

Академія наук України
Інститут фізичної хімії імені Л.В. Писаржевського

На правах рукопису

КОЗАЧКОВА ОЛЕКСАНДРА МИКОЛАІВНА

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ПАЛАДІЮ(II) З АЛІФАТИЧНИМИ АМІНОКИСЛОТАМИ,
ЇХ ДИПЕПТИДАМИ ТА ГІСТИДИНОМ.

02.00.01. - неорганічна хімія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ - 1993

Робота виконана в Інституті фізичної хімії імені

Л.В. Писаржевського Академії наук України.

Науковий керівник: академік АН України, доктор хімічних наук, професор К.В. Яцимирський

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук З.А. Фокіна
кандидат хімічних наук О.В. Кулик

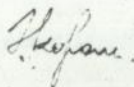
Провідна організація: Київський університет імені Т.Г. Шевченко

Захист відбудеться "19" жовтня 1993 р. о 14 годині на засіданні Спеціалізованої Вченої Ради Д 016.13.01 в Інституті фізичної хімії імені Л.В. Писаржевського АН України за адресою: 252039, Київ-39, проспект Науки, 31.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ІФХ АН України

Автореферат розісланий "10" вересня 1993 р.

Вчений секретар
Спеціалізованої Вченої Ради
доктор фізико-математичних наук
професор



Е.М. Король

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00802366 (P)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ.

Актуальність роботи. Останнім часом з'являється багато публікацій, присвячених дослідженню біологічної активності паладію(II). Ряд сполук паладію проявляє протипухлинну та радіпротекторну активність. В деяких випадках спостерігаються алергічні реакції на сполуки паладію(II).

В організмі паладій(II) може реагувати з білковими молекулами, пептидами та амінокислотами, тому урахування можливості комплексоутворення паладію(II) з амінокислотами та пептидами необхідно для розуміння механізму дії паладієвих препаратів при їх застосуванні.

Вивчення складу, стійкості та будови бінарних та різнолігандних комплексів паладію(II) з амінокислотами та пептидами важливо як для координаційної хімії паладію(II), так і для розроблення нових лікарських препаратів. Наявні в літературі дані вказують на те, що комплекси паладію(II) мають в ряді випадків більш низьку токсичність, ніж аналогічні сполуки платини(II).

Склад та стійкість амінокислотних та пептидних комплексів паладію(II) вивчено недостатньо.

Тим часом, дані про комплексоутворення паладію(II) з амінокислотами та пептидами мають надати можливість прогнозувати шляхи метаболізму та біологічної дії паладію(II) в складі лікарських препаратів чи при токсикозах.

Таким чином, актуальність роботи визначається необхідністю одержання систематичних даних про склад, стійкість та кінетичні характеристики комплексів паладію(II) з амінокислотами та пептидами.

Мета роботи. Одержання за допомогою мас-спектрометрії, рН-потенціометрії, спектрофотометрії та електрофорезу систематичних даних про склад та стійкість комплексних сполук паладію(II) з рядом амінокислот та дипептидів; вивчення розподілу концентрацій амінокислотних та пептидних комплексів паладію(II) в залежності від рН; визначення констант швидкості та з'ясування схеми взаємодії тетрахлоропаладату калію з дипептидом аланіласпарагіном.

Наукова новизна. В дисертаційній роботі вперше визначені константи рівноваги реакцій утворення комплексів з участю аксо-іону паладію(II) та тетрахлоропаладату калію з рядом амінокислот та дипептидів. Встановлено вплив бокових груп амінокислот на параметри комплексоутворення цих лігандів з паладієм(II). Розраховано

інкременти для рівняння, що зв'язує положення d-d смуги в електронних спектрах поглинання з складом хромофору площинно-квадратних комплексів паладію(II), що дозволило робити припущення про склад внутрішньої координаційної сфери амінокислотних та пептидних комплексів паладію(II). Склад досліджених комплексів був підтверджений методом мас-спектрометрії у варіанті бомбардування швидкими атомами.

Практичне значення роботи. В роботі показано, що одержані нами інкременти для рівняння, що зв'язує положення максимуму d-d смуги в електронних спектрах поглинання сполук паладію(II) з складом хромофору, можуть бути використані для визначення складу внутрішньої координаційної сфери великої кількості площинно-квадратних комплексів паладію(II).

Одержані константи утворення комплексів паладію(II) з рядом амінокислот та хлорид-іоном можуть бути використані для розрахунку розподілу рівноважних концентрацій комплексів паладію(II) в плазмі крові при застосуванні паладієвих препаратів.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. Можливість визначення складу внутрішньої координаційної сфери комплексів паладію(II) на підставі розрахованих нами інкрементів для рівняння, що зв'язує склад хромофору з положенням максимуму d-d смуги в електронних спектрах поглинання площинно-квадратних комплексів паладію(II).

2. Кількісний опис рівноваг реакцій комплексоутворення аквіону паладію(II) та тетрахлоропаладату калію з амінокислотами та дипептидами, вплив бокових груп амінокислот на стійкість координаційних сполук.

3. Схема взаємодії тетрахлоропаладату калію з аланіласпарагіном, склад найбільш реакційноздатних сполук, які запропоновані на підставі кінетичних та термодинамічних даних.

Апробація роботи. Матеріали роботи доповідалися на XVII Всесоюзній Чугаєвській нараді з хімії комплексних сполук (Мінськ, 1990 р.), XIII Українській конференції з неорганічної хімії (Ужгород, 1992 р.), конференціях молодих вчених ІФХ АН України (Київ, 1989, 1991 рр.).

Публікації. По темі дисертації опубліковані 4 статті та тези 3-х доповідей.

Структура та об'єм роботи. Дисертаційна робота складається з вступу, 2-х розділів огляду літератури, 3-х розділів експеримен-

тальної частини, обговорення результатів та висновків. Робота викладена на 127 сторінках, ілюстрована 24 малюнками та 15 таблицями.

Основний зміст роботи.

У вступі приведено обґрунтування актуальності теми та сформульована мета дослідження.

В огляді літератури розглянуті дані про склад та стійкість комплексів паладію(II) з амінокислотами та пептидами. Наведена характеристика координувачої спроможності донорних атомів головного та бокового ланцюгів амінокислот в реакціях з паладієм(II). Показано, що при наявності в розчині хлорид-іонів утворюються різнолігандні комплекси паладію(II) з амінокислотами чи пептидами та хлорид-іонами. Стійкість таких різнолігандних комплексів практично не вивчалась. Розглянуті кінетичні характеристики реакцій паладію(II) з амінокислотами та пептидами.

В експериментальній частині викладені результати дослідження спектральними та потенціометричними методами комплексоутворення акво-іону паладію(II) при відсутності хлорид-іонів та тетрахло-рпаладату калію в розчинах з концентрацією хлорид-іонів близькою до фізіологічної (0,15 моль/л) з рядом алифатичних амінокислот, їх дипептидів та гістидином, а також кінетики взаємодії тетрахло-рпаладату калію з дипептидом аланіласпарагіном.

Визначення складу хромофорів амінокислотних та пептидних комплексів паладію.

У роботі проведено аналіз наведених в літературі спектрів поглинання 3d-x квадратно-планарних комплексів паладію(II) з хлоридом, H₂O, амінами, амінокислотами, карбоновими кислотами та пептидами. Показано, що енергія d-d переходів в заповнених орбіталах на вакантну d_{x²-y²} орбіталь, що спостерігається в спектрі у вигляді одної широкої смуги поглинання, залежить від складу внутрішньої координаційної сфери комплексів.

Подаючи величину енергії d-d смуги у вигляді рівняння (1)

$$\nu_{\text{max.}} = n_1\nu(\text{Cl}) + n_2\nu(\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}) + n_3\nu(\text{O}_{\text{карбок.}}) + n_4\nu(\text{N}_{\text{амін.}}) + n_5\nu(\text{N}_{\text{імідазол.}}) + n_6\nu(\text{N}_{\text{пепт.}}) + n_7\nu(\text{N}_{\text{амід.}}) \quad (1)$$

(де n_1 - кількість донорних атомів даного типу, $\sum n_i = 4$, ν - величина інкрементів для донорних атомів кожного типу) та розв'язавши систему лінійних рівнянь методом найменших квадратів, були розраховані такі величини інкрементів (см⁻¹).

$\nu(\text{O}1) = 5170$, $\nu(\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}) = 6580$, $\nu(\text{O}_{\text{карбок.}}) = 6700$, $\nu(\text{N}_{\text{амін.}}) = 8460$,
 $\nu(\text{N}_{\text{імідазол.}}) = 8500$, $\nu(\text{N}_{\text{пепт.}}) = 8920$ та $\nu(\text{N}_{\text{амід.}}) = 9090$.

За величиню інкрементів зсуву максимуму d-d смуги до короткохвильової області донорні атоми розміщуються у такий ряд: $\text{N}_{\text{амід.}} > \text{N}_{\text{пепт.}} > \text{N}_{\text{імідазол.}} > \text{N}_{\text{амін.}} > \text{O}_{\text{карбок.}} > \text{O}_{\text{H}_2\text{O}} > \text{O}1$, що, мабуть, пов'язано з силою поля, яке утворюють відповідні донорні атоми.

Одержані величини інкрементів надали можливість на підставі порівняння розрахованих положень максимумів смуг поглинання з положенням максимумів, які спостерігаються в спектрах, зробити вірогідні припущення про склад хромофорів комплексів паладію(II)

Взаємодія аква-іону паладію(II) з аліфатичними амінокислотами.

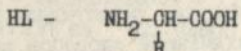
Дослідження комплексоутворення $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ проводили в сильно-кислих розчинах, що обумовлено малою розчинністю $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ($\text{DP} = 1 \cdot 10^{-31}$).

В електронних спектрах поглинання розчинів $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ в 1 моль/л HClO_4 при збільшенні концентрації амінокислот до співвідношення 1:4 спостерігався зсув максимуму смуги поглинання від 26400 см^{-1} до 27000 см^{-1} у випадку Gly, L-Ala, D,L-Val, D,L-Leu та до 26500 см^{-1} у випадку L-Pro. Незначна відміна положення d-d смуги комплексу паладію(II) з L-Pro від положення максимуму поглинання комплексів з іншими амінокислотами пов'язана з різною природою донорних атомів азоту: вторинного імінного атома азоту в L-Pro та первинних аміногруп решти амінокислот. При зниженні кислотності розчинів до 0,1 моль/л HClO_4 та підвищенні співвідношення метал-ліганд до 1:40 спостерігався подальший зсув смуги поглинання амінокислотних комплексів паладію(II) до 31200 см^{-1} . На підставі співвідношення положення максимуму смуги поглинання, яке спостерігалось експериментально, з положенням максимуму, яке розраховано з допомогою інкрементів, зроблено припущення про склад хромофору комплексів. Так, комплексам з максимумом поглинання при 27000 см^{-1} відповідає хромофор $[\text{Pd} \text{N}_{\text{амін.}} 3 \text{O}]$ та комплексам з максимумом поглинання при 31200 см^{-1} - хромофор $[\text{Pd} 2 \text{N}_{\text{амін.}} 2 \text{O}]$, де O може належати молекулі H_2O або карбоксильній групі. Однозначно встановити природу координованих атомів кисню не вдається із-за близьких величин інкрементів цих донорних груп. Методом електрофорезу встановлено, що комплекси, які утворюються

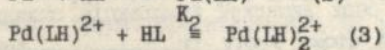
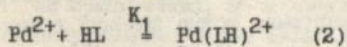
в 1 та 0,1 моль/л HClO_4 мають позитивний заряд, що свідчить про координацію амінокислот у вигляді електронейтральних молекул. При цьому, протонована карбоксильна група, мабуть, не приймає участі в координації. Такий спосіб координації не характерний для амінокислотних комплексів 3-d перехідних металів, в яких цвіттер-іонна форма амінокислоти координована через атом кисню карбоксильної групи.

Склад амінокислотних комплексів був підтверджений мас-спектрометричним методом (бомбардування швидкими атомами). В мас-спектрах водно-гліцеринових розчинів комплексів, що утворюються в 1 моль/л HClO_4 при взаємодії $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ з D,L-Leu та D,L-Val, спостерігались піки в m/z 221 (PdValH^+) та 235 (PdLeuH^+). Комплекси складу 1:1, вміщують Pd^+ , що свідчить про одноелектронне відновлення Pd^{2+} продуктами розкладу гліцеринової матриці, наприклад H^+ , що утворюються в районі удару первинної частки. При взаємодії акво-іону паладію з амінокислотами в 0,1 моль/л HClO_4 в мас-спектрах спостерігались піки в m/z 337 ($\text{Pd}(\text{Val})_2^+$) та 365 ($\text{Pd}(\text{Leu})_2\text{H}^+$). Зареєстровані комплекси складу 1:2 вміщують паладій у ступені окиснення +2, що, можливо, пов'язано із збільшенням потенціалу відновлення бісамінокислотних комплексів паладію(II) порівняно з комплексами складу 1:1.

На підставі даних спектрофотометрії були розраховані константи утворення комплексів складу PdLH^{2+} та $\text{Pd}(\text{LH})_2^{2+}$ /табл.1/, де



Порівняння спроможності до координації електронейтральних молекул амінокислот з $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ проводили на підставі величин констант рівноваг (2) та (3).



Таблиця 1. Стійкість комплексів $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ з амінокислотами
 $I = 1 \text{ моль/л } (\text{HClO}_4 + \text{NaClO}_4)$, $T 20^\circ \text{C}$

Аміно- кислоти	$\lg \beta_{\text{HL}}$	$\lg \beta_{\text{HL}_2^+}$	$\lg \beta_{\text{PdHL}^{2+}}$	$\lg \beta_{\text{Pd}(\text{HL})_2^{2+}}$	$\lg K_1$	$\lg K_2$
Gly	9,75	12,10	15,02	27,81	5,27	3,04
L-Ala	9,84	12,15	14,99	27,86	5,15	3,03
D,L- Val	9,59	11,97	14,52	27,69	4,93	3,58
D,L- Leu	9,62	11,99	14,49	27,73	4,87	3,62
L-Pro	10,52	12,54	14,70	28,49	4,18	3,27

З таблиці 1 видно, що величина K_1 зменшується із зростанням довжини аліфатичного ланцюга амінокислот. Деяке підвищення величини константи приєднання другого ліганду амінокислоти у тому ж напрямку може бути пов'язано з гідрофобною взаємодією поміж вуглеводневими радикалами координованих амінокислот.

Взаємодія акво-іону паладію з дипептидами.

В електронних спектрах поглинання комплексів $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ з дипептидами, які вміщують таку другу амінокислоту як Gly (Gly-Gly, D,L-Leu-Gly, D,L-Ala-Gly), в 1 моль/л HClO_4 спостерігалась смуга поглинання з максимумом 29200 см^{-1} /табл.2/. При збільшенні розмірів вуглеводневого радикалу кінцевої амінокислоти максимум смуги поглинання дипептидних комплексів паладію спостерігався в більш короткохвильовій області. Така різниця в положенні максимумів смуг поглинання в електронних спектрах дипептидних комплексів паладію(II) може бути пов'язана з відмінним способом координації лігандів.

На підставі співвідношення положень максимуму d-d смуги в спектрах систем $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ - L-Ala-L-Ala чи Gly-L-Val з положенням максимуму, яке розраховано за інкрементами, можна зробити припущення, що хромофор утворених в обох випадках комплексів складу 1:1 містить аминний та пептидний атоми азоту (ν розраховане для хромофора $[\text{PdN}_{\text{амін}}\text{N}_{\text{пепт}}\text{O}_2\text{H}_2\text{O}]$ відповідає 30500 см^{-1}).

Таблиця 2. Стійкість та спектральні характеристики комплексів $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ з дипептидами.
 $I=1$ моль/л HClO_4 , $T=20 \pm 1^\circ \text{C}$

Дипептиди	$\lg \beta_{\text{HA}^+}$	$\lg \beta_{\text{PdAH}^+_{-1}}$	ν_{max} : cm^{-1}	ϵ
Gly-Gly	8,16	11,72	29200	341.
D,L-Leu-Gly	8,08	11,85	29200	338.
D,L Ala-Gly	8,24	11,99	29200	338.
Gly-L-Val	8,33	11,40	30000	521.
L-Ala-L-Ala	8,36	12,03	30400	529.

На підставі спектрофотометричних даних були розраховані константи утворення комплексів аква-іону паладію(II) з дипептидами складу PdAH^+_{-1} , де А - електронейтральна молекула дипептиду /табл.2/. При цьому, у випадку дипептидів Gly-L-Val та L-Ala-L-Ala депротоновано пептидний атом азоту. При утворенні комплексів аква-іону паладію(II) з Gly-Gly, D,L-Leu-Gly природу атому, що депротонується, встановити не вдалося.

Взаємодія тетрахлоропаладату калію з Gly та L-Ala.

Дані рН-потенціометрії та спектрофотометрії одержані для серії розчинів, що містять K_2PdCl_4 та Gly чи L-Ala, при концентрації хлорид-іонів близької до фізіологічної (0,15 моль/л). В області рН 2,0 - 3,5 в електронних спектрах систем з співвідношенням K_2PdCl_4 - амінокислота = 1:1 спостерігався зсув максимуму d-d смуги від 21400 cm^{-1} до 25500 cm^{-1} . На підставі співвідношення положень максимумів, що спостерігається експериментально, та розрахованого на підставі інкрементів (25600 cm^{-1}), встановлено, що в системі утворюється комплекс з хромофором $[\text{Pd N}_{\text{амін}}^0 \text{ карбокс. } 2 \text{ Cl}]$. Ми припускаємо, що в комплексі складу PdLCl_2^- аніон амінокислоти координовано через аміний атом азоту та атом кисню карбоксильної групи. При підвищенні рН розчинів, що містять K_2PdCl_4 та амінокислоти у співвідношенні 1:2, від 2,0 до 5,6 спостерігався подальший зсув максимуму смуги поглинання до 30800 cm^{-1} у випадку Gly, та до 31400 cm^{-1} у випадку L-Ala. Комплексам з таким положенням максимуму смуги поглинання відповідає хромофор $[\text{Pd } 2 \text{ N}_{\text{амін}}^0 \text{ карбокс. } 1]$ ($\nu_{\text{розрах.}} = 30500 \text{ cm}^{-1}$).

Розрахунок констант утворення комплексів проводили по формулі (4) з урахуванням наявності в системах таких часток: PdCl_4^{2-} , $\text{PdCl}_3(\text{H}_2\text{O})^-$, PdLCl_2^- та PdL_2 /табл.3/.

$$\beta = \frac{[\text{PdL}_x\text{H}_y\text{Cl}_z]}{[\text{Pd}][\text{L}]^x[\text{H}]^y[\text{Cl}]^z} \quad (4), \text{ де } [\text{Pd}] - \text{концентрація } \text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}.$$

Таблиця 3. Стійкість та спектральні характеристики комплексів паладію(II) з алифатичними амінокислотами та Cl^- .

$I = 0,15$ моль/л ($\text{NaCl} + \text{HCl}$), $T = 20^\circ\text{C}$.

Амінокислоти	$\lg\beta_{\text{HL}}$	$\lg\beta_{\text{H}_2\text{L}^+}$	$\lg\beta_{\text{PdLCl}_2^-}$	$\lg\beta_{\text{PdL}_2}$	$\epsilon_{\text{PdLCl}_2^-}$	ϵ_{PdL_2}
Gly	9,72	11,99	20,08	26,84	274.	278.
L-Ala	9,85	12,33	20,22	27,11	303.	330.

З аналізу розподілу рівноважних концентрацій комплексів паладію(II) виходить, що при фізіологічних рН, концентрації хлорид-іонів (0,15 моль/л) та подвійному надлишку амінокислот домінує комплекс складу PdL_2 .

Взаємодія тетрахлоропаладату калію з L-гістидином та гістаміном.

В електронних спектрах розчинів K_2PdCl_4 в 0,15 моль/л HCl при збільшенні концентрації гістидину (His) до співвідношення 1:2 спостерігався зсув максимуму смуги поглинання від 21400 cm^{-1} до 27200 cm^{-1} . Можна припустити, що такий зсув d-d смуги обумовлено координацією His через аміний та імідазольний атоми азоту. У випадку комплексоутворення паладію(II) з гістаміном (Hisam) в аналогічних умовах положення максимуму смуги поглинання зміщувалося до 27400 cm^{-1} . Збіг положень максимумів смуг поглинання в обох системах засвідчує про утворення комплексів з однаковим складом хромофору $[\text{Pd} \text{N}_{\text{амін}} \text{N}_{\text{імідазол}} \text{Cl}]$ ($\nu_{\text{розрах.}} = 27300 \text{ cm}^{-1}$). При збільшенні співвідношення K_2PdCl_4 та His чи Hisam до 1:100 та більше в розчинах з концентрацією HCl 0,15 моль/л в обох випадках в електронних спектрах поглинання спостерігалось зниження інтенсивності d-d смуги при 27200 cm^{-1} та 27400 cm^{-1} та поява плеча в області $33000 - 34000 \text{ cm}^{-1}$ на тлі інтенсивної смуги переносу заряду з ліганду на метал. Положення максимуму d-d переходу при $33000 - 34000 \text{ cm}^{-1}$ може відповідати хромофору $[\text{Pd} \text{N}_{\text{амін}} \text{N}_{\text{імідазол}} \text{L}]$ ($\nu_{\text{розрах.}} = 33900 \text{ cm}^{-1}$), тобто дві молекули His чи Hisam координовані до паладію(II) бідентатно через аміний та імідазольний атом азоту. Розраховані на підставі спектрофотометричних даних константи утворення комплексів складу $\text{Pd}(\text{LH})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{LH})_2^{2+}$ ($\text{HL} - \text{His}$) та PdLCl_2 , PdL_2^{2+} ($\text{L} - \text{Hisam}$) наведені в

табл.4. На підставі даних рН-потенціометрії визначені величини показника константи депротонування (pK_a) некоординованих карбоксильних груп Ніс. Одержані величини pK_a 2,28 для комплексу складу 1:1 та $pK_{a1} = 2,06$, $pK_{a2} = 2,37$ для комплексу складу 1:2 децю перевищують значення $pK_{COOH} = 1,85$ для вільного ліганду. Послаблення кислотних властивостей карбоксильної групи гістидину в комплексі складу 1:1 можна пояснити електростатичною взаємодією між H^+ та $PdClO_2^-$, тоді як в бісгістидинатах - утворенням водневих зв'язків між координованими молекулами амінокислоти.

Таблиця 4. Стійкість комплексів паладію(II) з Ніс, Нісам та Cl⁻.

I = 0,15 моль/л (HCl + NaCl), T 20⁰0.

Склад комплексних часток	Igβ	Склад комплексних часток	Igβ
Ніс		Нісам	
H ₃ L ²⁺	16,84	H ₂ L ²⁺	15,79
H ₂ L ⁺	14,99	HL ⁺	9,70
HL	9,02	PdClCl ₂	25,99
Pd(LH)Cl ₂	28,49	PdL ₂ ²⁺	35,12
PdClCl ₂ ⁻	26,27		
Pd(LH) ₂ ²⁺	42,93		
PdL(LH) ⁺	40,89		
PdL ₂	38,52		

З аналізу розподілу рівноважних концентрацій комплексів паладію(II) виходить, що при фізіологічних рН, концентрації хлорид-іонів (0,15 моль/л) та подвійному надлишку гістидину (HL) домінує комплекс складу PdL₂.

Реакції взаємодії тетрахлоропаладату калію з аланіласпарагіном.

В електронних спектрах поглинання систем з співвідношенням K₂PdCl₄ : Ala-Asp = 1:1 при C_{Cl⁻} = 0,15 моль/л в області рН 1,81 - 2,17 на тлі інтенсивної смуги переносу заряду рк(Cl) - d_{x²-y²} спостерігалось плече в області 29000 см⁻¹, максимум якого зсувався до довгохвильової області при збільшенні рН. Ми припускаємо, що в цій області рН утворюється комплекс з хромофором [Pd N_{амін}.N_{пепт}. 2 Cl] (ν_{розрах.} = 27700 см⁻¹), в якому дипептид координовано через аміний та депротонований пептидний атом азоту. В області рН 3,37 - 5,65 спостерігалась чітка смуга поглинання з

максимумом при 28800 см^{-1} , яка належить комплексу з хромофором $[\text{Pd N}_{\text{амін. N}_{\text{пепт. O}_{\text{карбокс. Cl}}}]$ ($\nu_{\text{розрах.}} = 29300 \text{ см}^{-1}$). В цій області рН здійснюється депротонування кінцевої карбоксильної групи дипептиду та її координація до паладію(II). Збільшення рН розчинів від 5,65 до 7,76 супроводжується значним зсувом максимуму смуги поглинання від 28800 см^{-1} до 31500 см^{-1} , що обумовлено координацією бокової амідної групи залишку аспарагіну. Максимум смуги поглинання при 31500 см^{-1} може відповідати комплексу з хромофором $[\text{Pd N}_{\text{амін. N}_{\text{пепт. N}_{\text{амід. Cl}}}]$ ($\nu_{\text{розрах.}} = 31600 \text{ см}^{-1}$).

Спектрофотометричне дослідження системи з співвідношенням метал-ліганд 1:2 показало, що при підвищенні рН до 9,22 відбувається зсув максимуму смуги поглинання до 34000 см^{-1} , що може свідчити про утворення комплексу складу 1:2 з хромофором $[\text{Pd 2 N}_{\text{амін. 2 N}_{\text{пепт. 1}}}]$ ($\nu_{\text{розрах.}} = 34800 \text{ см}^{-1}$).

На підставі даних рН-потенціометрії були розраховані ефективні константи утворення комплексів (5) без обліку в складі комплексів хлорид-іонів /табл.5/.

$$\beta_{\text{еф}} = \frac{[\text{ML}_x\text{N}_y]}{[\text{M}][\text{L}]^x[\text{N}]^y} \quad (5), \text{ де } [\text{M}] - \text{сумарна концентрація не зв'язаного в пептидний комплекс } \text{PdCl}_4^{2-} \text{ та } \text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-$$

Враховуючи значення $\lg \beta_{\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-} = 10,2$ та $\lg \beta_{\text{PdCl}_4^{2-}} = 11,5$, можна вважати, що в результаті додавання K_2PdCl_4 до розчину NaCl з $\text{C} = 0,15$ моль/л встановлюється рівновага, в результаті якої 75% від загальної концентрації Pd(II) становить $[\text{PdCl}_4^{2-}]$ та 25% - $[\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-]$, тобто $[\text{PdCl}_4^{2-}] = \alpha [\text{M}]$ ($\alpha = 0,75$).

Якщо виразити концентрацію $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ через концентрацію PdCl_4^{2-} , то одержимо формулу (6), яка зв'язує ефективну константу утворення та константу утворення, віднесену до аква-іону паладію(II).

$$\beta_{\text{еф}} = \frac{\beta_{\text{PdCl}_4^{2-}} [\text{Cl}]^{4-z}}{\alpha} = \beta \quad (6).$$

В таблиці 5 наведені оцінні значення величин β для комплексів паладію(II) при $\alpha = 0,75$ та $[\text{Cl}^-] = 0,15$ моль/л.

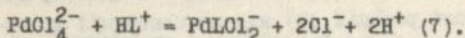
Таблиця 5. Стійкість комплексів паладію(II) з Ala-Asp та Cl^- .

I = 0,5 моль/л (HCl + NaCl), T 20° C

Склад часток	HL	H_2L^+	$PdLCl_2^-$	$PdLH_2Cl^-$	$PdLH_2Cl_2^{2-}$	$PdL_2H_2^{2-}$
lgβ	8,35	11,32	21,7	17,4	11,0	15,3
lgβ _{еф}			11,51	8,13	1,68	6,79

Кінетика реакцій комплексоутворення тетрахлоропаладату калію з аланіласпарагіном.

На підставі даних рН-потенціометрії та спектрофотометрії було встановлено, що в інтервалі рН 1,5 - 3,0 при еквімолярному співвідношенні K_2PdCl_4 та Ala-Asp в розчинах з концентрацією хлорид-іонів 0,15 моль/л відбувається реакція, що описується сумарним рівнянням (7):



Спостереження показали, що реакція (7) проходить з швидкістю, яка залежить від рН розчинів і концентрації хлорид-іонів та може бути вимірною. Швидкість реакції (7) вимірювали по зменшенню концентрації не зв'язаного в пептидний комплекс $PdCl_4^{2-}$ та $PdCl_3H_2O^-$, що супроводжувалося зменшенням оптичної густини розчину при $\nu = 21500 \text{ см}^{-1}$, де $\epsilon_{PdCl_4^{2-}} = \epsilon_{PdCl_3H_2O^-}$ (ізобестична точка).

Суворе дотримання початкових еквімолярних співвідношень концентрацій K_2PdCl_4 та Ala-Asp дозволило припустити, що реакція (7) описується кінетичним рівнянням другого порядку, тобто:

$$\frac{dx}{dt} = k_{\text{еф}}(a-x)^2 \quad (8), \quad \text{де } a - \text{початкові концентрації } PdCl_4^{2-} \text{ та Ala-Asp, } x - \text{концентрація } PdLCl_2^-.$$

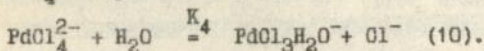
Після інтегрування цього рівняння та виразу концентрації не зв'язаного в пептидний комплекс паладію(II) через величину оптичної густини, одержуємо

$$\frac{1}{D} = \frac{1}{D_0} + k'_{\text{еф}} t \quad (9),$$

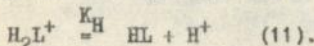
де D та D_0 - поточна та початкова оптична густина розчину, $k'_{\text{еф}} = k_{\text{еф}}/\epsilon$ (ϵ - молярний коефіцієнт поглинання $PdCl_4^{2-}$ та $PdCl_3H_2O^-$ в ізобестичній точці). Одержані дані, отже, повинні лінеалізуватися в координатах $1/D - t$. Як видно з рис. 1, після порівняно короткого проміжку часу (до 10 хвилин) спостерігається лінійна залежність між $1/D - t$, що свідчить про встановлення стаціонарного режиму проходження реакції. Тангенс кута нахилу одер-

жаних прямих відповідає $k_{\text{эф}}$ в рівнянні (9).

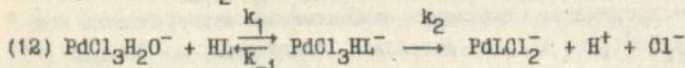
В результаті проведених дослідів встановлено, що $k_{\text{эф}}$ залежить від концентрації хлорид-іонів та від pH /рис.2 а, б/. При достатньо великих концентраціях хлорид-іонів реакція (7) практично припиняється. В умовах експерименту при зменшенні концентрації хлорид-іонів від 0,5 до 0,1 моль/л можлива дисоціація PdCl_4^{2-} за рівнянням (10):



Враховуючи значення $\lg \beta_{\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-} = 10,20$ та $\lg \beta_{\text{PdCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2} = 7,71$, подальшу дисоціацію $\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-$ в утворенням $\text{PdCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ в розчинах з концентрацією хлорид-іонів 0,5 - 0,1 моль/л можна вважати практично відсутньою. Таким чином, можна припустити, що частка $\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-$ є більш реакційноздатною, ніж PdCl_4^{2-} . З аналізу даних про залежність швидкості реакції (7) від концентрації протонів виходить, що зменшення концентрації протонів спричиняє збільшення швидкості реакції /рис.1 б/. Це дозволяє припустити, що при зсуві рівноваги реакції (11) вправо збільшується концентрація більш реакційноздатної форми ліганду (HL):



Взаємодія між найбільш реакційноздатними частками $\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-$ та HL в утворенням PdLCl_2^- може проходити в дві стадії /схема 12/.



На першому етапі кінцева аміногрупа пептиду витісняє молекулу води з $\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-$ та міцно зв'язується з паладієм(II). Координація дипептиду в інтермедіаті здійснюється через аміногрупу. На другому етапі в цій сполуці здійснюється розрив зв'язку Pd-Cl, депротонування пептидної групи та утворення металохелатного циклу в кінцевім продукті PdLCl_2^- .

Нам не вдалося виявити інтермедіат PdCl_3HL^- в реакційній суміші спектрофотометричним методом, але наявність залежності, що представлена на рис. 1а, б свідчить про те, що концентрація інтермедіату протягом значного часу залишається незмінною. Користуючись припущенням про стаціонарний стан, швидкість реакції (7) на підставі схеми (12) можна виразити рівнянням (13):

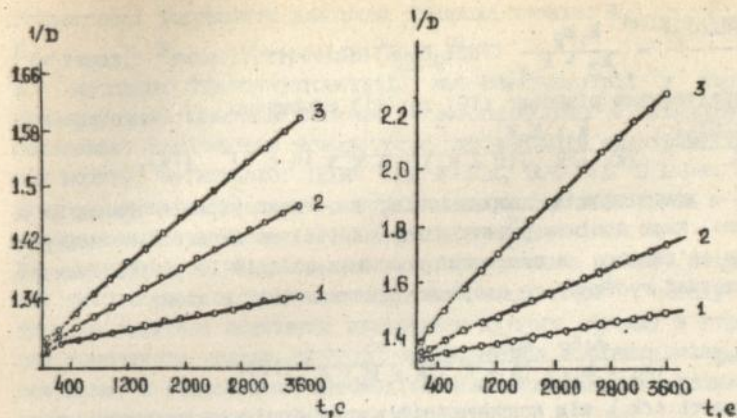


Рис.1. Залежність величини $1/D$ від t для системи $C_{Pd(II)} = C_{HL} = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

- в) $pH = 2,15$; C_{Cl^-} : 1 - 0,5; 2 - 0,2; 3 - 0,1 моль/л
 б) $C_{Cl^-} = 0,5$ моль/л; pH : 1 - 1,80; 2 - 2,54; 3 - 2,90

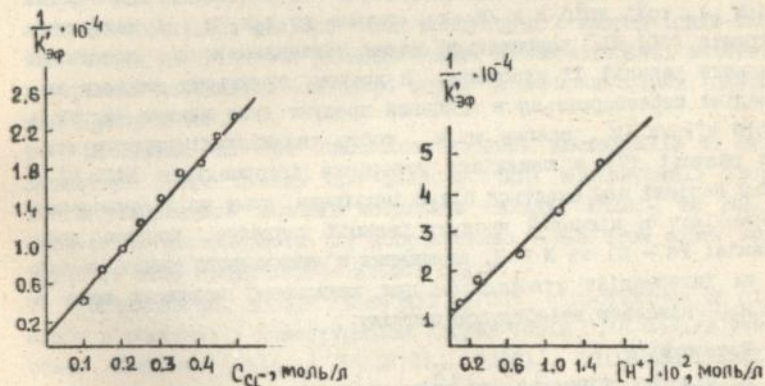


Рис.2. Залежність величини $1/K_{эф}$

- а) від концентрації Cl^- іонів при $pH = 2,15$
 б) від концентрації протонів при $C_{Cl^-} = 0,5$ моль/л.

$$\frac{d[\text{PdLOl}_2^-]}{dt} = \frac{k_1 k_2}{k_2 + k_{-1}} [\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-](\text{HL}) \quad (13),$$

а з врахуванням рівноваг (10) та (11) одержуємо

$$\frac{d[\text{PdLOl}_2^-]}{dt} = \frac{k_1 k_2 K_H K_4}{(k_2 + k_{-1})(b + K_4)(h + K_H)} (a - x)^2 \quad (14),$$

де b - концентрація хлорид-іонів, h - концентрація протонів в розчині. Якщо проінтегрувати рівняння (14) та виразити концентрацію не зв'язаного в пептидний комплекс паладію(II) через величину оптичної густини, то одержимо рівняння (9), в якому

$$k'_{\text{эф}} = \frac{k_1 k_2 K_H K_4}{(k_2 + k_{-1})(b + K_4)(h + K_H) \epsilon} \quad (15).$$

Залежності $1/k'_{\text{эф}}$ від концентрації хлорид-іонів та протонів наведені на рис. 2 а,б. Знайдені графічним методом величини $K_4 = 2,1 \cdot 10^{-2}$ та $K_H = 3,18 \cdot 10^{-3}$ близькі до наведеної в літературі величини $K_4 = 5,0 \cdot 10^{-2}$ та розрахованої на підставі рН-потенціометричних даних величини $K_H = 1,07 \cdot 10^{-3}$.

Величини k_1 , k_{-1} та k_2 до цього часу не визначені, але можна розглянути два граничних випадки. В першому випадку можна зробити припущення, що швидкість перетворення інтермедіату дуже мала ($k_2 \ll k_{-1}$), тоді дріб $k_1 k_2 / k_2 + k_{-1}$ прагне до $k_2 k_1 / k_{-1}$ і мала концентрація PdCl_3HL^- пояснюється малим значенням k_1 / k_{-1} константи рівноваги реакції її утворення. В другому крайньому випадку інтермедіат перетвориться в кінцевий продукт дуже швидко ($k_2 \gg k_{-1}$) і дріб $k_1 k_2 / k_2 + k_{-1}$ прагне до k_1 , тобто швидкість лімітуючої стадії реакції (7) є швидкість утворення інтермедіату PdCl_3HL^- . Перший варіант нам здається більш імовірним, тому що перетворення інтермедіату в кінцевий продукт реакції потребує розриву двох зв'язків: Pd - Cl та N - H, замикання п'ятичленного циклу, в той час як інтермедіат утворюється при витисненні молекули води з $\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}^-$ кінцевою аміногрупою пептиду.

Висновки.

1. На підставі рівняння, що зв'язує склад внутрішньої координаційної сфери площинно-квадратних комплексів паладію(II) з положенням максимуму d-d смуги в електронних спектрах, визначено склад хромофору амінокислотних та пептидних комплексів паладію(II). Показано, що енергія d-d смуги може бути подана як сума інкрементів донорних атомів, що входять до складу хромофору,

Розраховані інкременти для ряду донорних атомів: $N_{\text{амід.}}$, $N_{\text{пепт.}}$, $N_{\text{імідазол.}}$, $N_{\text{амін.}}$, $O_{\text{карбокс.}}$, $O_{\text{H}_2\text{O}}$, O_1 .

2. Методами спектродотометрії, мас-спектрометрії у варіанті бомбардування швидкими атомами та електрофорезу в сильноокислому середовищі встановлено монодентатну координацію електронейтральних молекул амінокислот (HL - Gly, L-Ala, D,L-Val, D,L-Leu та L-Pro) до паладію(II) через донорні атоми азоту аміногрупи з утворенням комплексів складу $PdIH^{2+}$ та $Pd(IH)_2^{2+}$.

3. Виявлено, що із збільшенням вуглеводневого ланцюга аліфатичних амінокислот стійкість комплексів складу $PdIH^{2+}$ зменшується, тоді як величина константи приєднання другого ліганду з утворенням комплексів складу $Pd(IH)_2^{2+}$ збільшується. Останнє може бути пов'язано з гідрофобов взаємодією між вуглеводневими радикалами двох координованих молекул амінокислот.

4. Показано, що при взаємодії акво-іону паладію(II) з дипептидами утворюються комплекси, що містять ліганд у вигляді аніона. При цьому у випадку дипептидів Gly-I-Val та I-Ala-L-Ala координація здійснюється через амінний та депротонований пептидний атоми азоту.

5. На підставі вивчення електронних спектрів поглинання та даних рН-потенціометрії для систем, що містять K_2PdCl_4 та амінокислоти (пептиди) при фізіологічній концентрації хлорид-іонів визначені склад та стійкість різнолігандних комплексів, які вміщують у внутрішній координаційній сфері поряд з амінокислотами (пептидами) і хлорид-іон.

6. Знайдено, що при комплексоутворенні паладію(II) з амінокислотами (Gly, L-Ala) при фізіологічній концентрації хлорид-іонів утворюється хелатні комплекси складу: $PdLCl_2^-$ та PdL_2 , в яких аніон амінокислоти (L) координовано через атом азоту аміногрупи та атом кисню карбоксильної групи.

7. Встановлено, що при взаємодії K_2PdCl_4 з гістидином та гістаміном в розчинах з концентрацією хлорид-іонів 0,15 моль/л утворюються комплекси складу: $Pd(IH)Cl_2$, $PdLCl_2^-$, $Pd(IH)_2^{2+}$, $PdL(IH)^+$, PdL_2 (HL - гістидин) та $PdLCl_2$, PdL_2^{2+} (L - гістамін). Координація гістидину та гістаміну до паладію(II) здійснюється через амінний та імідазольний атоми азоту.

8. Показано, що в комплексах, які утворюються при взаємодії K_2PdCl_4 з алакіласпарагіном, ліганд може бути координований як бідентатно через атоми азоту аміно- та пептидної групи, так і

триденратно в участі атому кисню карбоксильної групи, чи депротонованого атому азоту бокової амідної групи.

9. На підставі вивчення кінетики реакцій взаємодії K_2PdCl_4 з аланіласпарагіном визначено склад найбільш реакційноздатних часток: $PdCl_3H_2O^-$ та HCl (електронейтральна форма дипептиду), розраховані ефективні константи швидкості реакції, запропоновано можливий двоетапний механізм реакції.

Публікації по темі дисертації.

1. Яцимирський К.Б., Козачкова О.М. Визначення складу хромофору комплексів паладію(II) за даними спектроскопії // Доповіді АН УССР. - 1989.- N 11, сер. "В".- С.54 -57.
2. Яцимирський К.Б., Козачкова А.Н., Устиванина Г.В. Комплексоутворення паладія(II) з аланіласпарагіном // Коорд. хімія. - 1990. - Т. 16, N 8.- С. 1110-1117.
3. Яцимирський К.Б., Козачкова А.Н. Кінетика і механізм реакцій комплексоутворення тетрахлоорпаладату з аланіл-аспарагіном // Доклади АН СССР. - 1990.- Т. 312, N 5.- С.1161-1165.
4. Яцимирський К.Б., Мосін В.В., Козачкова А.Н. Комплексоутворення аквоіона паладія(II) з алифатическими амінокислотами // Журн. неорган. хімії. - 1991.- Т. 36, N 12.- С. 3135-3138.
5. Яцимирський К.Б., Козачкова А.Н. Определение строения хромофоров комплексов паладія(II) на основани даних спектроскопометрії // Тезиси докладов XIV Всесоюзного Черняевского совещания по химии и технологии платиновых металлов.- Новосибирск, 1989. - Т.1.- С. 41.
6. Яцимирський К.Б., Козачкова А.Н. Кінетика і механізм реакцій комплексоутворення тетрахлоорпаладату з аланіл-аспарагіном // Тезиси докладов XVII Всесоюзного Чугаевского совещания по химии комплексных соединений. Минск. 1990.- Т.4., С. 622.
7. Яцимирський К.Б., Козачкова А.Н., Мосін В.В. Взаимодействие тетрахлоорпаладату с амінокислотами. Тези доповідей XIII Української конференції з неорганічної хімії. Ужгород. 1992.-Ч.1. С.129.

Жога

Підд. до друку 29 06 93. Формат 60×84^{1/16}.
Папір друк. №3. Спосіб друку офсетний. Умови друк. арк. 0.93.
Умови фарбо-відб. 7,16. Обл.-вид. арк. 1,0.
Тираж 100. Зам. № 3036. Безплатно.

Фірма «ВІПОЛ»
252151, Київ, вул. Волинська, 60.

463374

Безплатно

AB 28.145

AB 28.145