

*На правах рукописи*

**Молчанов Алексей Сергеевич**

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

**02.00.01 неорганическая химия**

**02.00.04 физическая химия**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

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 «    » 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 ионно-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 Минобрнауки 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  $\Delta_{\text{dis}}H^\circ = f(X_{\text{EtOH}} \text{ мол. д.})$  для энтальпии диссоциации катиона  $\text{H}_3\text{Dop}^+$  в водно-этанольных смесях обусловлен особенностями сольватации сложной органической молекулы дофамина ( $\text{H}_2\text{Dop}$ ) 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 «РССТ» (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 «Наукоемкие химические технологии-2010» (Суздаль, 2010), Международной науч-

ной 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.

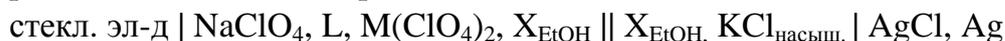
**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 143 страницах, содержит 25 таблиц, 45 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, основных итогов и выводов, списка цитируемой литературы из 166 наименований и приложения.

### 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 рН-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 (TA Instruments).

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

#### Диссоциация L-тирозина в смесях вода-этанол

Диссоциация L-тирозина в растворах происходит по следующей схеме:

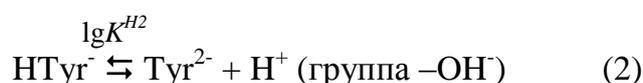
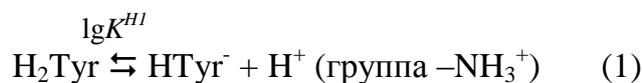
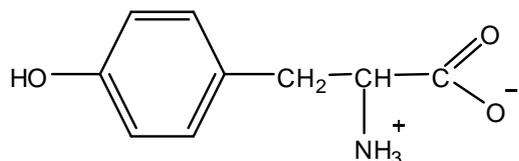


Рис. 1. L-тирозин ( $\text{H}_2\text{Tyr}^{\pm}$ )

При низких значениях pH происходит протонирование цвиттер-иона по карбоксилатной группе, в эти условиях 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  $\alpha$ -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
$-\lg K^{H1}$	$8,98 \pm 0,10$	$8,59 \pm 0,10$	$8,48 \pm 0,10$	$8,44 \pm 0,10$	$8,12 \pm 0,10$
$-\lg K^{H2}$	$10,15 \pm 0,15$	$10,27 \pm 0,15$	$10,78 \pm 0,15$	$11,09 \pm 0,20$	$10,59 \pm 0,35$

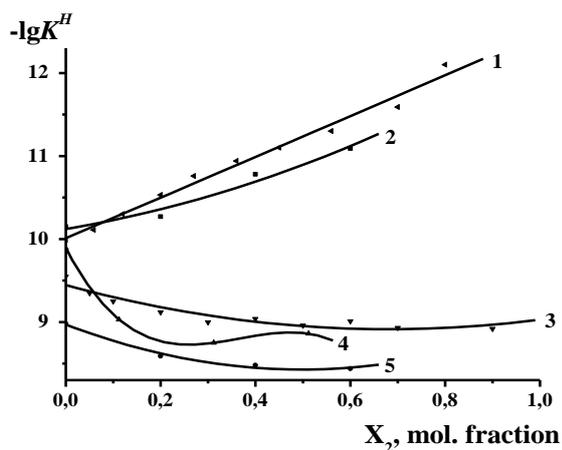


Рис. 2. Влияние состава бинарного растворителя на значение  $\lg K^H$ :  
 1 - гидроксигруппа фенола (вода-МеОН);  
 2, 5 - гидроксигруппа и группа  $-\text{NH}_3^+$  тирозина (вода-ЕтОН);  
 (3) - группа  $\text{NH}_3^+$  глицина (вода-ЕтОН);  
 (4) - группа  $\text{NH}_3^+$   $\alpha$ -аланина (вода-формамид).

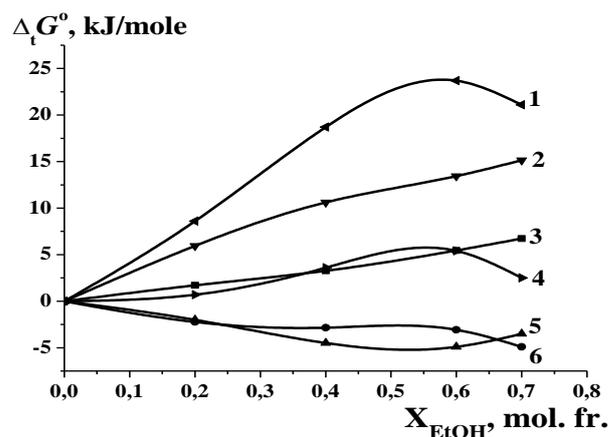


Рис. 3. Влияние состава водно-этанольного растворителя на энергию Гиббса переноса  $\Delta_t G^\circ$  частиц: 1 –  $\text{Tyr}^{2-}$ , 2 –  $\text{HTyr}^-$ , 3 – тирозин, 5 – протон.  
 4 – изменение  $\Delta_t G^\circ_{dis}$  диссоциации  $-\text{OH}$  группы тирозина,  
 6 – то же для  $-\text{NH}_3^+$  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  $pK^H$  не зависит от диэлектрической проницаемости среды  $\epsilon$ , а в случае незаряженных кислот  $pK^H$ , согласно теории, линейно растет с уменьшением  $\epsilon$ , 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  $\text{HTyr}^-$  и  $\text{Tyr}^{2-}$  (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  $|\Delta_t G^\circ(\text{H}_2\text{Tyr})| \approx |\Delta_t G^\circ(\text{H}^+)|$  (рис.3, кривые 3, 5), в результате чего в процессе диссоциации отрицательный сольватационный вклад протона компенсируется положительным вкладом тирозина в соответствии с уравнением:

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

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

### Диссоциации дофамина в водно-этанольных растворах

В разбавленных растворах гидрохлорид дофамина  $\text{H}_2\text{Dop}\cdot\text{HCl}$  практически полностью диссоциирует на катион  $\text{H}_3\text{Dop}^+$  и анион  $\text{Cl}^-$ . При значениях pH более 5,5 частицы  $\text{H}_3\text{Dop}^+$ ,  $\text{H}_2\text{Dop}$  и  $\text{HDop}^-$  диссоциируют по реакциям (4-6). Изменение констант диссоциации  $\lg K^{\text{H}}$  в зависимости от содержания этанола в растворе представлено на рис.5.

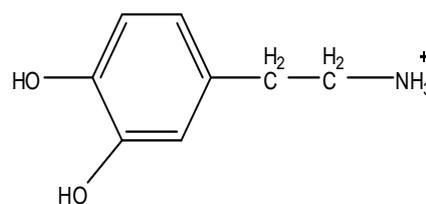
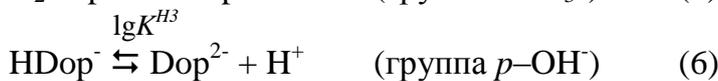
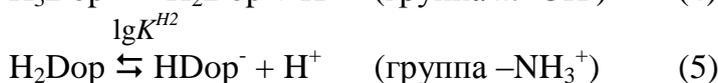
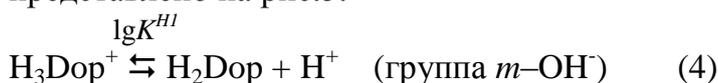


Рис. 4. Протонированный дофамин

С увеличением концентрации спирта в растворе константы равновесия  $\lg K^{\text{H1}}$  и  $\lg K^{\text{H3}}$  уменьшаются симбатно. Минимальное значение  $\lg K^{\text{H2}}$  наблюдается при  $X_{\text{EtOH}} = 0,15$  мол. доли. Такой же минимум характерен для диссоциации ионов аммония и этилендиаммония. Величина константы  $\lg K^{\text{H2}}$  численно совпадает с  $\lg K^{\text{H}}$  этилендиаммония ( $\text{EnH}^+$ ), поэтому можно считать, что в реакции (5) участвует  $\text{NH}_3^+$  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.

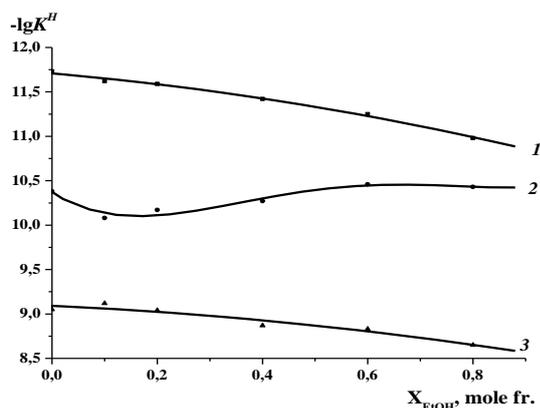
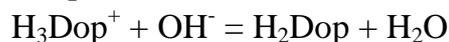


Рис. 5. Изменение  $\lg K^H$  функциональных групп дофамина в растворителях вода-этанол.

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  $\text{H}_3\text{Dop}^+$  (реакция 4), которые приведены в табл. 2. Влияние состава бинарного растворителя на параметры  $\Delta_r G^\circ$ ,  $T\Delta_r S^\circ$  и  $\Delta_r H^\circ$  реакции (4) показано на рис. 6.

Энтальпии и энтропии реакции (4) изменяются в широком диапазоне в зависимости от состава растворителя, причем вид зависимостей  $\Delta_r Y^\circ = f(X_{\text{EtOH}})$  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  $\Delta_w H^\circ$ , 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  $\text{H}_3\text{Dop}^+$  препятствует рост эндотермичности процесса, однако рост энтропии практически полностью компенсирует влияние энтальпийного фактора.

Таблица 2. Стандартные энтальпии нейтрализации и кислотной диссоциации протонированного катиона дофамина  $\text{H}_3\text{Dop}^+$  при 298К,  $I \rightarrow 0$ .

$X_{\text{EtOH}}$ , 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

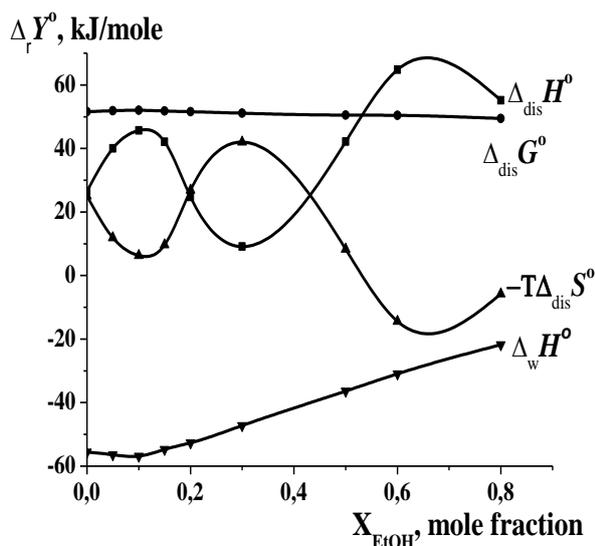


Рис. 6. Зависимость термодинамических параметров реакции диссоциации (4) от состава водно-этанольного растворителя.  $\Delta_w H^\circ$  - энтальпия образования воды из ионов.

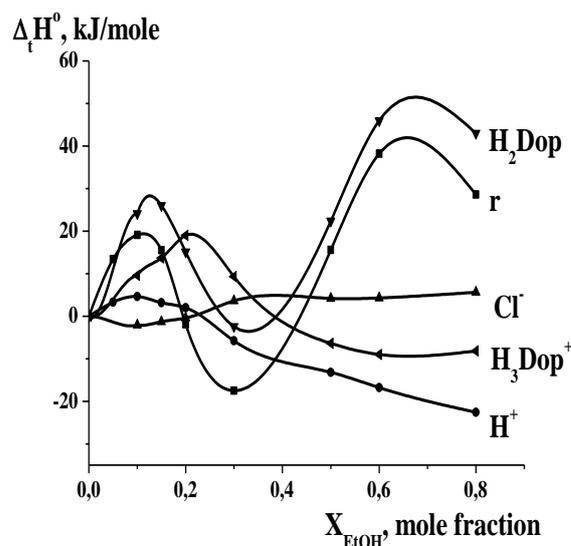


Рис. 7. Влияние состава растворителя на энтальпии переноса реагентов ( $H_2Dop$ ,  $H_3Dop^+$ ,  $H^+$ ) и реакции диссоциации (r).

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  $\Delta_r Y^\circ = f(X_2)$  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  $\Delta_t H^\circ(H^+)$  и органического катиона  $\Delta_t H^\circ(H_3Dop^+)$  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  $\Delta_t H^\circ = f(X_{EtOH})$ , имеющей несколько экстремумов.

## 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	$X_{\text{EtOH}}$ , 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

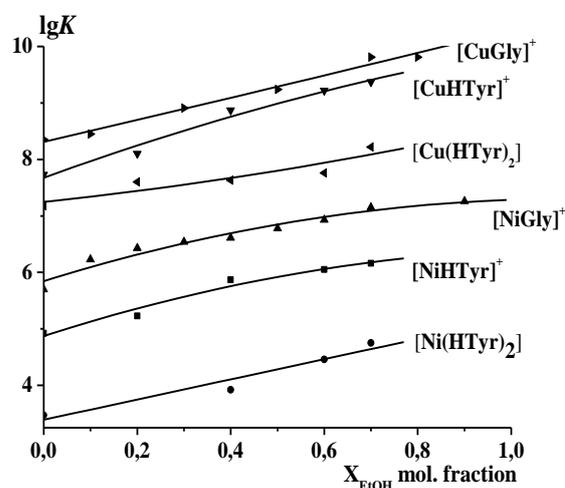


Рис. 8. Изменение устойчивости аминокислотных комплексов в водно-этанольных растворителях. Использованы литературные данные для  $[\text{CuGly}]^+$  и  $[\text{NiGly}]^+$ .

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 Бьерруму), 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  $\Delta_t G^\circ$  анионного лиганда  $\text{HTyr}^-$  и комплексного иона  $[\text{NiHTyr}]^+$ . Для этой цели использовано следующее уравнение, полученное из термодинамического цикла переноса:

$$2,303RT(\lg K_{X_2} - \lg K_{\text{H}_2\text{O}}) = -\Delta_t G^\circ_{\text{comp}} = \Delta_t G^\circ(\text{HTyr}^-) + \Delta_t G^\circ(\text{Ni}^{2+}) - \Delta_t G^\circ([\text{NiHTyr}]^+) \quad (7)$$

Изменения энергий Гиббса в процессе переноса реагентов и реакции из воды в бинарные растворители представлены на рис.9. Положительные значения  $\Delta_t G^\circ(\text{HTyr}^-)$  указывают на ослабление сольватации лиганда в этаноле. Сольватационные вклады  $\Delta_t G^\circ$  катионов  $[\text{NiHTyr}]^+$  и  $\text{Ni}^{2+}$  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  $\text{HTyr}^-$ .

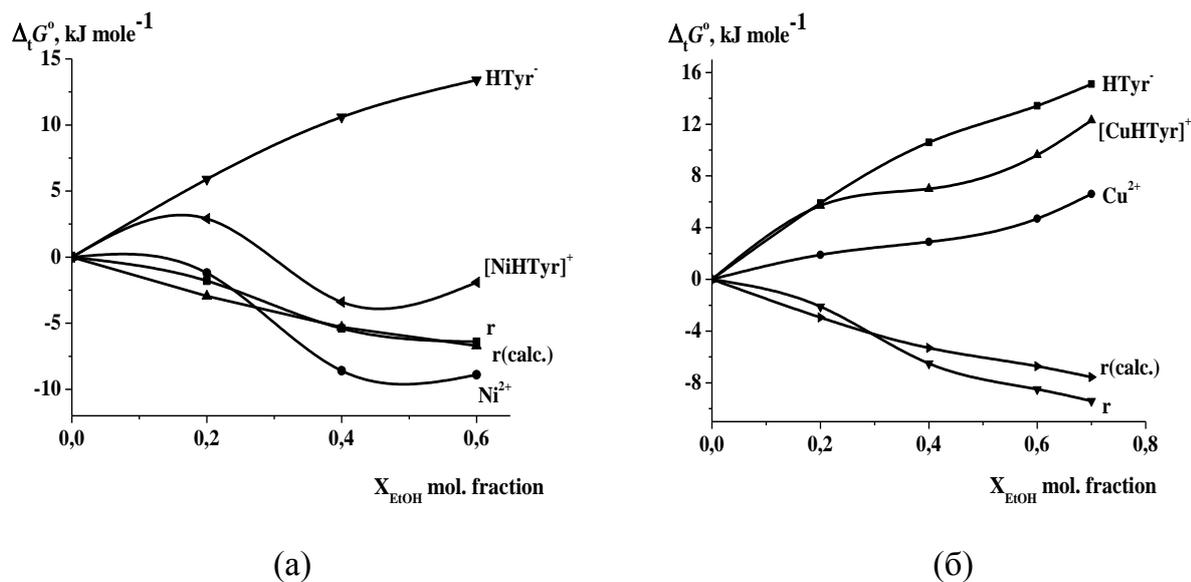


Рис. 9. Влияние состава растворителя вода-этанол на энергии Гиббса переноса реагентов и реакции ( $r$ ,  $r$ -calc.). (а) - комплексы  $[\text{NiHTyr}]^+$ , (б) - комплексы  $[\text{CuHTyr}]^+$ .

На рис. 9 приведены также изменения энергии Гиббса реакции  $\Delta_t G^\circ_r$  (кривые  $r$ -calc.), рассчитанные с помощью полуэмпирического метода «коэффициентов различий», предложенного в [1]. Расчетные значения  $\Delta_t G^\circ_r$  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.

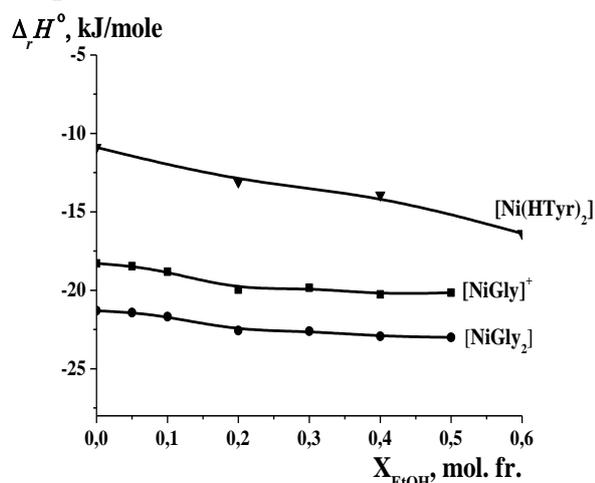


Рис. 10. Изменение энтальпий ступенчатого комплексообразования Ni(II) с тирозином и глицином в смесях вода-EtOH. (Использованы литературные данные для  $[\text{NiGly}]^+$  и  $[\text{NiGly}_2]$ ).

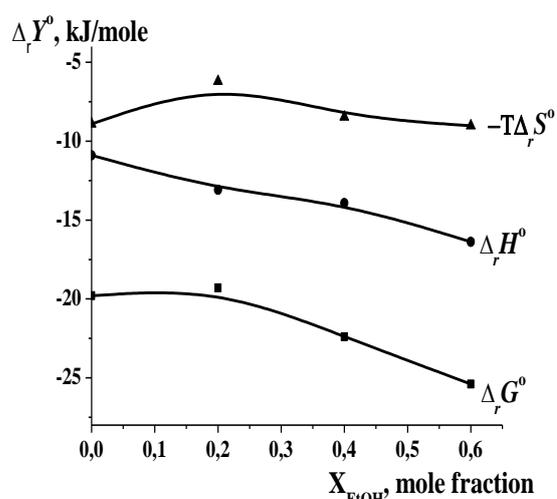


Рис. 11. Изменение термодинамических функций реакции  $[\text{NiHTyr}]^+ + \text{HTyr}^- = [\text{Ni}(\text{HTyr})_2]$  в смесях вода-этанол.

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).

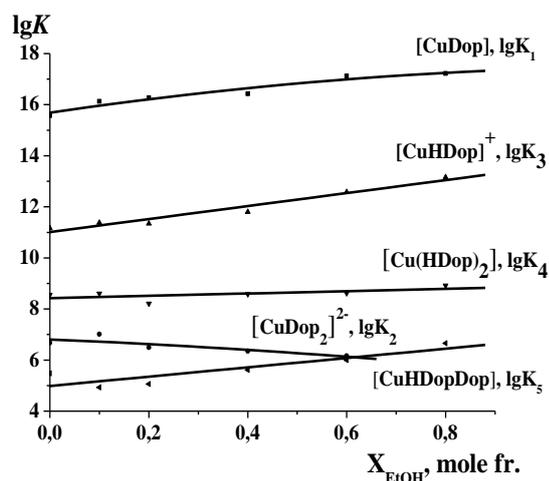


Рис. 12. Влияние состава бинарного растворителя на константы комплексообразования дофамина с ионами  $\text{Cu}^{2+}$ .

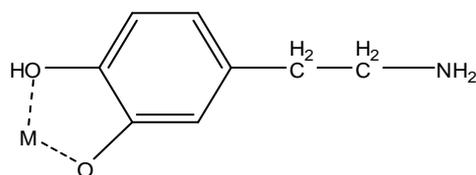


Рис. 13. Предполагаемое строение комплекса  $[\text{CuHDop}]^+$

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 величин  $\lg K_{\text{уст}}$  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  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и дофамина с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  в бинарных растворителях. Получены стандартные энтальпии комплексообразования L-тирозина с ионами  $\text{Ni}^{2+}$  и энтальпии диссоциации катиона  $\text{H}_3\text{Dop}^+$  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  $x, y, z = 101; 102; 111; 112; 122$ . Образующиеся комплексы имеют хелатное строение.

2. Рассмотрены закономерности изменения термодинамических параметров сольватации биоактивных лигандов и их комплексов с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  в водно-этанольных растворителях. Измерены теплоты растворения гидрохлорида дофамина в смесях вода-этанол и рассчитаны энтальпии переноса продуктов его диссоциации ( $\text{H}_2\text{Dop}$ ,  $\text{H}_3\text{Dop}^+$ ). 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  $\text{H}_3\text{Dop}^+$  в водно-спиртовых растворителях.
4. Показано, что в растворителях, обогащенных этанолом, сольватация L-тирозина и тирозинат-анионов  $\text{HTyr}^-$ ,  $\text{Tyr}^{2-}$  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» РССТ. – 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,  $\beta$ -аланина и дофамина с ионами меди (II). / Молчанов А.С., Леденков С.Ф., Вандышев В.Н. // 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 образование 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.