

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С БИОГЕННЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Алимходжаева Н.Т., Зиямутдинова З.К., Цой М.Е.

Ключевые слова: комплексное соединение, биометаллы, лиганды, цис-транс-изомеры, ИК спектры поглощения, спектры диффузного отражения (ДСО), октаэдрическое строение, биологическая активность.

SYNTHESIS OF Cu (II), Co (II), Mn (II) COMPLEX COMBINES WITH ASPARAGIN ACID AND DETERMINATION OF THEIR MEDICAL-BIOLOGICAL PROPERTIES

Alimkhodjaeva N.T., Ziyamutdinova Z.K., Tsoy M.

Coordination compounds of Cu(II), Co(II), Mn(II) with asparagin acid have been synthesized, competitive coordination of asparagin acid donor atoms to metal ions has been revealed, the conditions for the transformation of some isomers into others have been studied, and medical and biological properties have been studied.

Keywords: complex compound, biometals, ligands, cis-trans isomers, IR absorption spectra, diffuse reflection spectra (DRS), octahedral structure, biological activity.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аспарагиновая кислота выполняет важную роль в организме человека. Она участвует в процессе формирования других аминокислот, участвует в построении белковых молекул. Аспарагиновая кислота необходима для нормальной работы иммунной системы, синтеза ДНК и РНК, аппарата наследственности, клеточного роста, незаменимый помощник нервной системы, отвечает за правильную передачу сигнала от одного нейрона к другому. Также она улучшает концентрацию внимания и способность к обучению. Аспарагиновая кислота как бы протаскивает калий и магний внутрь клетки, улучшает концентрацию внимания и способность к обучению. Поступление аспарагиновой кислоты в организм необходимо при постоянной усталости, депрессии, плохой памяти, нестабильном эмоциональном состоянии, низкой

работоспособности. Регулярный прием необходим людям, страдающим заболеваниями сердечно-сосудистой системы, головного мозга, глаз.

Биогенные микроэлементы Co(II), Cu(II) и Mn(II) необходимы для нормальной жизнедеятельности организма. Недостаток их в организме приводит к тяжелым патологиям. Неорганические соли этих микроэлементов токсичны и их нельзя применять в медицинской практике. В связи с этим возникает необходимость синтеза и исследования координационных соединений аспарагиновой кислоты с микроэлементами Co(II), Cu(II) и Mn(II).

В настоящее время в медицинской практике широко применяется лекарственный препарат Цисплатин, представляющий собой комплексное соединение платины $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$. Цисплатин обладает выраженными цитотоксическими, бактерицидными и мутагенными свойствами. В основе биологических свойств лежит способность соединения проникать в ядро клетки с образованием устойчивого комплекса с ДНК, что препятствует репликации ДНК, т.е. ингибируется синтез ДНК и деление клетки прекращается. Этот комплекс платины в настоящее время применяется в медицине как противораковое средство.

Препарат Кобавит – комплексное соединение витамина U с кобальтом Co^{3+} . Кобавит обладает выраженной гепатопротекторной, антианемической и противоязвенной активностью. В качестве гепатопротектора Кобавит применяется при острых, затяжных и хронических формах гепатитов, при циррозе печени и др.. Кобавит оказывает высокий антианемический эффект при лечении анемий различной этиологии.

Препарат Купир – комплексное соединение пиридоксина с медью Cu^{2+} . Купир влияет на интенсивность обменных процессов, обладает антиоксидантными свойствами, повышает выработку меланина. Применяется при лечении витилиго.

Препарат Кобальт 30 – комплексное соединение метионина с кобальтом Co^{3+} . Оказывает воздействие ионизирующей радиации с сопровождающими его нарушениями гемопоэза (процесса кроветворения) и лейкопенией. Кобальт 30 легко переносится больными и не оказывает побочного действия.

Препарат Ферамид – комплексное соединение железа Fe^{2+} с никотинамидом. Ферамид восстанавливает недостаток железа в организме, стимулирует эритропоэз. Способствует ликвидации лабораторных и клинических признаков анемии. Ферамид широко применяется при лечении постгеморрагической, железодефицитной анемии различного происхождения.

Из изложенного видно, что комплексные соединения биометаллов с биологически активными лигандами являются более активными, по сравнению с неорганическими солями биометаллов.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование посвящено синтезу и исследованию геометрически изомерных координационных соединений Cu(II), Co(II), Mn(II) с аспарагиновой кислотой, выявлению конкурентной координации донорных атомов аспарагиновой кислоты к ионам металлов, расширению числа цис – транс- изомерных соединений, выяснению условий превращения одних изомеров в другие, выявлению их медико-биологических свойств, а также внедрению синтезированных соединений в практику здравоохранения в качестве лекарственных препаратов.

Аспарагиновая кислота (АспН₂) является двухосновной кислотой и поэтому может образовывать как кислые, так и средние соли.

Синтез соединения K₂[Cu(Асп–2Н)]·4Н₂О проводили по следующей методике: 0,1 моль аспарагиновой кислоты растворяли в растворе 0,2 моль КОН (1:2) в 5 мл воды, добавляли 0,1 моль Cu(CH₃COO)₂ и перемешивали на магнитной мешалке до полного растворения последнего. Образовавшийся раствор ярко – синего цвета многократно обрабатывали спиртом до получения порошка, промывали эфиром и высушивали на воздухе. Выделен порошок фиолетового цвета, хорошо растворимый в воде, не растворимый в ацетоне, спирте, эфире. При растворении полученного соединения в наименьшем количестве воды и нагревании до 90 – 100°С получено соединение состава K₂[Cu(Асп–2Н)]·4Н₂О голубого цвета.

Синтез растворимого в воде соединения Mn[Cu(Асп–2Н)]·4Н₂О проводили по следующей методике: 0,1 моль аспарагиновой кислоты растворяли в растворе 0,1 моль КОН (1:2) в 5 мл воды, добавляли 0,1 моль Cu(CH₃COO)₂ и перемешивали на магнитной мешалке до полного растворения. К полученному раствору синего цвета добавляли 0,1 моль Mn(CH₃COO)₂ и продолжали перемешивание на магнитной мешалке в течение 1 часа. Продукт высаливали этиловым спиртом и обрабатывали спиртом до образования порошка. Порошок отделяли, промывали спиртом, эфиром и высушивали на воздухе. Полученное соединение - порошок светло – голубого цвета, растворяется в воде, не растворяется в ацетоне, спирте, эфире.

Синтез нерастворимого в воде соединения Mn[Cu(Асп–2Н)₂]Н₂О. Растворимое соединение Mn[Cu(Асп– 2Н)₂]4Н₂О, полученное по описанной выше методике, растворили в небольшом количестве воды и нагревали до 90 –

100°C. При этом осадилось соединение голубого цвета, не растворимое в воде, спирте, ацетоне и эфире.

Синтез растворимого в воде соединения $\text{Co}[\text{Cu}(\text{Асп}-2\text{H})_2]4\text{H}_2\text{O}$. К двузамещенной калиевой соли аспарагиновой кислоты при перемешивании на магнитной мешалке добавляли 0,1 моль $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ и затем 0,1 моль $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Продукт также высаливали спиртом и многократно обрабатывали спиртом до образования порошка, так как вещество гигроскопично. Выделен порошок светло – фиолетового цвета, хорошо растворимый в воде, не растворимый в ацетоне, спирте, эфире. Реакция протекает по следующей схеме:

Для синтеза нерастворимого в воде соединения $\text{Co}[\text{Cu}(\text{Асп}-2\text{H})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ к растворимому соединению $\text{Co}[\text{Cu}(\text{Асп}-2\text{H})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ добавили небольшое количество воды и нагрели до 90 – 100°C. Выпал осадок синего цвета не растворимый в воде, в спирте, ацетоне, эфире.

Соединение $\text{Mn}[\text{Co}(\text{Асп} - 2\text{H})_2]\text{H}_2\text{O}$ растворимое в воде получали аналогично вышеуказанной методике. К двузамещенной калиевой соли аспарагиновой кислоты при перемешивании на магнитной мешалке добавили 0,1 моль $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и затем 0,1 моль ацетата марганца. Продукт высаливали спиртом и обрабатывали спиртом до образования порошка. Получен порошок фиолетового цвета, очень хорошо растворимый в воде, не растворимый в спирте, ацетоне, эфире.

Соединение $\text{Mn}[\text{Co}(\text{Асп}-2\text{H})_2]\text{H}_2\text{O}$ не растворимое в воде синтезировали растворением соединения $\text{Mn}[\text{Co}(\text{Асп}-2\text{H})_2]\text{H}_2\text{O}$ в небольшом количестве воды и нагреванием до 90 – 100°C. Выпал осадок бардового цвета, не растворимый в воде. Соединение не растворяется также в спирте, ацетоне и эфире.

Анализ координационных соединений аспарагиновой кислоты состава

$\text{Mn}[\text{Cu}(\text{Асп}-2\text{H})_2]4\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Co}[\text{Cu}(\text{Асп}-2\text{H})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ проводили по следующей методике. Навеску вещества разлагали при нагревании под действием смеси концентрированных HNO_3 и H_2SO_4 в соотношении 5:1 до обесцвечивания слоя H_2SO_4 , разбавляли водой до 100мл и нейтрализовали раствором NaOH . Из раствора определяли медь методом йодометрии. Для этого добавляли 3мл концентрированной уксусной кислоты, 3г KJ , накрывали колбу часовым стеклом, оставляли (для завершения реакции) в темноте на 5мин. Смесь титровали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ до светло – желтого окрашивания, затем добавляли 2 – 3мл крахмала и титровали до обесцвечивания синей окраски от одной капли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ [1].

После количественного определения меди количество раствора доводили до 200 мл, и оставляли на сутки. Из раствора медь осаждалась в виде Cu_2I_2 . После

полного оседания меди отмеряли 100 мл раствора и анализировали количественное содержание Co(II) и Mn(II) комплексонометрическим методом.

В соединении $Mn[Co(Asp-2H)_2] \cdot H_2O$ количественное содержание Mn(II) определяли персульфатным методом [2]. Для этого навеску вещества около 0,01 мг разлагали при нагревании в присутствии смеси концентрированных HNO_3 и H_2SO_4 в отношении 5:1 до обесцвечивания слоя серной кислоты, добавляли 3 мл концентрированной H_2SO_4 , 10 мл 0,8% раствора $AgNO_3$, 10 мл 25% раствора персульфата аммония и кипятили в течении 1 мин. Затем добавляли заданное количество щавелевой кислоты и избыток ее оттитровывали раствором перманганата калия до светло – желтого окрашивания.

Для определения содержания Co(II) к навеске около 0,1 мг этого соединения после растворения в 5 – 10 мл воды добавляли ацетон с таким расчетом, что в конце титрования содержание ацетона в жидкости было не менее 50%, добавляли 2 – 3 г роданида аммония в качестве индикатора и 1 мл насыщенного раствора уксуснокислого натрия. При этом жидкость приобретала бирюзовый цвет за счет образования $(NH_4)_2[Co(CNS)_4]$. Окрашенный раствор титровали раствором комплексона III до исчезновения бирюзовой и появления розовой окраски. Количественное содержание азота в синтезированных комплексных соединениях определяли по микрометоду Дюма [3], содержание воды определяли весовым методом.

ИК спектры поглощения записывали в области 400 – 4000 cm^{-1} на спектрофотометре UR-20. При этом применялась методика прессования образца с KBr или методика суспензирования. Гидратированные соединения предварительно обезвоживались.

Спектры диффузного отражения (ДСО) измеряли на приборе СФ-10 в области 350-700 нм с интервалом 5 нм для поликристаллических образцов.

Из литературных данных известно, что глицин образует изомерные соединения находясь не только в составе кинетически инертных комплексных соединений, но также и кинетически лабильных комплексов. Были выделены игольчатая и пластинчатая модификации глицината меди состава $Cu(NH_2CH_2COO)_2 \cdot H_2O$ [4].

В дальнейшем А.В. Абловым с сотрудниками установлено, что в пластинчатой форме функциональные группы лиганда имеют транс-расположение, а в игольчатой форме его аминный азот и карбоксильная группа имеют цис-расположение. Методом ИК спектроскопии авторами установлено, что в спектре моногидрата глицината меди в области 1390 cm^{-1} имеется полоса симметричных валентных колебаний COO - группы. У пластинчатой

модификации т.е. у цис- изомера наблюдается расщепление полосы на два компонента 1393 и 1402 см⁻¹.

Подобные различия наблюдаются и в ИК спектрах синтезированных нами соединений меди и кобальта с аспарагиновой кислотой. В ИК – спектре двузамещенной калиевой соли аспарагиновой кислоты полосы νNH_2 расположены при 3410 и 3270 см⁻¹. В ИК – спектре соединений $\text{K}_2[\text{Cu}(\text{Асп-2H})_2]$, $\text{Mn}[\text{Cu}(\text{Асп-2H})_2]$, $\text{Co}[\text{Cu}(\text{Асп-2H})_2]$ и $\text{Mn}[\text{Co}(\text{Асп-2H})_2]$ наблюдается смещение этой полосы в низкочастотную область, что указывает на образование связи M-NH_2 , где $\text{M}=\text{Cu}, \text{Co}$. Кроме того, в ИК – спектрах этих соединений имеются полосы при 1625 и 1410 см⁻¹, характерные для карбоксилатной группы, что свидетельствует о замещении кислотных водородов на $\text{Cu}(\text{II}), \text{Mn}(\text{II}), \text{Co}(\text{II})$. Для выяснения взаимного расположения amino- и карбоксильной групп двух молекул аспарагиновой кислоты в синтезированных соединениях проведено сравнение полос поглощения растворимой и нерастворимой форм этих соединений.

ИК – спектры растворимой и нерастворимой форм в обезвоженном состоянии в общем схожи, но имеются и различия. Так, у нерастворимой формы соединения $\text{Mn}[\text{Cu}(\text{Асп-2H})_2]$ в области 3200-3400 см⁻¹ имеются три полосы поглощения при 3240, 3300 и 3340 см⁻¹, обусловленные валентными колебаниями NH_2 – группы, а у растворимой формы хорошо разрешены только две полосы при 3250 и 3310 см⁻¹. Аналогичная картина наблюдается для голубой и фиолетовой форм соединения $\text{K}_2[\text{Cu}(\text{Асп-2H})_2]$, что совпадает с различиями в ИК – спектре цис- и транс- изомерных соединений глицината меди $\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

В области 1410 см⁻¹ присутствует полоса симметричных валентных колебаний COO- группы. У растворимой формы комплексных соединений аспарагиновой кислоты, содержащих два микроэлемента, имеется единичная частота в области 1410 см⁻¹, а у нерастворимой формы полоса расщепляется на два компонента. Из теории молекулярных орбиталей известно, что в случае плоскостных квадратных комплексов типа $\text{M}(\text{AB})_2$ у трансизомера, который имеет центр симметрии колебания, симметричные относительно центра группы должны быть неактивными. В связи с этим, у цис- изомера должно быть большее количество полос в спектре, чем у трансизомера. Это требование соблюдалось для бис- глицината платины [5], а также и для октаэдрических комплексов [6]. Нахождение $\text{Cu}(\text{II})$ во внутренней сфере в соединениях $\text{Mn}[\text{Cu}(\text{Асп-2H})_2]$ и $\text{Co}[\text{Cu}(\text{Асп-2H})_2]$ установлено изучением реакции взаимодействия водного

раствора этих соединений с ацетатом свинца. При этом через сутки выпадал осадок синего цвета, содержащий Си(II).

Таким образом, растворимая форма является транс- изомером, нерастворимая форма – цис- изомером, а для соединения $K_2[Cu(Asp-2H)_2]$ голубая форма является транс- изомером, а фиолетовая форма имеет цис- расположение.

Результаты исследования. Выявлено, что транс- изомеры проявляют более выраженную биологическую активность по сравнению с цис- изомерами того же состава. В настоящее время проводится медико-биологическое исследование полученных комплексных соединений для внедрения в практику здравоохранения в качестве лекарственного препарата.

ВЫВОДЫ

Синтезированы геометрически изомерные соединения координационные Cu(II), Co(II), Mn(II) с аспарагиновой кислотой, выявлена конкурентная координация донорных атомов аспарагиновой кислоты к ионам металлов, изучены медико-биологические свойства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: (REFERENCES)

1. Алексеев В.Н. Количественный анализ. – М.: Химия, 1972. – 336 с.
2. Гиллебранд В.Ф., Лендель Г.Э., Брайг Г.А., Гофман Д.И. Практическое руководство по неорганическому анализу. – М., 1995. – 460 с.
3. Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений. – М.: Химия, 1975. – 91 с.
4. Гринберг А.А. Гольдбрайт З.Е. // К вопросу о свойствах гликоколята меди. — 1971. – Т. 11. – Вып. 12. 1039—1045 с.
5. Варшавский Ю.С., Инькова Е.Н., Гринберг А.А. // Инфракрасные спектры и строение глициновых производных двухвалентной платины. – 1963. — Т. 8. — Вып. 12. 2659—2667 с.
6. Foust P., Quagliano J.V. // The trans effect in inorganic coordination compounds. 1. Ultraviolet and infrared studies of cis- and trans- Dinitrotetramminecobalt (III) Chloride. – Jorun. Amer. Chem. Soc., 1994, vol. 76, p. 5346-5349.