

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИВАНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
БИОЛОГО-ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**НАУЧНАЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА  
(КУРСОВАЯ РАБОТА)**

**СМЕШАННОЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ В СИСТЕМЕ  
НИКЕЛЬ(II) – ГИСТИДИН - ОРНИТИН**

Направление подготовки:	04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия
Направленность образовательной программы:	Фундаментальная и прикладная химия
Выпускную квалификационную работу выполнила:	студентка 3 курса очной формы обучения _____ Никитина Мария Геннадьевна
Руководитель выпускной квалификационной работы:	доцент кафедры неорганической и аналитической химии, к.х.н. _____ Пырзу Дмитрий Федорович

Иваново, 2020

## Содержание

<b>Введение</b>	2
<b>Глава 1. Обзор литературы</b>	
1.1 Никель в комплексообразовании	4
1.2 L-орнитин	6
1.3 L-гистидин	7
1.4 Образование смешаннолигандных комплексов на основе комплексонатов 3d-металлов в растворе	9
<b>Глава 2. Экспериментальная часть</b>	
2.1 Компьютерное моделирование реакций в растворах	14
2.2 Реактивы	14
2.3 Потенциометрическая установка. Проведение потенциометрического эксперимента	15
2.4 Описание спектрофотометрического эксперимента	17
<b>Глава 3. Обсуждение результатов</b>	18
<b>Итоги работы</b>	23
<b>Список использованной литературы</b>	24

## Введение

Исследование взаимосвязи между строением, устойчивостью и реакционной способностью комплексных соединений с биолигандами составляет фундаментальную проблему координационной и бионеорганической химии. При решении этой проблемы большую роль играют комплексные соединения и особенно соединения с различными сложными комплексообразующими реагентами.

Интерес к комплексным соединениям, содержащим в качестве лигандов природные  $\alpha$ -аминокислоты, а также их производные, не ослабевает на протяжении нескольких десятилетий. В литературе на данный момент имеется огромное количество работ, посвященных разнообразным по формам и составу комплексам.

Наиболее устойчивые комплексы полиаминполикарбоновых кислот образуются с  $d$  – элементами, металлами. Наиболее распространенными являются медь, железо, кобальт, никель, цинк.

Способность биолигандов образовывать различные устойчивые комплексы с  $d$  – металлами, объясняет их широкое применения в различных областях науки, медицине, сельском хозяйстве, технике. Например, никелевый (II) комплекс с бирадикалом  $[Ni L MeOH (ReO_4)_2]$  (где L = 2,6-бис (4,4,5,5-тетраметил-4,5 -дигидро-1H-имидазол-2-ил-1-оксил) пиридин) охарактеризован структурным и магнитным методами. Исследованный комплекс представляет собой пример нового типа термометрических зондов ЯМР, который, как оказалось, является самым чувствительным к температуре реагентом среди парамагнитных координационных соединений  $d$ -металлов [1].

Смешаннолигандные системы, включающие катион  $3d$ -металла и природные аминокислоты такие как лизин, орнитин или аспарагиновая кислота и другие, уже изучались ранее в ряде работ [2-6]. Однако в работах часто отсутствуют критический выбор адекватной эксперименту модели комплексообразования (составы комплексов) и указание на наиболее

вероятное строение этих комплексов. В связи с этим представляет интерес изучения данных систем.

## Глава 1. Обзор литературы

Впервые координационные соединения с природными  $\alpha$ -аминокислотами были идентифицированы Стекером и Видеманом в середине XIX века.

Само строение  $\alpha$ -аминокислот обуславливает возможность образования различных форм комплексных соединений с ионами металлов. Так, только карбоксильная группа может давать девять форм связывания молекул аминокислоты с ионами металла, наличие аминогруппы дает возможность образовывать хелатные комплексы, а при наличии дополнительных донорных групп в боковой цепи количество форм возрастает.

### 1.1 Никель в комплексообразовании

Ион никеля является одним из важных микроэлементов для живых организмов (бактерий, растений, животных и человека). О биологической роли никеля (II) в энзиматическом катализаторе (в уреазе) известно более 30 лет. В качестве других примеров следует отметить участие никеля в каталитических циклах СО-дегидрогеназы, метилкоэнзим М-редуктазы, в [NiFe]-гидрогеназах и никельсодержащей супероксиддисмутазе. Никель – очень токсичный металл, оказывающий канцерогенное действие на организм человека [7].

$\alpha$  – Аминокислоты являются довольно сильными хелатирующими лигандами N,O-типа в результате наличия донорных карбоксильных и аминогрупп. В координационную сферу иона металла также могут входить донорные атомы боковых цепей аминокислот, например тиольные атомы серы в цистеине (Cys) или имидазольные атомы азота в гистидине (His) [8].

По данным, опубликованным в работах [9,10], с  $Ni^{2+}$   $\alpha$ -аминокислоты способны образовывать два типа комплексов состава  $NiL$  и  $NiL_2$ . Значения логарифмов первой  $K_1$  и второй  $K_2$  стойкости простых N,O-хелатных

комплексов лежат в пределах 5-6 для  $\lg K_1$  и 4-5 для  $\lg K_2$ . Участие боковых цепей в координации к иону металла, как правило, приводит к образованию закрытых циклических структур [9]. Исключения составляют  $\beta$ -карбоксовая группа в аспарагиновой кислоте (Asp), тиольная сера в Cys и имидазольная группа в His, при координации которых образуются значительно более стабильные комплексы. Для них  $\lg K_1$  составляет 7.15 для Asp, 8.66 для His и 8.7 для Cys, что указывает на тридентатную координацию данных аминокислот к иону металла в комплексах NiL и NiL<sub>2</sub>. При этом биокомплексы His с ионами Ni<sup>2+</sup> являются псевдооктаэдрическими, а комплексы NiL<sub>2</sub> с Cys и его аналогом D-пеницилламином – плоскоквадратными с очень эффективным способом хелатирования через азот и серу [11,12]. N,S-Координация характерна также для пятикоординированных Ni<sup>2+</sup>- цистеиновых комплексов с тридентатным трис(3,5-дизамещенным пиразолил)боратом [13].

Взаимодействие ионов Ni<sup>2+</sup> с аминокислотами составляет основу ассиметрического синтеза аминокислот. Так, были разработаны удобные крупнотоннажные методы ассиметрического синтеза энантиомерно чистых транс-циннамилглицина и транс-циннамил- $\alpha$ -аланина путем проведения реакций между комплексами никеля (II) с хиральными основаниями Шиффа – производными глицина и аланина – и циннамилгалидами [14].

Замена карбоксовой группы на гидроксамовую вызывает изменение способа координации кислоты к ионам Ni<sup>2+</sup> [15]. Так, для аминокислотных лигандов в большинстве случаев более эффективной является N,N-координация, чем N,O, характерная для простых комплексов с аминокислотами. При N,O-координации аминокислот образуются октаэдрические или псевдооктаэдрические комплексы, в то время как при координации гидроксаматов могут образовываться плоскоквадратные комплексы, для которых выгоднее N,N-хелатирование. Плоская геометрия данных комплексов сохраняется как в твердом состоянии [16-18], так и в растворе [19-22]. N,N-координация, наблюдающаяся у простых

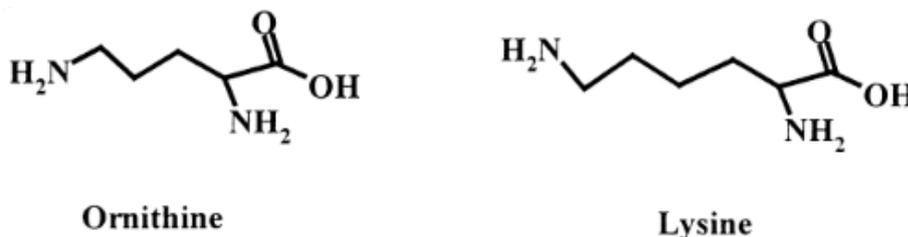
алкилгидроксамовых кислот более эффективна чем O,O-координация, наблюдающаяся у простых алкилгидроксамовых систем [16].

В водных растворах в зависимости от pH  $\alpha$ -аминогидроксамовые кислоты, не имеющие донорных атомов в составе боковых цепей (например глицингидроксамовая или аланингидроксамовая кислота, H<sub>2</sub>L) образуют с Ni<sup>2+</sup> комплексы различного состава. Преимущественно образуются комплексы типа NiL, NiL<sub>2</sub> и NiH<sub>1</sub>L с N,N-координацией лигандов [5].

## 1.2 L-орнитин

Орнитин (2,5-диаминопентановая кислота) – труднорастворимое соединение, внешний вид – белые кристаллы [23].

Лизин и орнитин содержат  $\omega$ -аминогруппу в боковой цепи, которая обладает способностью координировать ион металла в дополнение к  $\alpha$ -аминогруппе и карбоксильной группе, которые обычно участвуют в образовании комплексов меди с аминокислотами, не имеющими  $\omega$ -аминногрупп в боковой цепи. Эти две аминокислоты отличаются друг от друга тем, что длина цепи между группами  $\omega$ -NH<sub>2</sub> и  $\alpha$ -NH<sub>2</sub>/карбоксильная группа;  $\omega$ -NH<sub>2</sub> и  $\alpha$ -NH<sub>2</sub> группы составляет три и четыре метиленовых остатка орнитина (Orn) и лизина (Lys), (Рисунок 1) [24].



1.2 Рисунок 1

Орнитин H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOH относится к ряду основных аминокислот (наличие его в белках спорно). Орнитин, как и

цитруллин  $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ , — промежуточный продукт цикла мочевины; он широко распространен как свободная аминокислота, а также входит в состав различных антибиотиков. Как составная часть белков орнитин до сих пор бы обнаружен только в гидролизатах некоторых морских водорослей [25].

### 1.3. L-гистидин

Гистидин – ( $\alpha$ -амино-1H-имидазол-4-пропионовая кислота, His) – кристаллическое вещество, растворяется в воде, ограничено в этаноле [23].

L-гистидин - аминокислота со слабыми основными свойствами, обусловленными присутствием в молекуле остатка имидазола. Гистидин можно найти в составе миелиновых оболочек, покрывающих нервные клетки. Он играет важную роль при защите организма от инфекций. Эта аминокислота не только повышает иммунитет, но и противостоит радиационному излучению.

Не менее важно и то, что она помогает выведению солей тяжелых металлов из организма. Гистамин способствует более интенсивному притоку крови к внутренним органам. Без этой важной аминокислоты организм беззащитен и не способен сопротивляться стрессам и депрессии. Аминокислота придает устойчивости к неблагоприятным внешним условиям нервной системе и организму в целом.

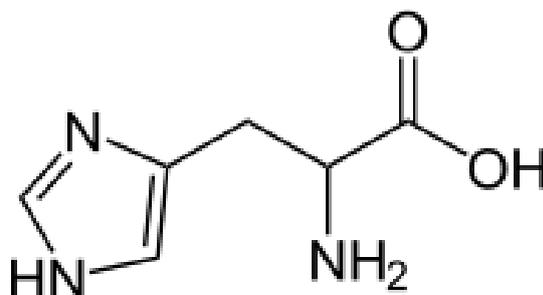


Рис.1.3 Структурная формула L-гистидина

Имея в своем составе четыре донорные группы (карбоксильная и аминогруппы, пиридиновый и пиррольный атомы азота), то есть, являясь потенциально тетрадентатным лигандом, гистидин обычно проявляет дентатность не более трех, проявляя широкое разнообразие типов координации:

- а) монодентатная - с участием в координации карбоксильной, амино- или имидазольной групп;
- б) бидентатная - через амино - и карбокси - группы (глицин-подобная); через карбокси - и имидазольную группы;
- в) тридентатная - с участием амино- и карбоксигрупп и одного из атомов азота имидазольного кольца с образованием пяти- и шестичленных хелатных колец.

Наличие трех различных по степени жесткости донорных центров (жесткий – атомы кислорода карбоксигруппы, средний – атом азота аминогруппы, мягкий – атомы азота имидазольного кольца) определяет возможность ионов металла осуществлять тот или иной способ связывания. Наибольшее разнообразие в способах координации с L-гистидином проявляется в комплексах меди (II), являющихся благодаря большому биологическому значению наиболее изученными.

По данным исследований возможны следующие различные способы координации лиганда в экваториальной плоскости бис-комплекса: а) гистамин - подобный тип связи  $\{N_{am}, N_{Im}\}$ ; б) глицин-подобный тип связи  $\{N_{am}, O\}$ ; в) наличие в равновесной системе обоих комплексов в различных соотношениях. Связь в аксиальном положении с третьей донорной группой приводит к увеличению устойчивости комплекса. Реализация того или иного типа связывания зависит в основном от условий протекания реакции комплексообразования (рН, состав раствора) [25].

## 1.4 Образование смешаннолигандных комплексов на основе комплексонатов 3d-металлов в растворе

Координационные соединения находят широкое применение в различных областях науки и техники. Несмотря на глубокую фундаментальную базу исследований, накопленную за несколько последних десятилетий в области комплексных соединений, наблюдается тенденция к увеличению практического приложения комплексных соединений на основе комплексонатов 3d-металлов. Например, в работе [7] исследовались теоретические аспекты выведения ионов никеля (II) из организма человека путём хелатирования различными биолигандами. В данной работе особо отмечалось практическое приложение исследования, поскольку никель хоть и участвует в биохимических процессах (входит в состав энзиматического катализатора в уреазе, участвует в каталитических циклах СО-дегидрогеназы и тд), но в больших количествах данный ион оказывает сильное канцерогенное воздействие на организм человека.

Для подобных прикладных исследований важным этапом является теоретическое предложение и практическое составление модели идеализированной системы, позволяющей получить первичную информацию. Работы [6, 27-28] были направлены на исследование базовых характеристик тройных систем (содержащих Cu (II) и Ni (II)). В исследовании [3] проводилось компьютерное моделирование восемнадцати тройных систем, что после сравнивалось с результатами рН-метрических и спектральных измерений. В работах [27, 28] для подобных тройных систем методом ЭПР-спектроскопии и потенциометрического титрования определялись константы устойчивости смешанных тройных систем, формулировались выводы об устойчивости комплексов, о способе координации, лигандном окружении и стабильности полученных соединений. На Рис. 1 представлены предположительные структуры

наиболее стабильных комплексов никеля в тройных системах с различной стехиометрией, исследованных в работе [28].

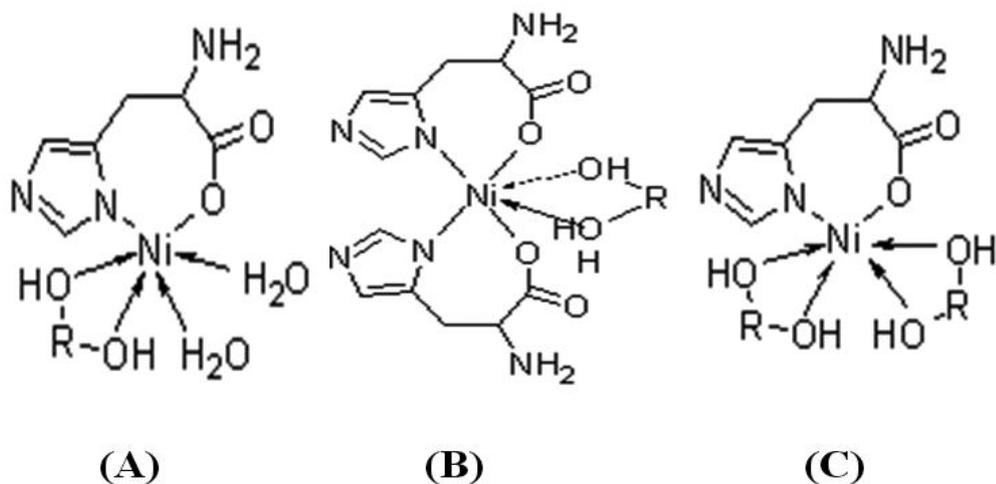
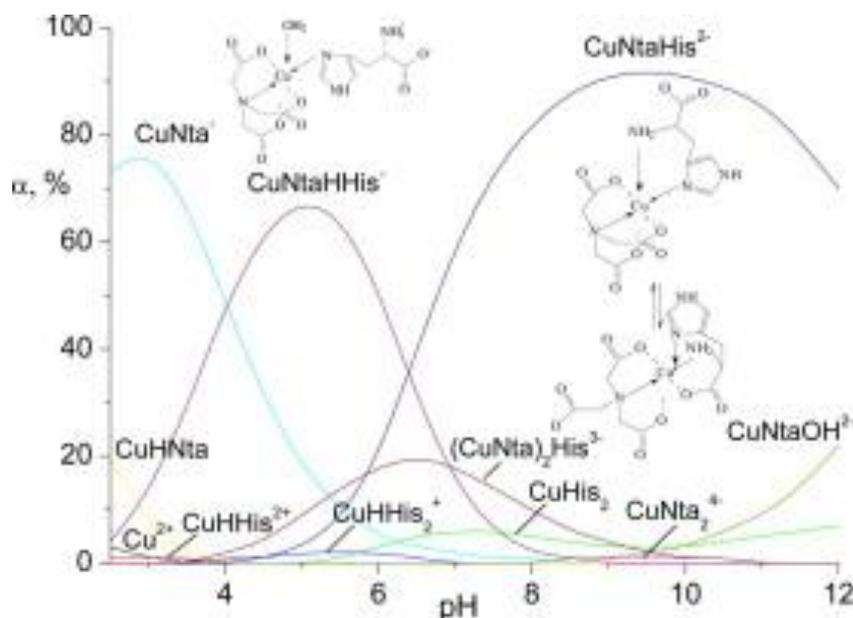


Рисунок 1. Возможные структурные формулы тройных комплексов никеля (II) с L-гистидином и различными диолами при различных соотношениях А (1: 1: 1), В (1: 2: 1) и С (1: 1: 2) [5].

Работа [28] была также направлена на исследование тройных систем, в которых в качестве центрального атома выступал Ni(II) или Co(II). Но в отличие от предыдущих работ, в данном исследовании основной упор делался на нахождение фундаментальных термодинамических параметров комплексов и установление режима комплексообразования. Выводы о структуре комплексных соединений, образованных с рядом аминокислот, формулировались на основании результатов рН-потенциометрии, калориметрии и спектрофотометрии. Одним из результатов работы было составление диаграммы долевого распределения частиц, наглядно демонстрирующей различное содержание в растворе смешаннолигандных комплексов различного состава в интервале рН от 4 до 12 (Рис. 2).



**Рисунок 2.** Диаграмма долевого распределения комплексных частиц, образующихся в системе Cu (II) – Nta - His (по оси абсцисс отложено значение рН , по оси ординат – доля комплексной формы в растворе) [28].

В работе [29] внимание направлено на стереоселективность комплексообразования в тройной системе. На основании избыточной энергии Гиббса для комплексов кобальта (II) и никеля (II), а также констант устойчивости комплексов были сделаны выводы о предпочтительном образовании смешаннолигандного комплекса (при комплексообразовании гистидина с металлом в водной среде). Исследование [30] было направлено на решение аналогичной проблемы – а именно, выявление предпочтительного комплексообразования металла в тройной системе с присутствием простейших аминокислот (глицина, аланина, фенилаланина). Выводы сделаны аналогичные – происходит преимущественное смешаннолигандное комплексообразование. Похожими исследованиями (выявлением оптимальных соотношений реагентов при комплексообразовании в тройной системе, а также направленным комплексообразованием разнолигандных комплексов и анализом полученных соединений в тройных системах) занимались в работах [31-33]. Авторы [34] поставили задачу исследовать тройные системы путём регистрации ИК-спектров и анализа соответствующих характеристических

полос. В результате были обнаружены комплексы с изомерным лигандным окружением в соотношении 1:1 (изомерам соответствовали ассиметричные и симметричные валентные колебания (COO) и валентные колебания (CN)). Авторы объясняют возможность использования величины  $\Delta\nu_{as, s}(\text{COO})$  в качестве критерия определения изомеров в исследованной тройной системе.

Работа [35] была направлена на определение максимального числа различных лигандов (в условиях тройной системы) при комплексообразовании в растворе отдельно для ионов цинка и никеля. В результате для никеля (II) максимальное количество координированных лигандов равно трем, а для Zn (II) – двум (для цинка наблюдается комплексообразование лишь с двумя различными лигандами). В работе [36] проводилось изучение амбидентатности полидентантных комплексных лигандов. Экспериментально и теоретически была исследована амбидентатность при образовании комплекса ионов меди с L-гистидином. На основании расчётов и экспериментальных результатов был сделан вывод о том, что амбидентатность определяется не только условиями реакции комплексообразования, но и природой иона металла-комплексообразователя.

Все описанные выше работы позволяют систематизировать накопленную базу знаний в данной области для практического применения. В связи с этим, интересной практически значимой работой, использующей теоретические характеристики предыдущих исследований, была работа авторов [37]. С помощью различных спектральных методов исследовались комплексные соединения, состоящие из ионов Ni (II) и Co(II) в качестве центрального атома, содержащие лекарственные препараты L-гистидина и L-орнитина (получены в водной среде). Благодаря рентгеновским исследованиям авторы показали, что данные препараты имеют сильную водородную связь и происходит интеркаляция в слоистых структурах сложных ионов в соотношениях 1:1 (для L-гистидина) и 2:2 (для L-орнитина). То есть удалось подтвердить, что такие комплексы являются

оптически активными (помимо этого, авторам удалось определить температурный диапазон удельного вращения).

Описанные работы показывают актуальность исследования тройных систем на предмет наличия смешаннолигандных комплексов. Изучение характеристик таких систем позволяет получить информацию о специфических свойствах соединений, режимах и способах направленного синтеза, а также оценить возможность практического применения комплексных соединений, полученных при различных условиях.

## Глава 2. Экспериментальная часть

### 2.1 Компьютерное моделирование реакций в растворах

Прежде чем приступить к экспериментальной части работы, необходимо было провести математическое моделирование всех протекающих реакций.

При моделировании системы  $M - L - L$  ( $M=Ni$ ;  $L^- = His, Orn$ ) необходимо было учесть протекание следующих реакций:

$H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$	(1)
$Ni^{2+} + H_2O \leftrightarrow NiOH^+ + H^+$	(2)
$L + iH^+ \leftrightarrow H_iL^{i-n}, i = 1,2,3 (L = His^-, Orn^-)$	(3-8)
$Ni^{2+} + nHis^- \leftrightarrow NiHis_n^{2-n}, n = 1, 2$	(9,10)
$Ni^{2+} + HHis \leftrightarrow NiHHis^{2+}$	(11)
$Ni^{2+} + HHis + His^- \leftrightarrow NiHHis_2^+$	(12)
$Ni^{2+} + nOrn^- \leftrightarrow NiOrn_n^{2-n}, n = 1, 2$	(13,14)
$Ni^{2+} + nHOrn \leftrightarrow Ni(HOrn)_n^{2+}, n = 1, 2, 3$	(15-17)
$Ni^{2+} + HOrn + Orn^- \leftrightarrow NiHOrn_2^+$	(18)
$Ni^{2+} + Orn^- + His^- \leftrightarrow NiOrnHis$	(19)
$Ni^{2+} + H^+ + Orn^- + His^- \leftrightarrow NiHOrnHis^+$	(20)
$Ni^{2+} + 2H^+ + Orn^- + His^- \leftrightarrow NiH_2OrnHis$	(21)
$Ni^{2+} + 2Orn^- + His^- \leftrightarrow NiOrn_2His$	(22)

### 2.2 Реактивы

В ходе работы был использован нитрат никеля (II) –  $Ni(NO_3)_2$  (марки «чда»). Бескарбонатный раствор гидроксида натрия готовили по обычной методике на дистиллированной воде, свободной от  $CO_2$ . L-гистидин и солянокислый L-орнитин марки «чда» использовали без дополнительной

очистки. Используемый для создания ионной силы нитрат калия марки «чда» дважды перекристаллизовывали из водного раствора.

### 2.3 Потенциометрическая установка. Проведение потенциометрического эксперимента.

В работе использовалась потенциометрическая установка. Измерения проводили при 25 °С с использованием стеклянного (марки ЭСЛ 43-07) и насыщенного хлорсеребряного (марки ЭВЛ-1М3.1) электродов компенсационным методом. ЭДС цепи измеряли с точностью ±0.1 мВ потенциометром постоянного тока Р37-1 с иономером универсальным ЭВ-74 в качестве нуль-инструмента. Электролитический контакт хлорсеребряного электрода с реакционной ячейкой осуществлялся через солевой мостик, заполненный гелем из агар-агара с добавлением КСl, для которого отмечалась лучшая воспроизводимость величины  $E_{\text{каж}}^0$ . В периодах между измерениями солевой мостик выдерживали в насыщенном растворе хлорида калия.

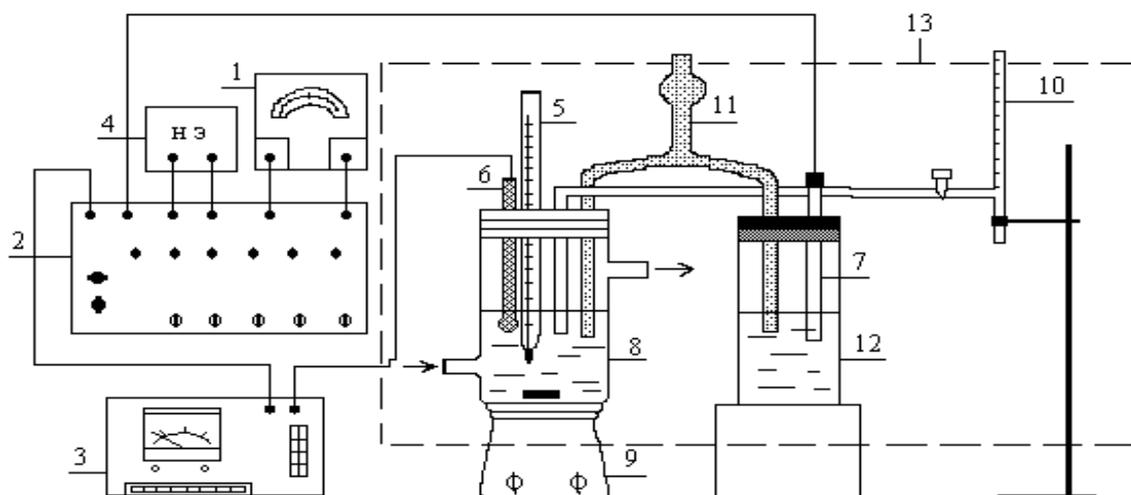
Исследуемый (титруемый) раствор помещали калиброванной пипеткой (20 мл) в термостатируемую ячейку. Температура в ячейке поддерживалась постоянной ( $25.00 \pm 0.05$ ) °С при помощи водяного термостата марки УТУ-2/77. В ходе потенциометрического титрования раствор титранта поступал из микробюретки емкостью 2 мл.

При расчетах использовали значение теоретического наклона – 59.16 мВ/ед.рН. Кажущийся стандартный потенциал системы  $E_{\text{каж}}^0$  рассчитывали для каждого потенциометрического титрования по формуле:

$$E_{\text{каж}}^0 = (E_1 + E_2)/2 + \eta \cdot p_{\text{сН}}^{\text{ст}}$$

Для этого измеряли потенциалы стеклянного электрода  $E_1$  и  $E_2$  до и после титрования соответственно в стандартном растворе (0.05 М  $\text{HNO}_3$  + 0.48 М  $\text{KNO}_3$ ). Потенциалы  $E_1$  и  $E_2$  отличались не более чем на 1.5 мВ.

В ходе работы была проведена серия рН-потенциометрических титрований растворов  $((\text{NiNO}_3)_2 + \text{HL} + \text{HL} + \text{KNO}_3)$  (где L- His и Orn) раствором NaOH при 25°C и ионной силе 0,48 ( $\text{KNO}_3$ ) при соотношениях M : L : L = 1 : 1 : 1 и 1 : 2 : 1. Концентрация гистидина (His) во всех опытах составляла 0,01 моль/л. ЭДС цепи с переносом, включающей стеклянный и хлорсеребряный электроды, измеряли компенсационным методом. Соответствие экспериментально найденного наклона водородной функции стеклянного электрода ( $\eta$ ) теоретическому проверяли по трем стандартным буферным растворам в области рН 2—9. Обработку экспериментальных данных рН-метрических измерений проводили по программе PHMETR [38], основанной на минимизации функции правдоподобия  $F = \sum (p_c H_{\text{эксп.}} - p_c H_{\text{расч.}})^2$ , где  $p_c H = -\lg[\text{H}^+]$  - экспериментальные и рассчитанные по модели величины соответственно, с учетом протекания реакций (1-22).



**Рис.2.1** Схема потенциометрической установки

1. Нуль гальванометр М 195/3.
2. Потенциометр постоянного тока Р 37-1
3. Иономер универсальный ЭВ-74.
4. Нормальный элемент Вестона.

5. Термометр.
6. Стеклянный электрод ЭСЛ 43-07.
7. Хлорсеребряный электрод (насыщ.) ЭВЛ-1М3.1
8. Термостатируемая ячейка.
9. Магнитная мешалка.
10. Микробюретка.
11. Солевой мостик.
12. Насыщенный раствор КСl.
13. Стабилизатор напряжения постоянного тока П 36-2.

## 2.4 Спектрофотометрический эксперимент

Для системы Ni : His : Orn при соотношении 1:1:1 были сняты электронные спектры поглощения при различных значениях рН, представленные рис. 3.2. Для этого готовили серию растворов, содержащих комплексопат металла, солянокислый гистидин и солянокислый орнитин, отвечающих различной степени нейтрализации аминокислот, а также различному содержанию смешаннолигандных форм. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре КФК-3 в кюветах длиной 5 см.



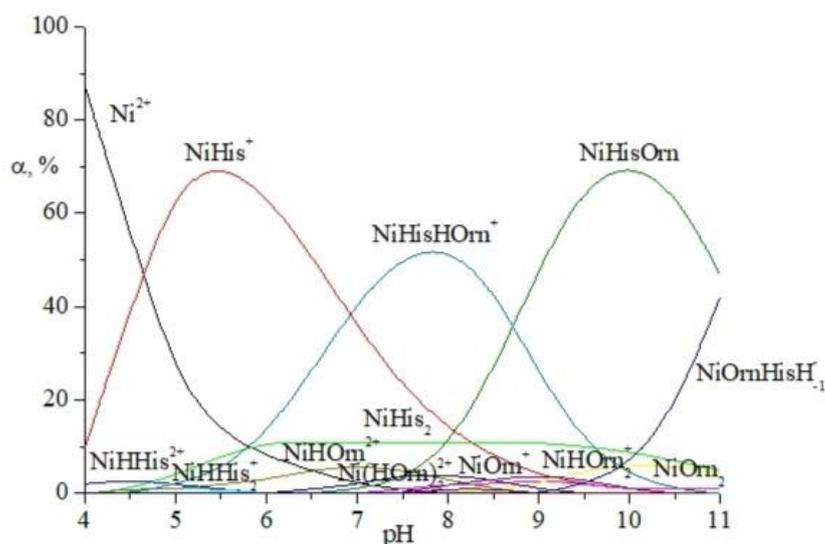
**Рис.2.2** Спектрофотометр КФК-3

### Глава 3. Обсуждение результатов

В процессе обработки потенциометрических данных проводилось определение состава и устойчивости образующихся комплексных частиц различного состава. При обработке данных потенциометрического эксперимента по программе РНМЕТР закладывалась стехиометрическая модель, учитывающая образование смешанных комплексов различного состава. Согласие между рассчитанной кривой и экспериментом при соотношении  $\text{Ni} : \text{His} : \text{Orn} = 1:1:1$  достигалось при учете образования наряду с комплексом  $\text{NiOrnHis}$  смешанных комплексов состава  $\text{NiHOrnHis}^+$ ,  $\text{NiOrnHisH}^-_{-1}$ .

Диаграмма долевого распределения в системе  $\text{Ni-His}^- \text{-Orn}$  при соотношениях  $\text{Ni} : \text{His} : \text{Orn} = 1:1:1$ , построенная по результатам работы, представлена на рис.3.1.

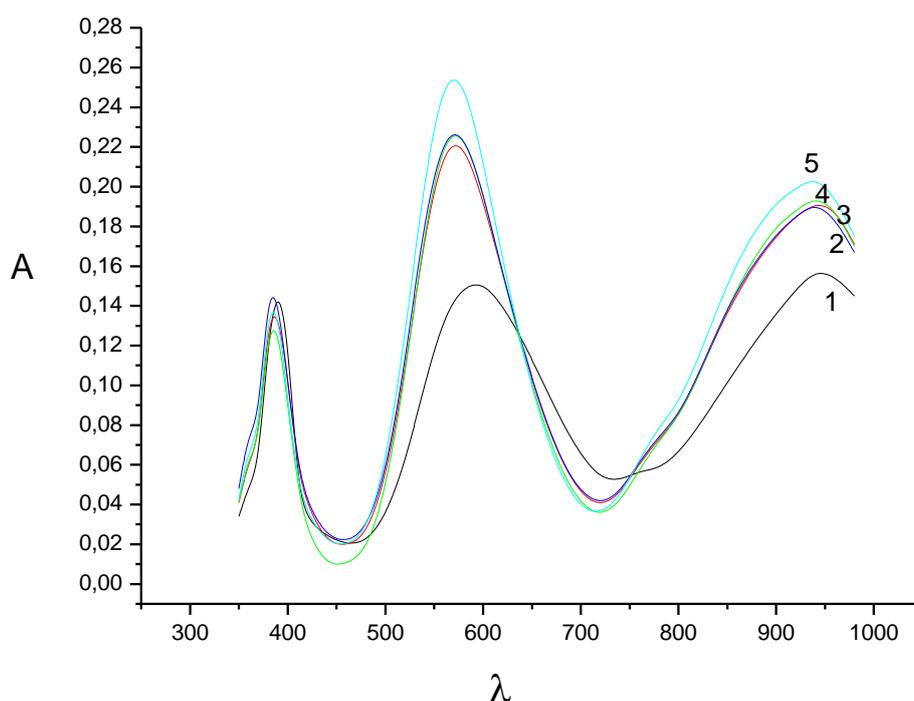
Из диаграммы видно, что при pH от 7 до 9 преобладает содержание комплекса состава  $\text{NiHHisOrn}^+$ , а на интервале pH от 9 до 11 –  $\text{NiHisOrn}$ .



**Рис.3.1.** Диаграмма долевого распределения частиц в системе  $\text{Ni} : \text{His} : \text{Orn}$  при соотношении 1:1:1.

Возможность образования комплексов с диссоциированным имидазольным фрагментом состава  $\text{NiHisHisH}_1^-$  и  $\text{NiHis}_2\text{H}_1^{2-}$  привела к необходимости в проведении дополнительного потенциометрического эксперимента. Обработка данных титрования, в которых значение  $a = n(\text{NaOH})/n(\text{His})$  достигало 3, выявила образование наряду с указанными выше смешанными комплексами комплекса состава  $\text{NiOrnHisH}_1^{1-}$ , образование которого начинается при значениях pH больше 9.

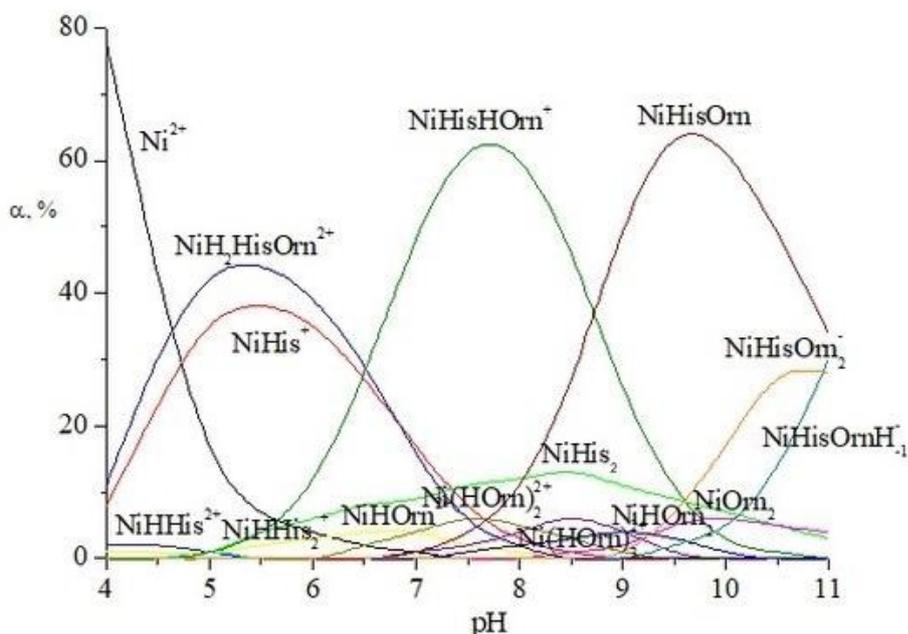
Для системы Ni: His : Orn при соотношениях 1:1:1. были сняты электронные спектры поглощения при различных значениях pH, представленные на рис. 3.2.



**Рис.3.2.** Электронные спектры поглощения растворов в системе Ni–His–Orn при соотношении 1:1:1 и pH 5.97 (1), 7.02 (2), 9.89 (3), 10.07 (4), 10.71 (5);  $l = 5$  см,  $20^\circ\text{C}$ ,  $I = 0.5$  ( $\text{KNO}_3$ ).

Также были обработаны данные потенциометрического эксперимента, полученные при изучении системы при соотношении Ni : His : Orn 1:1:2. Из

диаграммы видно, что при данном соотношении дополнительно образуются комплексы состава  $\text{NiH}_2\text{OrnHis}^{2+}$  и  $\text{NiOrn}_2\text{His}^-$ .



**Рис.3.3.** Диаграмма долевого распределения частиц в системе Ni: His : Orn при соотношениях 1:1:2.

При определении логарифмов констант устойчивости по программе РНМЕТР, рекомендованные значения констант устойчивости комплексов никеля с орнитином и гистидином были взяты по данным статьи [6]. Рассчитанные константы устойчивости смешанных комплексов приведены в табл. 3.1.

**Таблица 3.1.**

Логарифмы констант устойчивости смешаннолигандных комплексов в системе Ni-His-Orn при соотношениях Ni : His : Orn, равных 1:1:1 и 1:1:2.

Равновесие	lgβ	
	Ni : His : Orn	
	1: 1: 1	1: 1: 2
$\text{Ni}^{2+} + \text{Orn}^- + \text{His}^- \leftrightarrow \text{NiOrnHis}$	14.59±0.09	
$\text{Ni}^{2+} + \text{Orn}^{2-} + \text{His}^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NiHOrnHis}$	23.31±0.08	
$\text{Ni}^{2+} + \text{Orn}^{2-} + \text{His}^- - \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NiH}_{-1}\text{OrnHis}$	3.53±0.12	
$\text{Ni}^{2+} + 2\text{H}^+ + \text{Orn}^- + \text{His}^- \leftrightarrow \text{NiH}_2\text{OrnHis}^{2+}$		29.82±0.13
$\text{Ni}^{2+} + 2\text{Orn}^- + \text{His}^- \leftrightarrow \text{NiOrn}_2\text{His}$		16.77±0.12

По результатам настоящей работы удалось установить пять констант устойчивости для пяти смешанолигондных комплексов в системе Ni-His-Orn. Помимо логарифмов констант для комплексов NiOrnHis, NiHOrnHis, и NiH<sub>2</sub>OrnHis, данные по которым были определены в работе [6] ранее, удалось определить логарифмы констант для частиц состава NiOrn<sub>2</sub>His и NiH<sub>-1</sub>OrnHis, данные по которым в литературе отсутствуют.

В таблице 3.2. приведено сравнение известных lgβ и lgK, определенных в настоящей работе. Полученные константы равновесия указанных процессов в целом неплохо согласуются с единственным имеющимся в литературе источником [6].

**Таблица 3.2.**

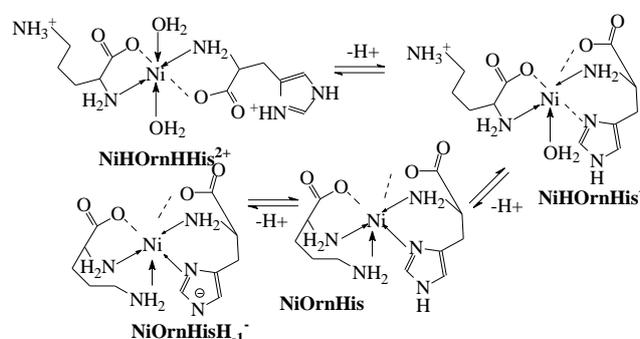
Таблица сравнения установленных lgK с литературными данными.

Состав комплексов	Настоящая работа	Литературные данные [2]
NiOrnHis	14.49±0.10	15.87

$\text{NiHOrnHis}^+$	$23.45 \pm 0.08$	23.45
$\text{NiH}_2\text{OrnHis}^{2+}$	$29.82 \pm 0.13$	28.53

Комплексообразованию с участием гистидина посвящено очень большое число статей и обзоров. Присутствие трех функциональных групп в молекуле гистидина ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$  и  $-\text{N}_{\text{Im}}$ ) делает его потенциально тридентатным лигандом. Однако очень часто в зависимости от pH или стерических препятствий гистидин бидентатно координирован тремя различными способами  $\{\text{N}_{\text{am}}, \text{N}_{\text{Im}}\}$ ,  $\{\text{N}_{\text{am}}, \text{O}\}$  и  $\{\text{N}_{\text{Im}}, \text{O}\}$ . Орнитин относят к ряду основных кислот. В растворах орнитин образует протонированные частицы  $\text{M}(\text{HOrn})$  и  $\text{M}(\text{HOrn})_2$  будучи координированным по глицинатному типу. Между тем участие в координации  $\omega$ -аминогруппы остается спорным вопросом и зависит от целого ряда факторов. В работе [6], были определены общие закономерности образования комплексов Ni (II) с His и Orn в водном растворе. В случае образования комплекса типа  $\text{NiHOrnHis}$ , протонируется  $\omega$ -аминогруппа орнитина, а в случае образования комплекса типа  $\text{NiH}_2\text{OrnHis}$ , один протон присоединяется к гистидину, второй – к орнитину. При образовании комплекса типа  $\text{NiH}_{-1}\text{OrnHis}$ , наиболее вероятно, что происходит отрыв протона от пиррольного атома азота в молекуле гистидина.

В связи с этими данными, была предположена наиболее вероятная координация лигандов в комплексах состава  $\text{NiH}_2\text{OrnHis}^{2+}$ ,  $\text{NiH}_{-1}\text{OrnHis}^-$ ,  $\text{NiHOrnHis}^+$  (рис. 3.4.).



**Рис.3.4.** Наиболее вероятная координация лигандов в комплексах состава  $\text{NiH}_2\text{OrnHis}^{2+}$ ,  $\text{NiH}_{-1}\text{OrnHis}^-$ ,  $\text{NiHOrnHis}^+$  и  $\text{NiOrnHis}$ .

## Итоги работы

1. Проведена серия потенциометрических титрований растворов ( $\text{NiNO}_3 + \text{HHis} + \text{HOrn} \cdot \text{HCl} + \text{KNO}_3$ ) раствором  $\text{NaOH}$  при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  и ионной силе  $0.5$  ( $\text{KNO}_3$ ) при соотношениях  $\text{Ni} : \text{His} = 1:1:1$  и  $1:1:2$ . В процессе компьютерной обработки потенциометрических данных было выявлено образование смешанных комплексов состава  $\text{NiOrnHis}$ ,  $\text{NiHOrnHis}^+$ ,  $\text{NiH}_2\text{OrnHis}^{2+}$ ,  $\text{NiOrn}_2\text{His}^-$ ,  $\text{NiH}_1\text{OrnHis}^-$  и рассчитаны их константы устойчивости.
2. Были сняты электронные спектры поглощения растворов, содержащих комплексонат  $\text{Ni}(\text{II})$ , солянокислый гистидин и орнитин при различных значениях  $\text{pH}$ .
4. Построены диаграммы долевого распределения частиц в системе  $\text{Ni} : \text{His} : \text{Orn}$  при соотношениях  $1:1:1$  и  $1:1:2$  в диапазоне  $\text{pH}$  от 4 до 11.
5. Предположена наиболее вероятная координация лигандов в комплексах состава  $\text{NiH}_2\text{OrnHis}^{2+}$ ,  $\text{NiH}_1\text{OrnHis}^-$ ,  $\text{NiHOrnHis}^+$ .

## Список использованной литературы

1. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексонаты металлов. // М.: Химия. 1988.- С. 544.
2. Babailov S. P., Peresytkina E.V., Journaux Y., Vostrikova K. E. Nickel (II) complex of a biradical: Structure, magnetic properties, high NMR temperature sensitivity and moderately fast molecular dynamics // Sensors and Actuators B: Chemical. 2017 P. 405-412.
3. Block H., Maertens B., Spriestersbach A., Brinker N., Kubicek J., Fabis R., Labahn J., Schafer F. Immobilized-metal affinity chromatography (IMAC): A Review // Methods in Enzymology. 2009 P. 439.
4. Дину М.И. Взаимодействие ионов металлов в водах с гумусовыми веществами глееподзолистых почв // Журн. Геохимия. – 2015. № 3. - С. 276–288.
5. Yamauchi O., Sakurai T. Histidine-Containing Ternary Amino Acid-Copper(II) Complexes. Syntheses and properties. // Journal of the American Chemical Society. 1979. P. 4164-4171.
6. M. S. Nair, P. T. Arasu, S. G. Sutha, M. A. Neelakantan, M S. Pillai. Potentiometric and visible Spectral Studies of Mixed ligand Complexes of Nickel (II) containing 1,2-Diaminopropane and some amino acids // J. of the Indian Chem. Society – 1998 – p. 1084-1089.
7. Козловски Х. Биолиганды как эффективные хелатирующие агенты для ионов Ni (II) // Рос. хим. журн. Том XLVIII - 2004 № 1 – С. 24.
8. Nomenclature and Symbolism for amino acid and Peptides // Pure and Appl. Chem. - 1987 v. 56 - p. 595-624.
9. R. B. Martin Metal Ions in Biological Systems // Ed. by H. Sigel - 1988 v. 23 - p 123-124.
10. T. Kiss Biocoordination chemistry. Coordination Equilibria in Biologically Active Systems // Ed. by K. Bugger, Chichester: Ellis Horwood - 1990 - p. 56-134.

11. *Baidya N., Ndreu D., Olmstead M.M., Mascharak P.K.* // Inorg. Chem. – 1991 v. 30 – p. 2448-2451.
12. *Baidya N., Olmstead M.M., Mascharak P.K.* // Ibid., 1991 v. 30 - p. 3967-3969.
13. *Desrochers P.J., Cutts RW., Rice Ph.K.* // e. a. Ibid. - 1999 v. 38 - p. 5690-5694.
14. *Qiu W., Soloshonok V.A, Cai* // Ch. e. a. Tetrahedron - 2000 v. 56 - p. 2577 - 2582.
15. *Kurzak B, Kozłowski H., Farkas E.* // Coord. Chem. Rev. - 1992 v. 114 - p. 169-200.
16. *Brown D. A., Roche A. L.* // Inorg. Chem - 1983 - v. 22, p. 2199 - 2202.
17. *Julien-Pouzol M., Jaulmes S., Laruelle P.* // e. a. Acta Crystallogr Sect. C. - 1985 v.41 - p. 712–715.
18. *Brown D.A., Glass W. K., Roche A. L.* // J. Mol. Struct. – 1987 v. 162 - p. 313-320.
19. *Leporati E.J.* // Chem. Soc. Dalton Trans. – 1986 - p. 2587-2592.
20. *Leporati E.* // Ibid. - 1988 - p. 421-426.
21. *Paniago E.B., Carvatho S.* // Inorg. Chim. Acta - 1987 v. 136, - p. 159-163.
22. *Farkas E., Scoke J., Kiss T.* // J. Chem, Soc. Dalton Trans. – 1989 - p. 2247-2251
23. *Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К.* Справочник биохимика – 1991 – С. 11-37.
24. *Chiara Conatoa, Annalinda Continob, Giuseppe Maccarroneb, Antonio Magri , Maurizio Remelli, Giovanni Tabbo* Copper(II) complexes with L-lysine and L-ornithine: is the sidechain involved in the coordination? A thermodynamic and spectroscopic study // J. Thermochimica Acta – 2000 v. 362 – p. 13–23.
25. *Болотин С.Н., Буков Н.Н., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т.* Координационная химия природных аминокислот. // М.: ЛКИ. 2008.
26. *Крюкова Н.П., Болотин С.Н., Панюшкин В.Т.* Комплексообразование в системе медь(II)-L-гистидин-D-орнитин по данным ЭПР-спектроскопии. // Росс. Хим. Вестник – 2003 н.52 – С. 1119–1122.
27. *Anwar A. Gesavat, Musa A. Ahmed, Fayyaz Shakil* Study of solutions of nickel (II) ternary complexes containing histidine and diols. // Chil. journal Chem. total. - 2010 n.3 - P. 304-306.

28. *Kiseleva I., Pyreu D., Krivonogih T., Bazanova M., Kozlovskii E.* Thermodynamic study of mixed-ligand complex formation of copper(II) and nickel(II) nitrilotriacetates with amino acids in solution // *J. Polyhedron*– 2013 – P. 10-17.
29. *J. H. Ritsma J. C. van de Grampel F. Jellinek* Stereoselectivity in the complex formation of histidine with cobalt(II) and nickel(II) // *J. Rec, des Trav. Chim. des Pays-Bas* - 1969 №4 – P. 411-416
30. *Л. Г. Кузина, Г. М. Гелаишвили, Т. В. Берестова* Разнолигандные комплексные соединения никеля (II) с алифатическими  $\alpha$ -аминокислотами // *Вестник Башкирского университета* - 2017 Т. 22 №3 – С. 685.
31. *Е. Ю. Коробейникова, Д. А. Меркулов*  
Равновесия комплексообразования кобальта(II) и никеля(II) в водных растворах нитрилотриметилфосфоновой и дикарбоновых кислот // *ХФМ* - 2015 т.17 в.1 - С. 121–125.
32. *В. И. Корнев, Е. Ю. Коробейникова* Гетеролигандные координационные соединения никеля (II) с 1,3-дикарбоксипропан-1-иминодиуксусной кислотой и дикарбоновыми кислотами в водных растворах. // *Журн. неорг. химии* – 2013.
33. *M. S. Nair, P. T. Arasu, M. S. Pillai* Mixed-ligand complexes involving sulfur-containing ligands. Part 1. Nickel (II) ternary complexes of L-cysteine, D-penicillamine and L-cysteic acid with imidazoles // *J. of the Chem. Society Dalton Transactions* – 1993 – p. 917-921.
34. *Л. С. Шагиева, Т. В. Берестова* Характеристические частоты поглощения в ИК-спектрах бис- и разнолигандных комплексов  $[Ni^B L^B_1 L_2]$  ( $^B L_1, ^B L_2$ -GLY, L-ALA, DL-VAL). // *Вестник Башкирского университета* - 2016 Т. 21 №1 – С. 41.
35. *Этелька Фаркас, Артур Гергели, Элеонора Кас* Исследования некоторых диаминомонокарбоксилатных комплексов Ni (II) и Zn (II) // *Журн. неорг. химии* – 1981 Т.43 выпуск 7 - С. 1591-1597.
36. *Панюшкин В.Т., Буков Н. Н.* Амбидентатность полидентатных лигандов // *Журн. Наука юга России* - 2018 Т. 14 № 1 - С. 51–58 .

37. Babulal Das, Jubaraj B. Drugs of L-histidine and L-ornithine in the layers of dipicolinate anions of copper (II) and cobalt (II) // J. Polygon v.30 - 2013.
38. *Бородин В.А., Васильев В.П., Козловский Е.В.* Математические задачи химической термодинамики. // Новосибирск.: Наука, 1985. С. 219.