45 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, основных итогов и выводов, списка цитируемой литературы из 166 наименований и приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во Введении обоснованы актуальность темы и выбор объектов исследования, сформулированы цели работы, научная новизна и практическая значимость.

Литературный обзор посвящен вопросам, связанным со структурой, физико-химическими свойствами и реакционной способностью L-тирозина и дофамина. Показана важная роль этих соединений в биохимических процессах. Проанализированы имеющиеся термодинамические данные, характеризующие кислотную диссоциацию и комплексообразование тирозина и дофамина с ионами d-металлов в водных растворах. Рассмотрены сложившиеся представления о механизмах влияния среды на равновесные процессы в растворах. Проведен анализ закономерностей сольватации ионов металлов и органических лигандов в водно-спиртовых растворителях.

В **Экспериментальной части** приведены характеристики реактивов, методики очистки растворителя и приготовления рабочих растворов. Константы равновесия изучаемых реакций находили потенциометрическим методом. Дано описание установки для pH-метрического титрования в неводных средах, приведены методики калибровки, измерений и обработки потенциометрических данных. Точность измерений ЭДС приведенной ниже электрохимической цепи составляла 0,1 мВ:



Измерения проводились при температуре 298К и ионной силе раствора $\mu=0,1 \text{ NaClO}_4$.

С помощью ампульного изопериболического калориметра измеряли тепловые эффекты процессов. Работа калориметра была поверена по энтальпиям растворения двух эталонных веществ, точность измерений составляла около $\pm 0,6\%$. Расчет стандартных энтальпий реакций проводили графическим методом, а также с помощью программы HEAT. Энтальпии комплексообразования L-тирозина с никелем(II) определены на микрокалориметре титрования ТАМ III (ГА Instruments).

Раздел **Обсуждение результатов** разделен на несколько глав.

Диссоциация L-тирозина в смесях вода-этанол

Диссоциация L-тирозина в растворах происходит по следующей схеме:

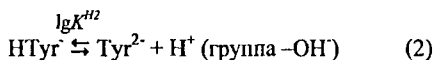
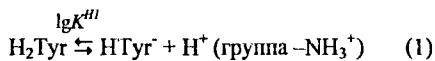
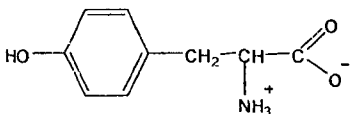


Рис. 1. L-тирозин ($\text{H}_2\text{Tyr}^{\pm}$)

При низких значениях рН происходит протонирование цвиттер-иона по карбоксильной группе, в эти условия аминокислоты не образуют устойчивых комплексов. Найденные константы диссоциации L-тирозина в водно-этанольных растворах приведены в табл. 1.

Увеличение содержания этанола в бинарном растворителе слабо влияет на кислотно-основные свойства тирозина (рис. 2). Однако это влияние неодинаково для различных функциональных групп: наблюдается усиление диссоциации протонированной аминогруппы и ослабление диссоциации фенольной гидроксигруппы. Это различие вполне закономерно и свойственно не только для тирозина. Литературные данные показывают, что у α -аланина и глицина диссоциация $-\text{NH}_3^+$ группы усиливается в этаноле и формамиде (рис. 2). Кислотные свойства гидроксигруппы фенола более проявляются в воде, чем в метаноле.

Таблица 1. Константы диссоциации L-тирозина в водном этаноле

Константа	X_2 , состав растворителя, мол. доли EtOH				
	0	0,20	0,40	0,60	0,70
$-\lg K^{H1}$	$8,98 \pm 0,10$	$8,59 \pm 0,10$	$8,48 \pm 0,10$	$8,44 \pm 0,10$	$8,12 \pm 0,10$
$-\lg K^{H2}$	$10,15 \pm 0,15$	$10,27 \pm 0,15$	$10,78 \pm 0,15$	$11,09 \pm 0,20$	$10,59 \pm 0,35$

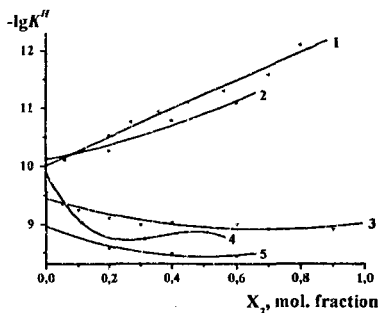


Рис. 2. Влияние состава бинарного растворителя на значение $\lg K^{H1}$:
 1 - гидроксигруппа фенола (вода-МеОН);
 2, 5 - гидроксигруппа и группа $-\text{NH}_3^+$ тирозина (вода-ЕтОН);
 (3) - группа NH_3^+ глицина (вода-ЕтОН);
 (4) - группа NH_3^+ α -аланина (вода-формамид).

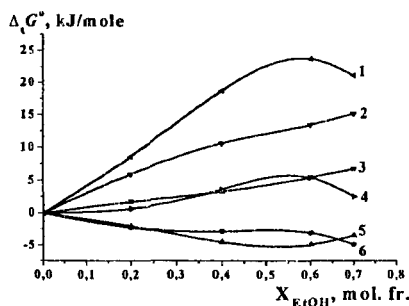


Рис. 3. Влияние состава водно-этанольного растворителя на энергию Гиббса переноса $\Delta_r G^0$ частиц: 1 - Tyr^0 , 2 - HTyr , 3 - тирозин, 5 - протон.
 4 - изменение $\Delta_r G^0_{dis}$ диссоциации $-\text{OH}$ группы тирозина,
 6 - то же для $-\text{NH}_3^+$ группы.

Различия в изменении кислотных свойств групп $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_3^+$ можно объяснить с позиции теории Бренстеда-Лаури, которая связывает способность соединения к диссоциации с диэлектрическими свойствами растворителя. Механизм диссоциации катионных и незаряженных кислот различен. В первом случае величина pK^{H1} не зависит от диэлектрической проницаемости среды ϵ , а в случае незаряженных кислот pK^{H1} , согласно теории, линейно растет с уменьшением ϵ , т.е. с ростом концентрации этанола в

смеси. График (рис. 2) показывает, что на качественном уровне эта закономерность соблюдается.

Очевидно, что кислотно-основные свойства соединений не определяются исключительно электростатическими свойствами среды. Необходимо также учитывать специфику сольватации частиц, участвующих в кислотно-основных взаимодействиях. В этанольных растворителях наблюдается ослабление сольватации как L-тирозина, так и тирозинат-анионов HTyr^- и Tyr^{2-} (рис.3, кривые 1, 2, 3), при этом более высокий заряд частицы приводит к большему ослаблению сольватации. Ослабление сольватации аминокислотных анионов и аминокислот в водно-этанольных растворителях, по-видимому, обусловлено более высокими донорными свойствами этанола по сравнению с водой.

Для всех составов водно-этанольных растворителей соблюдается отношение $|\Delta_i G^\circ(\text{H}_2\text{Tyr})| \approx |\Delta_i G^\circ(\text{H}^+)|$ (рис.3, кривые 3, 5), в результате чего в процессе диссоциации отрицательный сольватационный вклад протона компенсируется положительным вкладом тирозина в соответствии с уравнением:

$$-2,3RT(\lg K_{\text{solv}} - \lg K_w) = \Delta_{\text{dis}} G_{\text{solv}}^\circ - \Delta_{\text{dis}} G_w^\circ = \Delta_i G^\circ(\text{H}^+) + \Delta_i G^\circ(\text{HTyr}^-) - \Delta_i G^\circ(\text{H}_2\text{Tyr}) \quad (3)$$

Таким образом, уменьшение pK^{H^+} в этаноле определяется тем, в какой степени ослабляется сольватация аниона HTyr^- в этаноле. На второй ступени диссоциации тирозина соотношение сольватационных вкладов частиц HTyr^- , Tyr^{2-} , H^+ несколько иное. В этом случае на процесс диссоциации наибольшее влияние, по-видимому, оказывает десольватация в этаноле двухзарядного аниона Tyr^{2-} .

Диссоциации дофамина в водно-этанольных растворах

В разбавленных растворах гидрохлорид дофамина $\text{H}_2\text{Dop}\cdot\text{HCl}$ практически полностью диссоциирует на катион H_3Dop^+ и анион Cl^- . При значениях pH более 5,5 частицы H_3Dop^+ , H_2Dop^+ и HDop^+ диссоциируют по реакциям (4-6). Изменение констант диссоциации $\lg K^{\text{H}^+}$ в зависимости от содержания этанола в растворе представлено на рис.5.

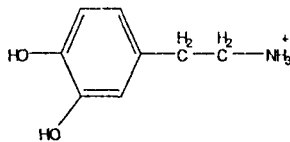
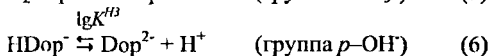
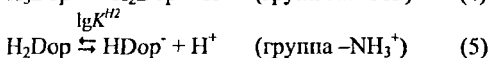
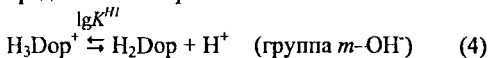


Рис. 4. Протонированный дофамин

С увеличением концентрации спирта в растворе константы равновесия $\lg K^{\text{H}^+}$ и $\lg K^{\text{H}^+}$ уменьшаются симбатно. Минимальное значение $\lg K^{\text{H}^+}$ наблюдается при $X_{\text{EtOH}} = 0,15$ мол. доли. Такой же минимум характерен для диссоциации ионов аммония и этилендиаммония. Величина константы $\lg K^{\text{H}^+}$ численно совпадает с $\lg K^{\text{H}^+}$ этилендиаммония (EnH^+), поэтому можно считать, что в реакции (5) участвует NH_3^+ группа. Литературные источники подтверждают порядок диссоциации функциональных групп, представленный на схеме (4-5). Неодинаковое влияние водно-спиртовых растворителей на кислотно-основные свойства групп $-\text{NH}_3^+$ и $-\text{OH}$, как это показывает рис.5, можно связать с различиями в механизмах диссоциации катионных и незаряженных функциональных групп органической молекулы.

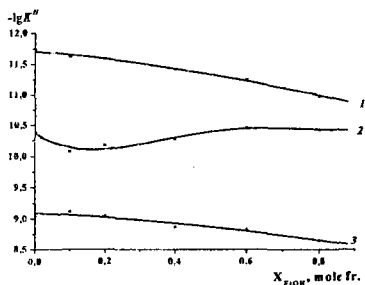
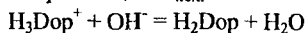


Рис. 5. Изменение $\lg K^H$ функциональных групп дофамина в растворителях вода-этанол.

1 – *p*-гидроксигруппа, 2 – группа $-\text{NH}_3^+$, 3 – *m*-гидроксигруппа.

Термохимическое изучение диссоциации дофамина в водно-этанольных смесях

С помощью ампульного калориметра растворения были измерены энтальпии реакции нейтрализации $\Delta_{\text{neitr}}H^\circ$:



Имеющиеся литературные данные по теплотам образования воды из ионов в водно-этанольных растворах позволили рассчитать энтальпии диссоциации $\Delta_{\text{dis}}H^\circ$ частицы H_3Dop^+ (реакция 4), которые приведены в табл. 2. Влияние состава бинарного растворителя на параметры Δ_rG° , $T\Delta_rS^\circ$ и Δ_rH° реакции (4) показано на рис. 6.

Энтальпии и энтропии реакции (4) изменяются в широком диапазоне в зависимости от состава растворителя, причем вид зависимостей $\Delta_rH^\circ = f(X_{\text{EtOH}})$ имеет сложную форму. Процесс диссоциации протекает, как и в случае иных протонированных аминов, эндотермично. Наблюдаются два максимума эндотермичности (при 0,1 и 0,6 мол. доли EtOH) и один минимум в области 0,3 ÷ 0,4 мол. доли, когда величина $\Delta_{\text{dis}}H^\circ$ приближается к нулю. В последнем случае измеренная теплота нейтрализации $\Delta_{\text{neitr}}H^\circ$ сопоставима по величине с теплотой образования воды из ионов Δ_wH° , в результате взаимной компенсации этих двух величин получается расчетное значение $\Delta_{\text{dis}}H^\circ \approx 0$. Наличие эндотермического экстремума в области $X_{\text{EtOH}} = 0,1$ мол. доли EtOH обусловлено, вероятно, упрочнением структуры воды при малых добавках спирта. В растворителях, содержащих 0÷0,1 и 0,3÷0,6 мол. доли EtOH, диссоциации катиона H_3Dop^+ препятствует рост эндотермичности процесса, однако рост энтропии практически полностью компенсирует влияние энтальпийного фактора.

Таблица 2. Стандартные энтальпии нейтрализации и кислотной диссоциации протонированного катиона дофамина H_3Dop^+ при 298K, $I \rightarrow 0$.

X_{EtOH} , мол. д.	$\Delta_{\text{neitr}}H^\circ \pm 0,7$ кДж/моль (по программе HEAT)	$\Delta_{\text{neitr}}H^\circ$, кДж/моль (графический метод)	$\Delta_{\text{dis}}H^\circ$ кДж/моль
0,00	-29,0	-29,3	26,6 ± 1,1
0,05	-17,0	-16,6	40,0 ± 1,9
0,10	-10,0	-11,1	45,7 ± 2,6
0,15	-11,7	-12,1	42,1 ± 2,0
0,20	-28,0	-28,0	24,7 ± 1,3
0,30	-38,9	-38,1	9,1 ± 0,8
0,50	6,7	5,8	42,2 ± 2,3
0,60	34,1	33,9	64,8 ± 3,3
0,80	32,8	33,5	55,0 ± 3,0

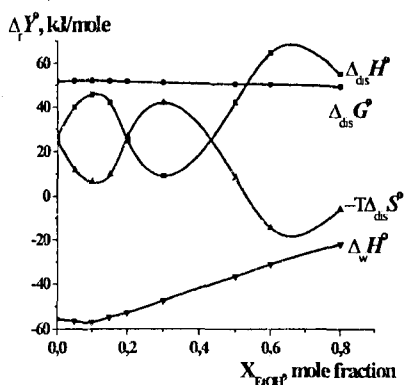


Рис. 6. Зависимость термодинамических параметров реакции диссоциации (4) от состава водно-этанольного растворителя.

$\Delta_w H^{\circ}$ - энтальпия образования воды из ионов.

В целом вид зависимостей (рис. 6.) свидетельствует о наличии выраженного энтропийно-энтальпийного компенсационного эффекта, благодаря которому происходит плавное изменение энергии Гиббса реакции. Более простой вид зависимостей $\Delta_r P^{\circ} = f(X_2)$ можно наблюдать для реакций протонирования алифатических аминов. Сложное строение катиона H_3Dop^+ , имеющего две фенольные гидроксигруппы и протонированную аминогруппу, вероятно является причиной появления нескольких экстремумов на графиках, приведенных на рис.6.

Для более детального анализа поведения функции $\Delta_{dis} H^{\circ}$ были определены термодинамические вклады, характеризующие сольватацию (перенос) частиц H_3Dop^+ , H_2Dop и H^+ (рис. 7). Стабилизация структуры растворителя при $X_{EtOH} \approx 0,2$ мол. доли сопровождается появлением эндотермического экстремума на изотермах переноса катиона H_3Dop^+ . Энтальпия переноса протона изменяется примерно таким же образом, как и катиона H_3Dop^+ , однако эндотермический экстремум в этом случае менее выражен. Сольватационные вклады протона $\Delta_i H^{\circ}(H^+)$ и органического катиона $\Delta_i H^{\circ}(H_3Dop^+)$ сопоставимы по величине и противоположны по знаку, поэтому в ходе реакции диссоциации они компенсируют друг друга. Таким образом, можно сделать вывод, что энтальпия диссоциации протонированного дофамина в растворителях зависит, главным образом, от сольватации электронейтральной частицы H_2Dop . Наличие в молекуле дофамина нескольких функциональных групп, специфически сольватируемых бинарным растворителем, приводит, в результате, к сложному виду зависимости $\Delta_i H^{\circ} = f(X_{EtOH})$, имеющей несколько экстремумов.

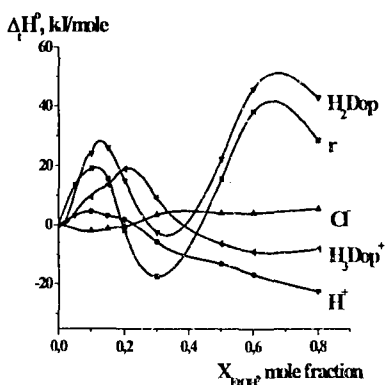


Рис. 7. Влияние состава растворителя на энтальпии переноса реагентов (H_2Dop , H_3Dop^+ , H^+) и реакции диссоциации (r).

Термодинамика комплексообразования L-тирозина с ионами Ni(II) и Cu(II) в растворителях вода-этанол

С ионами *d*-металлов L-тирозин образует хелатные комплексы, состоящие из пятичленных циклов, образуемых благодаря координации amino- и карбоксилатной групп. Координации фенольной гидроксигруппы маловероятна, поскольку размер хелатного цикла в этом случае слишком велик для его замыкания. В литературных источниках возможность такого типа координации не рассматривается. Результаты потенциометрического эксперимента показывают, что в растворах образуются моно- и бис-тирозинатные протонированные комплексы никеля(II) и меди(II) состава $[\text{MHTyr}]^+$, $[\text{M}(\text{HTyr})_2]$. В условиях избытка лиганда не исключается также образование трис-комплекса $[\text{Ni}(\text{HTyr})_3]$.

Было изучено влияние водно-этанольного растворителя на устойчивость моно- и бис-тирозинатов никеля(II) и меди(II). Найденные константы устойчивости комплексов представлены в табл. 3.

Таблица 3. Константы ступенчатого комплексообразования L-тирозина

Константа	X_{EtOH} , мол. доли				
	0	0,20	0,40	0,60	0,70
комплексы Ni(II)					
$\lg K_1 \pm 0.10$	4,92	5,23	5,87	6,05	6,16
$\lg K_2 \pm 0.15$	3,47	3,39	3,92	4,46	4,75
комплексы Cu(II)					
$\lg K_1 \pm 0.05$	7,73	8,10	8,87	9,22	9,37
$\lg K_2 \pm 0.10$	7,18	7,60	7,63	7,76	8,22

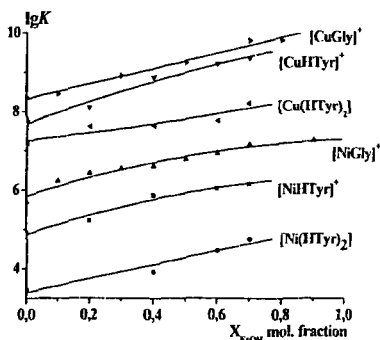


Рис. 8. Изменение устойчивости аминокислотных комплексов в водно-этанольных растворителях. Используются литературные данные для $[\text{CuGly}]^+$ и $[\text{NiGly}]^+$.

С увеличением концентрации этанола устойчивость тирозинатных комплексов возрастает (рис.8.), причем зависимости $\lg K_{\text{уст}} = f(X_{\text{EtOH}})$ для тирозинатных и глицинатных комплексов симбатны. Это косвенно свидетельствует о сходстве строения глицинатов и тирозинатов. Ранее проведенные исследования показывают, что полидентатные лиганды обеспечивают более высокий прирост $\lg K_{\text{уст}}$ комплекса в неводных растворителях по сравнению с монодентатными. Поэтому можно считать, что дентатность лигандов в обоих комплексах одинакова и равна двум и фенольная гидроксигруппа тирозина не координирована.

При изменении состава водно-спиртовой смеси изменение $\lg K_{\text{уст}}$ комплекса $[\text{Ni}(\text{HTyr})_2]$ происходит примерно такими же темпами, что и монокомплекса. Однако, рост устойчивости моно-комплекса $[\text{CuHTyr}]^+$ в этаноле более высокий, чем в случае медного бис-комплекса. Таким образом, отношение ступенчатых констант $\lg(K_n/K_{n+1})$ не постоянно и определяется не только статистическими закономерностями процесса

координации (по Бьеррму), но зависит также от свойств среды и центрального иона. Относительная дестабилизация координационной сферы в спиртовых растворителях нередко проявляется у координационно-насыщенных комплексов. Ранее было показано, что апротонные растворители, в отличие от спиртов, стабилизируют полилигандные комплексы в большей степени, чем монолигандные.

Изменение устойчивости тирозинатных комплексов в водно-этанольных смесях проанализировано на основе сольватационно-термодинамического подхода. Были рассчитаны функции переноса $\Delta_1 G^\circ$ анионного лиганда HTyr^- и комплексного иона $[\text{NiHTyr}]^+$. Для этой цели использовано следующее уравнение, полученное из термодинамического цикла переноса:

$$2,303RT(\lg K_{X_1} - \lg K_{\text{H}_2\text{O}}) = -\Delta_1 G^\circ_{\text{comp}} = \Delta_1 G^\circ(\text{HTyr}^-) + \Delta_1 G^\circ(\text{Ni}^{2+}) - \Delta_1 G^\circ([\text{NiHTyr}]^+) \quad (7)$$

Изменения энергий Гиббса в процессе переноса реагентов и реакции из воды в бинарные растворители представлены на рис.9. Положительные значения $\Delta_1 G^\circ(\text{HTyr}^-)$ указывают на ослабление сольватации лиганда в этаноле. Сольватационные вклады $\Delta_1 G^\circ$ катионов $[\text{NiHTyr}]^+$ и Ni^{2+} близки по величине; в уравнении (7) они имеют противоположные знаки, вследствие чего частично взаимно компенсируются. Поэтому можно считать, что влияние растворителя на комплексообразование определяется преимущественно сольватацией лиганда HTyr^- .

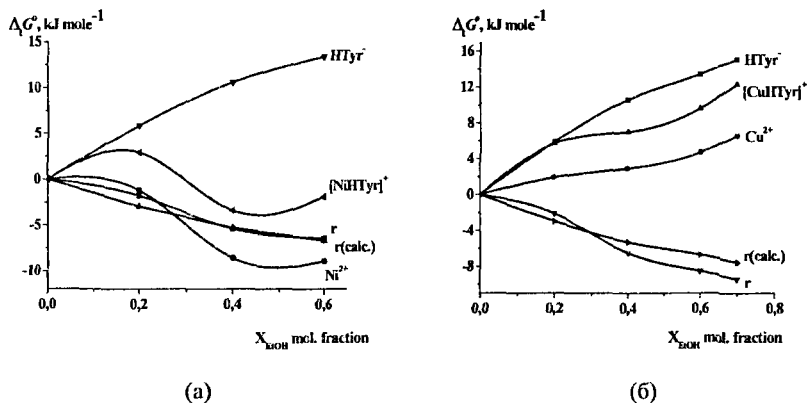


Рис. 9. Влияние состава растворителя вода-этанол на энергии Гиббса переноса реагентов и реакции (r , r -calc). (а) - комплексы $[\text{NiHTyr}]^+$, (б) - комплексы $[\text{CuHTyr}]^+$.

На рис. 9 приведены также изменения энергии Гиббса реакции $\Delta_1 G^\circ_r$ (кривые r -calc.), рассчитанные с помощью полуэмпирического метода «коэффициентов различий», предложенного в [1]. Расчетные значения $\Delta_1 G^\circ_r$ удовлетворительно согласуются с экспериментальными, что позволяет использовать данный метод для оценки термодинамических параметров комплексообразования в бинарных растворителях.

Анализ параметров сольватации позволяет сделать вывод, что увеличение устойчивости аминокислотных комплексов в этанольных растворах вызвано, главным образом, ослаблением сольватации координируемых групп лигандов.

[1] Шарнин В.А. // Журн. общей химии. 1999. Т.69. Вып. 9. С.1421.

Термохимическое изучение комплексообразования

L-тирозина с Ni(II) в водно-этанольных смесях

Энтальпии реакции образования комплекса $[\text{Ni}(\text{HTyr})_2]$ в водно-этанольных смесях были получены впервые. Малая растворимость тирозина и его солей не позволяет определить надежные значения $\Delta_r H^\circ$ для монокомплекса $[\text{NiHTyr}]^+$. Координация второго тирозинатного лиганда сопровождается экзотермическим эффектом, причем по мере обогащения растворителя этанолом экзотермичность процесса растет. Тепловые эффекты образования глицинатных комплексов Ni(II) существенно больше, чем тирозинатных (рис. 10). Симбатность функций $\Delta_r H^\circ = f(X_{\text{EtOH}})$ для глицинатных и тирозинатных комплексов подтверждает косвенным образом, что дентатность лигандов в обоих комплексах равна двум, т.е. фенольная гидроксигруппа тирозина не координирована.

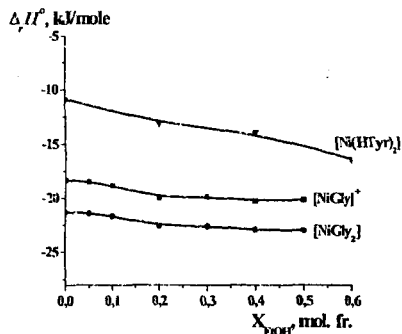


Рис. 10. Изменение энтальпий ступенчатого комплексообразования Ni(II) с тирозином и глицином в смесях вода-ЭтОН. (Использованы литературные данные для $[\text{NiGly}]^+$ и $[\text{NiGly}_2]$).

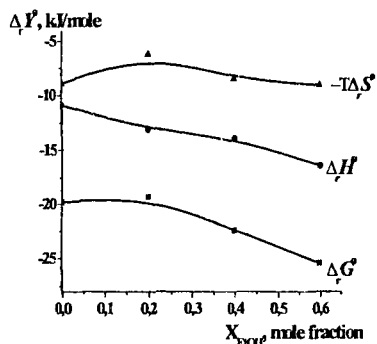


Рис. 11. Изменение термодинамических функций реакции $[\text{NiHTyr}]^+ + \text{HTyr} = [\text{Ni}(\text{HTyr})_2]$ в смесях вода-этанол.

Влияние растворителя на термодинамические функции реакции образования комплекса $[\text{Ni}(\text{HTyr})_2]$ представлены на рис. 11. Процессу комплексообразования способствует энтальпийная стабилизация комплекса, энтропийный вклад сравнительно невелик и слабо зависит от состава растворителя.

Потенциометрическое исследование комплексообразования дофамина с ионами Cu(II)

Имеющиеся литературные сведения о составе и устойчивости комплексов дофамина с ионами *d*-элементов немногочисленны и противоречивы. С целью выяснения состава комплексов, образуемых дофамином с медью(II), была проведена серия рН-метрических титрований при различных соотношениях металл : лиганд. Были рассмотрены различные стехиометрические схемы равновесий, включающие образование минимально возможного числа комплексов. Удовлетворительное согласие экспериментальных и расчетных величин рН достигается при условии, когда в системе присутствует не менее пяти комплексов вида $[\text{Cu}_x\text{H}_y\text{Dop}_z]$, где $x:y:z = 1:0:1; 1:0:2; 1:1:1; 1:1:2; 1:2:2$, что соответствует равновесиям (8-12).

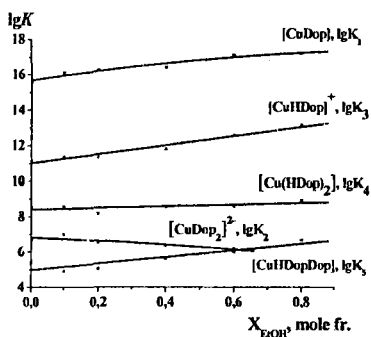


Рис. 12. Влияние состава бинарного растворителя на константы комплексообразования дофамина с ионами Cu^{2+} .

Исходя из имеющихся в литературе спектральных данных, можно заключить, что в комплексе $[\text{CuHDop}]^+$ реализована структура, изображенная на рис.13. В этом комплексе координированная *p*-гидроксигруппа не ионизирована.

Экспериментально были определены константы равновесия реакций (8-12), протекающих в среде водно-этанольных растворителей. Графики на рис.12 показывают, что с ростом содержания этанола в растворе устойчивость монокомплексов увеличивается. Устойчивость бис-комплекса $[\text{Cu}(\text{HDop})_2]$ при этом почти не изменяется, а константа $\lg K_2$ комплекса $[\text{CuDop}_2]^{2+}$ немного уменьшается. Антибатное изменение величины $\lg K_{\text{уст}}$ вызвано, по-видимому, эффектом дифференцирующего влияния неводного растворителя на стабильность комплексов. Аналогичный эффект наблюдается также для тирозинатных комплексов меди (II).

По-видимому, как и в случае тирозинатов, рост устойчивости медных комплексов дофамина в этанольных растворителях обусловлен ослаблением сольватации координируемых функциональных групп лиганда, то есть десольватацией фенольных гидроксигрупп.

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ РАБОТЫ

1. Впервые изучено влияние состава водно-этанольных растворителей на термодинамические параметры реакций кислотной диссоциации и комплексообразования L-тирозина и дофамина. Экспериментально определены константы кислотной диссоциации L-тирозина и дофамина, а также исследован состав и найдены константы устойчивости комплексов L-тирозина с ионами Cu^{2+} , Ni^{2+} и дофамина с ионами Cu^{2+} в бинарных растворителях. Получены стандартные энтальпии комплексообразования L-тирозина с ионами Ni^{2+} и энтальпии диссоциации катиона H_3Dop^+ в воде и водно-спиртовых растворах.

При взаимодействии дофамина с медью(II) образуются не менее пяти комплексных частиц вида $[\text{Cu}_x\text{H}_y\text{Dop}_z]$, где $xyz=101; 102; 111; 112; 122$. Образующиеся комплексы имеют хелатное строение.

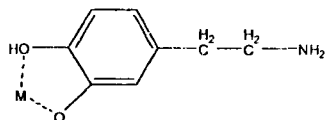
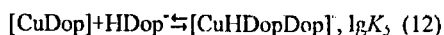
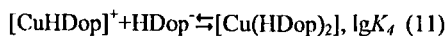
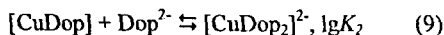


Рис. 13. Предполагаемое строение комплекса $[\text{CuHDop}]^+$

2. Рассмотрены закономерности изменения термодинамических параметров сольватации биоактивных лигандов и их комплексов с ионами Cu^{2+} и Ni^{2+} в водно-этанольных растворителях. Измерены теплоты растворения гидрохлорида дофамина в смесях вода-этанол и рассчитаны энтальпии переноса продуктов его диссоциации (H_2Dop , H_3Dop^+). С использованием собственных и литературных данных найдены энергии Гиббса переноса $\Delta_r G^\circ$ тирозинатного лиганда.
3. Получены стандартные термодинамические характеристики ($\Delta_r G^\circ$, $\Delta_r H^\circ$, $T\Delta_r S^\circ$) для реакций образования комплексов $[\text{NiHTyr}]^+$, $[\text{Ni}(\text{HTyr})_2]$ и реакции диссоциации катиона H_3Dop^+ в водно-спиртовых растворителях.
4. Показано, что в растворителях, обогащенных этанолом, сольватация L-тирозина и тирозинат-анионов HTyr^- , Tyr^{2-} ослабляется. Десольватации способствует рост заряда лиганда.
5. Устойчивость комплексов $[\text{NiHTyr}]^+$, $[\text{Ni}(\text{HTyr})_2]$, $[\text{CuHTyr}]^+$, $[\text{Cu}(\text{HTyr})_2]$ увеличивается с ростом содержания этанола в растворе вследствие десольватации лиганда. Влияние растворителя на термодинамические функции комплексообразования существенно зависит от природы координируемых донорных групп и слабо зависит от строения и размеров углеводородного фрагмента лиганда. Симбатность изменения функций $\lg K_{\text{уст}} = f(X_{\text{EtOH}})$ для тирозинатных и глицинатных комплексов объясняется участием в координации одних и тех же функциональных групп. В тирозинатных комплексах фенольная гидроксигруппа лиганда не координирована. Рост устойчивости монокомплексов дофамина с медью(II) в этаноле обусловлен ослаблением сольватации лиганда.
6. Отмечены различия во влиянии растворителей на устойчивость моно- и бис-комплексов. Отношение ступенчатых констант устойчивости K_n/K_{n+1} определяется не только статистическими причинами, но зависит от физико-химических свойств среды, взаимодействующей с координационной сферой.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Молчанов, А.С. Термодинамика образования комплексов никеля(II) с L-тирозином в водно-этанольных растворителях. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Журн. физ. химии. - 2009. - Т. 83. - N 12. - С. 2227-2230.
2. Молчанов, А.С. Влияние водно-этанольного растворителя на устойчивость комплексов меди(II) с L-тирозином. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Журн. общей химии. - 2010. - Т. 80. - N 2. - С. 193-196.
3. Молчанов, А.С. Кислотная диссоциация дофамина и устойчивость его комплексов с ионами $\text{Cu}(\text{II})$ в смесях вода-этанол. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф., Шарнин В.А. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2010. - Вып. 12. - С. 32-36.
4. Молчанов, А.С. Потенциометрическое исследование равновесных процессов в водно-этанольных растворах L-тирозина. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. I Межд. науч. конф. «Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии». - Плес, 2008. - С. 69.
5. Молчанов, А.С. Устойчивость комплексов $\text{Ni}(\text{II})$ с L-тирозином в водно-этанольных растворах. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. III Регион. конф. молодых

- ученых. «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения). – Иваново, 2008. – С. 45-46.
6. Молчанов, А.С. Кислотная диссоциация L-тирозина и устойчивость его комплексов с Cu(II) и Ni(II) в водно-этанольных растворах. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. «XXIV Международная Чугаевская конференция по координационной химии». – С.-Петербург, 2009. – С. 587-588.
 7. Молчанов, А.С. Термодинамика образования комплексов меди (II) и никеля (II) с L-тирозином в системе вода-этанол. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. «XXIV Международная Чугаевская конференция по координационной химии». – С.-Петербург, 2009. – С. 588-589.
 8. Молчанов, А.С. Влияние растворителя вода-этанол на термодинамическую устойчивость комплексов L-тирозина с ионами меди(II) и никеля(II). / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. «XVII Международная конференция по химической термодинамике в России» RCST. – Казань, 2009. С. 281.
 9. Молчанов, А.С. Термодинамическая устойчивость комплексов L-тирозина с Cu(II) и Ni(II) в водных растворах этанола. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. Студенческая научно-техн. конф. «Дни науки-2009». «Фундаментальные науки - специалисту нового века». – Иваново, 2009. С. 83.
 10. Молчанов, А.С. Влияние водно-этанольной среды на комплексообразование L-тирозина с ионами Cu(II). / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. VII Всеросс. науч. конф. «Органическая химия для медицины» (Орхимед-2009). – Уфа, 2009. С. 2030-231.
 11. Молчанов, А.С. Исследование комплексообразования дофамина с Cu(II) в водных и водноэтанольных растворах. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. Межд. науч. конф. «Координационные соединения и аспекты их применения». – Таджикистан, Душанбе, 2009. С. 80-81.
 12. Молчанов, А.С. Влияние водно-этанольного растворителя на кислотную диссоциацию и комплексообразование дофамина с ионами Cu(II). / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. IV Регион. конф. молодых ученых (Крестовские чтения). – Иваново, 2009. С. 104.
 13. Молчанов, А.С. Кислотно-основные и комплексообразующие свойства дофамина в водном и водно-спиртовых растворах. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. VIII Всеросс. науч. конф. с международным участием «Химия и медицина». – Уфа, 2010. С. 223.
 14. Молчанов, А.С. Исследование кислотно-основных и комплексообразующих свойств дофамина в водно-этанольных растворителях. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. XIII Межд. научно-технич. конф. «Наукоемкие химические технологии-2010». Суздаль, 2010. С. 222.
 15. Молчанов, А.С. Потенциометрическое исследование кислотной диссоциации дофамина в водно-этанольных растворителях. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. II Межд. научно-технич. конф. «Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии». – Плес, 2010. С. 107.

16. Молчанов, А.С. Влияние сольватации на комплексообразование L-тирозина, β -аланина и дофамина с ионами меди (II). / Молчанов А.С., Леденков С.Ф., Вандышев В.И. // Тез. докл. VI-я Межд. науч. конф. «Кинетика и механизм кристаллизации. Самоорганизация при фазообразовании». – Иваново, 2010. С. 90-91.
17. Молчанов, А.С. Термохимическое исследование образования тирозинатов Ni(II) в водно-этанольных растворителях. / Молчанов А.С., Леденков С.Ф. // Тез. докл. Науч. конф. «Проблемы современной координационной химии». – Душанбе, 2011. С. 100-101.

Подписано в печать 02.03.2011. Формат 60x84 1/16. Бумага писчая.
Усл.печл. 0,93. Уч.-издл. 1,03. Тираж 90 экз. Заказ 2454

ГОУ ВПО Ивановский государственный
химико-технологический университет

Отпечатано на полиграфическом оборудовании
кафедры экономики и финансов ГОУ ВПО «ИГХТУ»
153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 7

-16-