

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»**

*На правах рукописи*

**КРУТИКОВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ТЕРМОДИНАМИКА, СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ И  
СТРУКТУРА ГОМО- И ГЕТЕРОЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ  
НИКЕЛЯ(II) С АМИНОКИСЛОТАМИ**

02.00.01 - неорганическая химия

*Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук*

Научный руководитель:  
кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Штырлин В.Г.

**Казань — 2013**

# О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
ГЛАВА 1. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ОБРАЗОВАНИИ КОМПЛЕКСОВ НИКЕЛЯ(II) С АМИНОКИСЛОТАМИ И МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПИСАНИЯ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ.....	12
1.1. Энантиоселективность образования бинарных и тройных комплексов никеля(II) с аминокислотами и дипептидами.....	12
1.2. Математические методы моделирования равновесий в растворах комплексных соединений.....	30
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
ГЛАВА 2. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА.....	41
2.1. Постановка задачи.....	41
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Растворы и реактивы.....	47
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ, СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ И СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСОВ В БИНАРНЫХ И ТРОЙНЫХ СИСТЕМАХ НИКЕЛЬ(II) – АМИНОКИСЛОТЫ.....	50
3.1. Описание программы STALABS.....	50
3.2. Термодинамика, стереоселективность комплексообразования, структура, спектральные и релаксационные характеристики комплексов в системах никель(II) – <i>L/DL</i> -гистидин.....	71
3.3. Термодинамика, стереоселективность образования и структура комплексов в бинарных системах никель(II) – <i>L/DL</i> -аминокислота (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, метионин, серин).....	92

3.4. Термодинамика, стереоселективность образования и структура гетеро- лигандных комплексов в тройных системах никель(II) – <i>L/D</i> -гистидин – <i>L</i> - аминокислота (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, метионин, се- рин).....	99
ВЫВОДЫ.....	107
ЛИТЕРАТУРА.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	124

## ВВЕДЕНИЕ

Детальное изучение взаимосвязи между строением, устойчивостью и реакционной способностью комплексных соединений никеля(II) с биолигандами имеет важное значение для развития как координационной, так и бионеорганической химии. В частности, подобные комплексы могут моделировать никельсодержащие ферменты, такие как уреазы и Ni-зависимая изомераза [1, 2, 3], а также участвовать в процессах никелевого карциногенеза [4].

Исследование комплексов никеля(II) с энантиомерными аминокислотами позволяет приблизиться к решению одной из центральных проблем современного естествознания, которая заключается в понимании специфичности и селективности процессов в живой природе. Возможно, эта проблема имеет непосредственное отношение к координационной химии ввиду того, что ионы металлов уже на первых ступенях биохимической эволюции могли контролировать селективность многих процессов путем координации к ним аминокислот, пептидов и углеводов. Изучение энантиоселективных эффектов в реакциях лабильных комплексов металлов с аминокислотами имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Действительно, использование стереоселективных эффектов лежит в основе сравнительно нового метода разделения энантиомеров аминокислот – энантиоселективной лигандообменной хроматографии [5], в которой могут применяться комплексы не только (по преимуществу) меди(II), но и никеля(II) [5, 6, 7].

Для выявления роли природы металла и лигандов в процессах молекулярного распознавания в биологических системах представляется необходимым сравнительное исследование стереоселективных эффектов комплексообразования как в рядах биолигандов, так и в рядах биометаллов. В этом плане полезно сопоставить стереоселективность образования различных аминокислотных комплексов в ряду соседних металлов: никель - медь - цинк. Обзор стереоселективных эффектов для подобных систем с медью(II) был выполнен в предыдущей работе нашей группы [8]. Там же были выявлены и проанализи-

зированы основные факторы, контролирующие стереоселективность образования комплексов меди(II) с аминокислотами и олигопептидами. Однако к настоящему времени накоплено лишь небольшое количество в основном не проверенных данных по энантиоселективности образования комплексов никеля(II) с аминокислотами (см. раздел 1.1), что не позволяет провести корректное сопоставление влияния природы ионов металлов, никеля(II) и меди(II), на стереоселективность их комплексообразования с данными биолигандами. Для ликвидации этого пробела в конечном счете и предпринято настоящее исследование.

В данной работе изучена термодинамика и стереоселективность образования гомо- и гетеролигандных комплексов никеля(II) с аминокислотами методами рН-потенциометрии, математического моделирования и квантовой химии с привлечением методов спектрофотометрии и ЯМ релаксации. В качестве лигандов выбраны потенциально тридентатные аминокислоты, в боковой цепи которых содержатся дополнительные функциональные группы, – карбоксильная (глутаминовая кислота,  $\text{GluH}_2$ ; аспарагиновая кислота,  $\text{AspH}_2$ ), тиоэфирная (MetH), спиртовая (серин, SerH) или имидазольная (гистидин, HisH). Такой выбор обусловлен тем, что только трехточечное взаимодействие двух лигандов с металлоцентром может обеспечить энантиоселективность комплексообразования и замещения лигандов.

Особый интерес представляет исследование гомо- и гетеролигандного комплексообразования с гистидином по нескольким причинам: 1) образование гистидиновых комплексов характеризуется наиболее сложными равновесиями в сравнении с другими аминокислотами; 2) гистидиновый остаток служит наиболее часто встречающимся центром связывания металлов в протеинах; 3) комплексы многих металлов с гистидином представляют также жизненно важный интерес в качестве их транспортных форм в живых организмах. При этом в процессе транспорта могут образоваться гетеролигандные комплексы металлов, включающие гистидин, с одной стороны, и ряд аминокислот, с дру-

гой. В таких комплексах возможно проявление энантиоселективных эффектов, заслуживающих тщательного исследования. В этой связи по аналогии с системами медь(II) – *L/DL*-гистидин, изученными в нашей группе ранее [8], в настоящей работе наиболее подробно исследованы системы никель(II) – *L/DL*-гистидин с привлечением совокупности физико-химических методов - потенциометрии, многоволновой спектрофотометрии и ЯМ релаксации. Для совместной обработки данных всех этих методов потребовалось создать новую компьютерную программу STALABS.

**Цель работы** заключалась в том, чтобы создать новую компьютерную программу для совместной обработки данных нескольких физико-химических методов, определить с ее помощью из этих данных термодинамические параметры равновесий образования, спектральные и релаксационные характеристики ряда гомо- и гетеролигандных комплексов никеля(II) с энантиомерными аминокислотами, квантовохимическими расчетами методом DFT с учетом эффектов среды оптимизировать структуры образующихся *бис*-комплексов, выявить стереоселективные эффекты в параметрах реакций комплексообразования и дать им структурную интерпретацию.

**Научная новизна** работы состоит в том, что впервые:

- Создана компьютерная программа STALABS, позволяющая проводить совместную обработку данных нескольких физико-химических методов, применяемых для исследования комплексообразования, включая рН-метрию, потенциометрию на ион-селективных электродах, многоволновую спектрофотометрию и ЯМ релаксацию.
- Путем моделирования данных рН-метрии, многоволновой спектрофотометрии и ЯМ релаксации по программе STALABS определены составы, константы образования, спектральные и релаксационные характеристики комплексов в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин (HisH) в широких диапазонах рН и концентраций компонентов при 25 °С на фоне 1.0 моль/л KNO<sub>3</sub>.

- Квантово-химическими расчетами методом DFT с учетом эффектов среды оптимизированы геометрии различных изомеров энантиомерно однородных и *мезо*-комплексов состава  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH})^+$  и  $\text{Ni}(\text{His})_2$ .
- Подтверждена значительная стереоселективность образования комплекса  $\text{Ni}(\text{His})_2$  с доминированием *мезо*-формы, обнаружена стереоселективность противоположного знака в образовании комплекса  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH})^+$ , а также стереоселективность образования 7 других комплексов с преобладанием *мезо*-форм. Выявлены стереоселективные эффекты в параметрах электронных спектров поглощения и ЯМ релаксационных характеристиках ряда комплексов, образующихся в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин. Дано структурное объяснение обнаруженных стереоселективных эффектов с учетом результатов квантово-химических расчетов и трансвлияния в комплексах никеля(II).
- По данным квантово-химических расчетов установлена смена знака стереоселективности образования комплексов состава  $\text{Ni}(\text{His})_2$  по мере увеличения числа молекул воды в его окружении.
- Среди исследованных методом pH-метрии бинарных систем никель(II) – *L/DL*-аминокислота ( $\text{GluH}_2$ ,  $\text{AspH}_2$ ,  $\text{MetH}$ ,  $\text{SerH}$ ) по результатам обработки с помощью программы STALABS значимая стереоселективность обнаружена только для серинового комплекса состава  $\text{Ni}(\text{SerH}_1)(\text{Ser})^-$  с преобладанием *мезо*-формы. Выявленная стереоселективность объяснена с учетом результатов квантово-химических расчетов и трансвлияния в комплексах никеля(II).
- По результатам обработки данных pH-метрического титрования с помощью программы STALABS установлены значимые эффекты стереоселективности в образовании ряда гетеролигандных комплексов в системах никель(II) – *L/D*-HisH – *L*-аминокислота ( $\text{GluH}_2$ ,  $\text{AspH}_2$ ,  $\text{MetH}$ ,  $\text{SerH}$ ):  $\text{Ni}(\text{Glu})(\text{HisH})$ ,  $\text{Ni}(\text{Asp})(\text{HisH})$ ,  $\text{Ni}(\text{Asp})(\text{His})^-$ ,  $\text{Ni}(\text{Met})(\text{His})$  и  $\text{Ni}(\text{SerH}_1)(\text{His})^-$ , – с доминированием во всех случаях *мезо*-форм. Дана структурная интерпретация выявленных стереоселективных эффектов с учетом результатов квантово-

химических расчетов, трансвлияния в комплексах никеля(II) и образования внутрикомплексных водородных связей.

**Практическая значимость.** Результаты работы являются вкладом в развитие координационной, физической и бионеорганической химии переходных 3d-металлов, углубляя представления об их комплексообразовании с биолигандами. Разработанная новая программа STALABS, позволяющая проводить совместную обработку данных нескольких физико-химических методов, имеет уникальные возможности и представляет большую практическую ценность для определения параметров термодинамики комплексообразования, лабильности и спектральных характеристик комплексов самых различных металлов с любыми лигандами. Развитый в работе подход к анализу причин стереоселективности на основе сопоставления экспериментально определенных констант образования комплексов с энергиями образования различных их изомеров, полученными в квантово-химических расчетах с учетом эффектов среды, представляет интерес для исследования природы стереоселективности различных комплексов металлов с энантиомерными лигандами. Выявленные в работе факторы, контролирующие стереоселективность образования изученных гомо- и гетеролигандных комплексов никеля(II) с аминокислотами, дают возможность для предсказания и объяснения стереоселективных эффектов в комплексообразовании других металлов с различными лигандами, что приближает решение проблемы зависимости стереоселективности и стереоспецифичности комплексообразования от природы металлов и лигандов.

**На защиту выносятся:**

1. Новая компьютерная программа STALABS для совместной обработки данных нескольких физико-химических методов, включая рН-метрию, потенциометрию на ион-селективных электродах, многоволновую спектрофотометрию и ЯМ релаксацию, и полученные с помощью этой программы результаты.



2. Результаты исследования термодинамики комплексообразования в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин в широких диапазонах pH и концентраций металла и лиганда методами pH-метрии, спектрофотометрии и ЯМ релаксации. Сведения о строении обнаруженных частиц, полученные с учетом термодинамических параметров и данных квантово-химических расчетов. Структурная интерпретация выявленных стереоселективных эффектов в образовании, спектральных и релаксационных характеристиках комплексов с учетом результатов квантово-химических расчетов, образования внутрикомплексных водородных связей, трансвлияния и эффектов гидратации.
3. Результаты исследования термодинамики комплексообразования в системах никель(II) – *L/DL*-аминокислота (GluH<sub>2</sub>, AspH<sub>2</sub>, MetH, SerH) методом pH-метрии. Объяснение стереоселективности образования серинового комплекса никеля(II) с преобладанием *мезо*-формы с учетом результатов квантово-химических расчетов.
4. Результаты исследования термодинамики гетеролигандного комплексообразования в системах никель(II) – *L/D*-HisH – *L*-аминокислота (GluH<sub>2</sub>, AspH<sub>2</sub>, MetH, SerH) методом pH-метрии. Обнаружение стереоселективности образования комплексов Ni(Glu)(HisH), Ni(Asp)(HisH), Ni(Asp)(His)<sup>–</sup>, Ni(Met)(His) и Ni(SerH<sub>1</sub>)(His)<sup>–</sup> с доминированием во всех случаях *мезо*-форм. Структурная интерпретация выявленных стереоселективных эффектов с учетом результатов квантово-химических расчетов, образования внутрикомплексных водородных связей и трансвлияния в комплексах никеля(II).

**Личный вклад автора** заключается в создании новой компьютерной программы STALABS, выполнении квантово-химических расчетов, экспериментальном исследовании методами pH-метрии, многоволновой спектрофотометрии и ЯМ релаксации растворов никеля(II) с аминокислотами, математической обработке экспериментальных данных, обсуждении и обобщении полученных результатов.

**Апробация работы.** Материалы диссертации докладывались и обсуждались на IV, V и VI Всероссийских молодежных научно-инновационных школах «Математика и математическое моделирование» (Саров, 2010, 2011, 2012), X и XI Научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ Казанского (Приволжского) Федерального университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2011, 2012), XXV Международной Чугаевской конференции по координационной химии и II Молодежной конференции-школе «Физико-химические методы в химии координационных соединений» (Суздаль, 2011), Итоговой научной конференции сотрудников Казанского (Приволжского) Федерального университета за 2011 г. (Казань, 2012), 3<sup>rd</sup> International Workshop on Statistical Physics and Mathematics for Complex Systems SPMCS'2012 (Kazan, 2012).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в международных журналах, материалы и тезисы 10 докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях.

**Структура и объем работы.** Работа состоит из введения, главы литературного обзора, двух глав экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 139 наименований и приложения. Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 9 таблиц и 35 рисунков, кроме того, на 71 странице приложения помещены 28 таблиц.

Диссертационная работа выполнена на кафедре неорганической химии и в научно-исследовательской лаборатории координационных соединений отдела неорганической и координационной химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ. Работа является частью исследований по основному научному направлению Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ “Строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений” в рамках темы “Стереоселективные процессы с участием органических, элементоорга-

нических и координационных соединений. Фундаментальные и прикладные аспекты” (рег. № 6.2.06).

Автор считает своим долгом выразить искреннюю благодарность Валерию Григорьевичу Штырлину, Юлии Игоревне Зявкиной, Эдуарду Махматовичу Гилязетдинову, Михаилу Сергеевичу Бухарову, Никите Юрьевичу Серову, Александру Николаевичу Ильину, Анвару Шарафулисламовичу Мухтарову, всем студентам лаборатории и сотрудникам кафедры неорганической химии и НИЛ координационных соединений отдела неорганической и координационной химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ за оказанную помощь и поддержку.

# ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## ГЛАВА 1

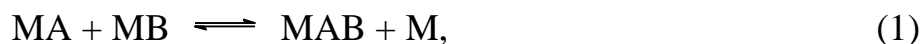
### СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ОБРАЗОВАНИИ КОМПЛЕКСОВ НИКЕЛЯ(II) С АМИНОКИСЛОТАМИ И МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПИСАНИЯ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ

#### 1.1. Энантиоселективность образования бинарных и тройных комплексов никеля(II) с аминокислотами и дипептидами

##### *Способы описания стереоселективных процессов*

Рассмотрим вначале некоторые теоретические вопросы описания равновесий образования гетеролигандных комплексов. Они имеют отношение не только к тройным, но и к бинарным системам с энантиомерными формами лигандов, поскольку в гомолигандной системе *мезо*-комплекс, содержащий лиганды противоположной хиральности, можно рассматривать как гетеролигандный.

Методы описания равновесий гетеролигандного комплексообразования и факторы, определяющие устойчивость гетеролигандных комплексов, проанализированы в обзоре Н. Sigel'а [9], а также в работах [10, 11] и монографиях [5, 12]. В соответствии с представлениями [9-11] для гетеролигандных комплексов состава МАВ (далее заряды опущены) вводятся две константы равновесия,  $\Delta \lg K$  и  $\lg X$ . Константа  $\Delta \lg K$  соответствует равновесию (1),



$$\Delta \lg K = \lg K_{MAB}^{MA} - \lg K_{MB}^M = \lg K_{MAB}^{MB} - \lg K_{MA}^M, \quad (2)$$

а  $\lg X$  отвечает реакции сопропорционирования (3),



$$\lg X = 2 \lg \beta_{MAB} - \lg \beta_{MA_2} - \lg \beta_{MB_2}. \quad (4)$$

Из соотношения (2) следует, что величина  $\Delta \lg K$  служит мерой способности лиганда А(В) связываться с комплексом МВ (МА) относительно его способно-

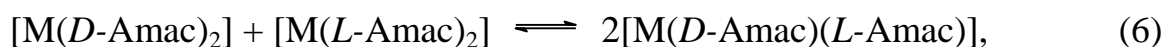
сти присоединяться к акваиону металла (М). Статистически ожидаемое значение константы  $\Delta \lg K$  составляет -0.38 для октаэдрических комплексов и -0.90 для искаженно-октаэдрического окружения  $\text{Cu}^{2+}$ . В то же время, константа  $\lg X$  является мерой устойчивости разнолигандного комплекса МАВ относительно гомолигандных комплексов  $\text{MA}_2$  и  $\text{MB}_2$ . Статистически ожидаемое значение  $\lg X$  составляет 0.6. Превышение  $\Delta \lg K$  и  $\lg X$  над статистически ожидаемыми значениями свидетельствует об экстрастабилизации гетеролигандного комплекса. Отметим, что значение  $\lg X$  в меньшей степени, чем  $\Delta \lg K$  зависит от различия в зарядах лигандов А и В, однако реакция (3) может и не быть действительным путем образования комплекса МАВ, и тогда оценка  $\lg X$  становится невозможной.

При использовании оптически активных лигандов в качестве количественной характеристики стереоселективности гетеролигандного комплексообразования полезно ввести константу  $\Delta \lg \beta$ , которая отвечает разности в константах устойчивости тройных комплексов МАВ с лигандами одинаковой хиральности ( $LL$  или  $DD$ ), с одной стороны, и рацемической смесью лигандов ( $rac$ ), с другой:

$$\Delta \lg \beta = \lg \beta_{LL} - \lg \beta_{rac} = \lg \beta_{DD} - \lg \beta_{rac}. \quad (5)$$

Положительное значение  $\Delta \lg \beta$  свидетельствует о том, что *мезо*-комплекс (с  $D$ - и  $L$ -лигандами) менее устойчив по отношению к соединениям с оптически однородными лигандами (энантиокомплексы). Константы  $\Delta \lg K$ ,  $\lg X$  и  $\Delta \lg \beta$  будут использоваться далее для обсуждения литературных данных о гетеролигандных комплексах с оптически активными аминокислотами.

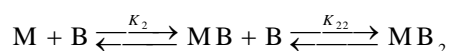
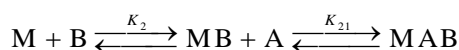
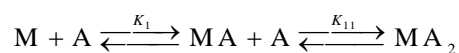
Стереоселективность образования *бис*-комплексов металлов (М) с аминокислотами ( $\text{Ama}^-\text{H}$ ) может быть выражена количественно по отклонению константы равновесия (6) от статистически ожидаемого значения 4 [13]:



иначе, стереоселективность процесса (6) дается соотношением (7):

$$\Delta \lg \beta = \lg \beta_{[\text{M}(\text{L-Ama})_2]} - \lg \beta_{[\text{M}(\text{D-Ama})(\text{L-Ama})]} + 0.30. \quad (7)$$

Ниже приведено более подробное описание равновесий в тройных системах, данное в работах [14, 15]. Общая схема возможных равновесий для взаимодействия двух различных лигандов А и В с центральным ионом М выглядит следующим образом:



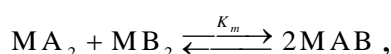
Шесть концентрационных констант устойчивости определяются по стандартной схеме:

$$K_1 = [MA]/[M][A], \quad K_2 = [MB]/[M][B],$$

$$K_{11} = [MA_2]/[MA][A], \quad K_{22} = [MB_2]/[MB][B],$$

$$K_{12} = [MAB]/[MA][B], \quad K_{21} = [MAB]/[MB][A].$$

Из цикла образования МАВ имеем  $K_1 K_{12} = K_2 K_{21}$ . Устойчивость гетеролигандного (смешанного) комплекса к диспропорционированию определяется константой равновесия ( $K_m$ ):



$$K_m = [MAB]^2/[MA_2][MB_2] = K_{12}K_{21}/K_{11}K_{22}$$

( $\lg K_m = \lg X$ , ср. соотношение (4)). Сначала учтем только статистический фактор, пренебрегая электронными и стерическими эффектами. В отличие от гетеролигандного комплекса, бис-комплекс с одинаковыми лигандами диссоциирует с образованием монолигандного комплекса двумя разными способами, поэтому  $K_{21} = 2K_{11}$  и  $K_{12} = 2K_{22}$ . Поэтому статистически  $K_m = 4$  и  $[MAB] = 2([MA_2][MB_2])^{1/2}$ . Это заключение применимо как к мольным долям, так и общим концентрациям всех форм А и В.

Если А и В – энантиомеры, то  $K_1 = K_2$ ,  $K_{11} = K_{22}$ ,  $K_{12} = K_{21}$ . Учет этих выражений приводит к тому, что  $K_m^{1/2} = K_{21}/K_{11}$ . Чтобы определить стереоселективность образования гетеролигандного комплекса по отношению к гомоли-

гандному, вводятся два набора констант устойчивости: для иона металла с оптически однородной формой лиганда и для иона металла с рацемической формой лиганда. В общем случае ступенчатые константы устойчивости *моно-* и *бис-*комплексов определяются экспериментальным следующим образом:

$$J_1 = ([MA] + [MB])/[M]([A] + [B]), \quad (8)$$

$$J_2 = ([MA_2] + [MB_2] + [MAB])/([MA] + [MB])([A] + [B]). \quad (8')$$

Если в растворе присутствует одна энантиомерная форма, например А, то  $J_1 = K_1$  и  $J_2 = K_{11}$ . При мольной доле каждого изомера, равной 0.5,  $[A] = [B]$ ,  $[MA] = [MB]$ , а  $[MA_2] = [MB_2]$ . При этих условиях получается  $J_1 = K_1 = K_2$  и

$$2J_2 = K_{11} + K_{21}/2. \quad (9)$$

Отношение мольной доли гетеролигандного комплекса к мольной доле двух гомолигандных форм вычисляется как  $R = \alpha/(1 - \alpha) = [MAB]/([MA_2] + [MB_2])$ . При одинаковом количестве каждого оптического изомера  $K_m^{1/2} = 2R$ . Таким образом, с учетом вышеприведенного соотношения  $K_m^{1/2} = K_{21}/K_{11}$  и уравнения (9) получаем

$$2J_2/K_{11} = 1 + R = 1/(1 - \alpha). \quad (10)$$

Соотношения (9) и (10) будут использоваться нами в дальнейшем для оценки логарифма константы устойчивости  $\{\lg \beta_{DL} = \lg \beta_{[M(D-Amac)(L-Amac)]} = \lg(K_2 K_{21})\}$  и доли накопления ( $\alpha$ ) *мезо-*формы из экспериментальных значений  $K_{11}$  и  $J_2$ .

### ***Комплексы с аминокислотами и их замещенными***

Рассмотрим литературные сведения о стереоселективных эффектах в образовании гомо- и гетеролигандных комплексов никеля(II) с аминокислотами и их замещенными (табл. 1). Некоторая информация такого рода была приведена в обзорах [16, 17, 18]. Стереоселективность не была обнаружена для комплексов простых бидентатных аминокислот с ионами переходных металлов. В частности, не было найдено стереоселективности в системах никель(II)/цинк(II) –  $\alpha$ -аланин (AlaH)/ $\alpha$ -фенилаланин (PheH) [19]. Очевидно, что в отсутствие стерических эффектов или *d*- $\pi$ -взаимодействия металл-лиганд

образование комплексов бидентатных аминокислот с бивалентными  $3d$ -металлами должно быть нестереоселективным. Однако стереоселективность может обнаруживаться в случае тридентатных аминокислот, особенно когда их третий донорный атом является «мягким» по характеру [20], таким как атом серы метионина (MetH) [21] или имидазольный атом азота гистидина (HisH) [22].

По мнению авторов работы [23] стереоселективность в комплексообразовании никеля(II) с глутамином (GlnH), аспарагином (AsnH), глутаминовой (GluH<sub>2</sub>) и аспарагиновой (AspH<sub>2</sub>) кислотами незначительна, хотя из табл. 1 очевидно, что найденные ими отличия в значениях  $\lg\beta_{LL}$  и  $\lg\beta_{rac}$  для Asp<sup>2-</sup> и Glu<sup>2-</sup> достаточно велики и свидетельствуют о доминировании *бис*-комплексов с оптически однородными лигандами этого типа (в обоих случаях  $\alpha_{DL} = 0.34$ ). При титровании до pH 9.5 в указанных системах присутствие комплексов состава 1:3 в значительных концентрациях не наблюдается. Измерения при более высоких значениях pH в работе [23] не проводились из-за возможного образования нерастворимых гидроксо-комплексов. Повышенная устойчивость *бис*-аспарататного комплекса никеля(II) по отношению к глицинатному свидетельствует о том, что  $\beta$ -карбоксильная группа Asp<sup>2-</sup> дает свой вклад в устойчивость комплекса. Кислотность  $\beta$ -карбоксильной группы аспарагиновой кислоты и  $\gamma$ -карбоксильной группы глутаминовой кислоты настолько велика, что при значениях pH, с которых начинается комплексообразование, эти группы были почти полностью диссоциированы. По мнению авторов [23] по этой причине протонированные комплексы никеля(II) с аспарагиновой и глутаминовой кислотами не были зафиксированы. Отметим, что ранее [24] также не было обнаружено заметной стереоселективности в образовании *бис*-комплексов никеля(II) и меди(II) с аспарагином. Добавим, что в работе [25] калориметрическим методом не было обнаружено заметной стереоселективности образования *бис*-комплексов меди(II) с глутаминовой и аспарагиновой кислотами и никеля(II) с глутаминовой кислотой. Однако при этом точность



определения энтальпийных параметров оказалась достаточно низкой, и можно предположить, что при увеличении точности эксперимента стереоселективность удастся обнаружить, по крайней мере, в системах никель(II) – *L/DL*-аспарагиновая кислота.

Заметная стереоселективность обнаружена в образовании комплексов никеля(II) с пеницилламином (PenamH<sub>2</sub>) [26]. Комплекс никеля(II) с *L*-пеницилламином состава Ni(Penam)<sub>2</sub><sup>2-</sup> оказался более устойчивым, чем с *DL*-формой (энергия Гиббса образования этих комплексов отличается на 0.5 ккал/моль, см. табл. 1). Стереоселективность в образовании комплексов никеля(II) с цистеинат-анионом (Cys<sup>2-</sup>) не обнаружена (табл. 1). Однако кривые потенциометрического титрования систем никель(II) – *L*-цистеин и никель(II) – *DL*-цистеин при концентрации металла 0.001 М не различаются, но при повышении концентрации никеля(II) до 0.007 М предпочтительной становится *мезо*-форма комплекса. Авторы [26] объясняют это тем, что при повышении концентрации металла стереоселективно образуются полиядерные комплексы, которые могут вносить свой вклад в кажущуюся константу образования. Образование полиядерных комплексов в этой системе подтверждено в работе [27]. Авторы [28] по данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии сделали заключение о том, что комплекс Ni(Cys)<sub>2</sub><sup>2-</sup> имеет квадратно-плоскостное строение с координацией атомов серы и азота двух лигандов к металлу. Утверждается [29], что карбоксильные группы также координируются к иону металла над и под плоскостью кольца из атомов серы и азота. Такая модель требует, чтобы атомы серы и азота двух лигандов занимали *цис*-положения друг к другу в комплексе с энантиомерно однородными лигандами и *транс*-положения в комплексе (центросимметричном) с энантиомерно разнородными лигандами. Поэтому (отрицательный) трансэффект должен вызывать стереоселективность. Действительно, комплекс с энантиомерно однородными лигандами Ni(Penam)<sub>2</sub><sup>2-</sup> оказывается более устойчивым по сравнению с изомерным гетеролигандным комплексом, свидетельствуя, что *цис*-расположение атомов серы двух лигандов в

комплексе более предпочтительно. Добавим, что с цинком(II) ситуация несколько иная: *мезо*-форма  $\text{Zn}(\text{Penam})_2^{2-}$  оказывается предпочтительнее, в то время как стереоселективность в образовании комплекса  $\text{Zn}(\text{Cys})_2^{2-}$  не наблюдается [26]. В этой связи отметим, что причины констатированного в работе [26] отсутствия стереоселективности образования комплексов  $\text{Ni}(\text{Cys})_2^{2-}$  и  $\text{Zn}(\text{Cys})_2^{2-}$  остаются неясными.

Небольшой, но значимый стереоселективный эффект обнаружен для *бис*-(метионинато)никеля(II) независимо потенциометрическим и калориметрическим методами [21]. Комплекс  $\text{Ni}(\text{L-Met})(\text{D-Met})$  имеет большую константу образования (табл. 1) и численно более высокую (на 1 ккал/моль) теплоту образования, чем  $\text{Ni}(\text{L-Met})_2$ . Энтропийный вклад в стереоселективный эффект практически отсутствует. Значения констант образования *трис*-(метионинато)никеля(II) были определены с низкой точностью (табл. 1) и не были предметом количественной интерпретации. Следует подчеркнуть, что методом рентгеновской дифракции было показано отсутствие координации атомов серы в кристаллах *бис*-(метионинато)меди(II) [30]. Это обстоятельство настораживает и может служить указанием на то, что результаты работы [21] требуют серьезной проверки.

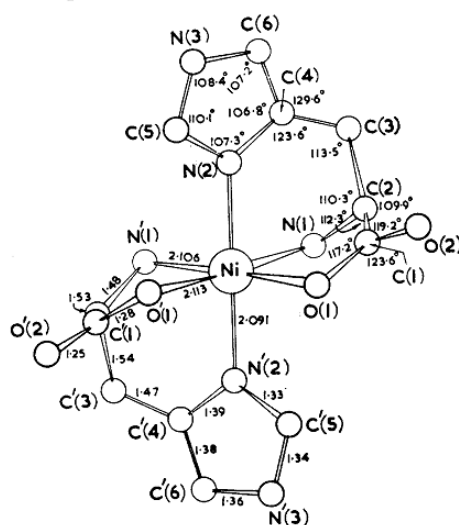
Наиболее богатая информация получена о комплексообразовании никеля(II) с гистидином. Ранее был установлен знаменательный факт: комплекс никеля(II) с гистидином состава 1:1 на 40% эффективнее катализирует гидролиз метилового эфира гистидина противоположной конфигурации [31]. Очевидно, что кинетическая стереоселективность может соотноситься и со стереоселективностью образования *бис*-гистидината никеля(II). Отметим, что такая кинетическая стереоселективность не наблюдалась в соответствующей системе с медью(II) [32]. В работе [14] приведены данные по стереоселективности комплексообразования кобальта(II), никеля(II) и цинка(II) с гистидином при соотношении металл/лиганд 1:2. Во всех трех случаях константы устойчивости комплексов с *DL*-формой выше, чем с энантимерно однородными

лигандами, что по мнению авторов свидетельствует о предпочтительности *транс*-расположения одинаковых групп. Важная роль объемного имидазольного заместителя гистидина в комплексообразовании подтверждается и отсутствием стереоселективности в системах никель(II) – *L/DL*-2,3-диаминопропионовая кислота [14].

Результаты нескольких работ [15, 22, 25, 33, 34] показывают, что *мезо*-формы  $M(L\text{-His})(D\text{-His})$  для цинка(II) и никеля(II) оказываются более устойчивыми по отношению к их оптически активным аналогам, хотя расхождения в значениях констант образования этих комплексов, полученных разными авторами, оказались весьма существенными (табл. 1). В то же время стереоселективность образования *бис*-гистидината меди(II) была определена только калориметрически [22, 25], потенциометрически ее обнаружить не удалось. Отсюда Pettit и Swash [22] сделали вывод о значимости энтропийного фактора в стереоселективности образования *бис*-гистидината меди(II). Для монопротонированных комплексов никеля(II) с гистидином *мезо*-форма оказывается более устойчивой (табл. 1). Для подобного протонированного комплекса цинка(II) *мезо*-форма, напротив, оказывается менее выгодной [22]. В случае меди(II) также предпочтительно образование оптически активной формы комплекса  $\text{Cu}(L\text{-HisH})(L\text{-His})^+$  [22]. Калориметрические исследования привели авторов [22] к ряду важных заключений. Для *бис*-гистидината никеля(II) стереоселективность определяется только энтальпийным фактором, разница значений энтропии образования оптически активных и *мезо*-форм комплекса находится в пределах ошибки измерения, следовательно, стереоселективность отражает разницу в энергиях и длинах связей в стереоизомерных комплексах. Отсутствие энтропийного вклада объясняется тем, что, как и у аквакомплекса никеля(II), форма *бис*-гистидината никеля(II) октаэдрическая. В случае цинка(II) изменение энтропии благоприятно для образования оптически активной формы *бис*-гистидината, а изменение энтальпии благоприятно для образования *мезо*-формы и перекрывает энтропийный эффект. В комплексах ме-

ди(II) эти две величины имеют приблизительно одинаковое значение и противоположный знак, поэтому в константах образования стереоселективность не проявляется. Как отмечается в работе [34], противоположная стереоселективность образования гистидинатных комплексов с рассмотренными металлами может быть объяснена тем, что имидазольные атомы азота стремятся занять *цис*-положения в экваториальной плоскости меди(II), в то время как в комплексах никеля(II) и цинка(II) *транс*-положения являются более предпочтительными. Однако такие предположения не были подтверждены какими-либо структурными данными. В этой связи полезно рассмотреть результаты рентгеноструктурного исследования кристаллов гистидинатных комплексов никеля(II), меди(II) и цинка(II).

В работах [35, 36] приведены данные рентгеноструктурного анализа кристалла *бис*-(гистидинато)никеля(II), выделенного из раствора с рацемической формой лиганда. Интересно, что в элементарной ячейке кристалла присутствуют в равных количествах молекулы  $\text{Ni}(\text{L-His})_2$  и  $\text{Ni}(\text{D-His})_2$ , связанные между собой плоскостью скользящего отражения. Амино- и карбоксилатные группы располагаются в *цис*-положениях по отношению к идентичным группам, а имидазольные атомы азота – в *транс*-положениях (рис. 1). Длины связи  $\text{Ni-N}(\text{амин})$ ,  $\text{Ni-N}(\text{имидазол})$  и  $\text{Ni-O}$  составляют 2.106, 2.091 и 2.113 Å соответственно.



**Рис. 1.** Молекулярная структура комплекса  $\text{Ni}(\text{L-His})_2$  [35, 36].

При *транс*-расположении имидазольных групп в *мезо*-комплексе никеля(II), Ni(*L*-His)(*D*-His), все группы должны занимать *транс*-позиции, однако, насколько нам известно, выделить такой комплекс из раствора до сих пор не удалось.

Сравнительно недавно методом РСА были охарактеризованы кристаллы *бис*-(*L*-гистидинато)меди(II), [Cu(*L*-His)<sub>2</sub>] $\cdot$ 1.5H<sub>2</sub>O, выделенные из водно-диметилформамидного раствора [37]. Установлено, что один из лигандов координирован здесь тридентатно с карбоксигруппой в аксиальном положении, а второй связан бидентатно через карбоксильную и аминогруппу, при этом последняя расположена в *цис*-положении к аминогруппе первого лиганда. Отметим, что одно аксиальное положение меди(II) остается незанятым, а бидентатно связанный лиганд обнаруживает структурное разупорядочение.

По данным РСА в кристалле *бис*-(*L*-гистидинато)цинка(II) центральный ион находится в искаженном тетраэдрическом окружении из 4-х атомов азота (длины связи Zn-N равны 2.04 Å), а карбоксилатные атомы кислорода располагаются довольно далеко ( $d_{\text{Zn-O}} = 2.8\text{--}2.9$  Å) [38, 39]. Отметим, что при получении кристаллов *бис*-гистидинатов никеля(II) и цинка(II) использовались растворы с рацемическим гистидином, но в результате осаждались кристаллы комплексов *DD*- и *LL*-форм, а не *DL*-формы (этот факт не связан непосредственно со стереоселективностью образования комплексов).

Отметим, что рассмотренные результаты для монокристаллов отнюдь не исключают присутствия в растворах разнообразных изомеров гистидинатных комплексов данных металлов. В целом вопрос о структуре комплексов металлов с гистидином в растворах остается открытым, и для его решения требуется привлечение новых методов исследования, включая квантово-химические расчеты высокого уровня, что и будет предпринято в настоящей работе.

Стереоселективность образования комплексов с замещенными гистидинами часто больше, чем с самим гистидином. Результаты исследования комплексообразования в растворах никеля(II) и цинка(II) с N <sup>$\alpha$</sup> -метилгистидином

(MeHis),  $N^{\alpha},N^{\alpha}$ -диметилгистидином (DmHis) и  $N^{\alpha}$ -бензилгистидином (BzHis) следуют той же тенденции, что и в случае гистидина, т.е. предпочтительным является образование *мезо*-комплекса [40] (табл. 1). Авторы делают вывод о зависимости стереоселективного эффекта от радиуса иона металла при сравнении данных для металлов первой и второй переходных серий и от степени замещения и размера заместителя при  $\alpha$ -N донорном атоме гистидина. При добавлении каждого следующего метильного заместителя стереоселективный эффект усиливается на 0.57 ккал/моль для никелевых комплексов. В согласии с утверждением авторов [40] в системе ион-металла – тридентатный лиганд возможны пять геометрических изомеров: три геометрических изомера симметрии  $C_2$  для комплекса с энантиомерно однородными лигандами и два изомера для комплекса с энантиомерно разнородными лигандами – один с симметрией  $C_i$  («все *транс*»), другой с симметрией  $C_1$  («все *цис*»). Предполагается, что более устойчивыми являются изомеры, в которых имидазольные группы находятся в *транс*-положении друг к другу, т. е. наиболее устойчивы формы  $C_2$  (*транс*-имидазольная) для энантиомерно однородного комплекса и  $C_i$  для энантиомерно разнородного комплекса. Однако последнее утверждение требует тщательной проверки, попытка которого будет предпринята в настоящей работе.

Для гетеролигандных комплексов никеля(II) с *L/D*-гистидином и  $N^3$ -бензил-*L*-гистидином (BzHisH) или  $N^{\alpha}N^3$ -дибензил-*L*-гистидином (DbzHisH) наблюдается заметный стереоселективный эффект при предпочтительном накоплении форм с лигандами противоположной конфигурации [41] (табл. 1). Этот факт коррелирует с предпочтительным образованием *мезо*-формы  $Ni(His)_2$  (см. выше), свидетельствуя об общих, хотя и не до конца выясненных, причинах стереоселективности в этих случаях. Более выраженная стереоселективность для комплексов с DbzHisH ( $\Delta lg\beta = -0.75$ ) относительно BzHisH ( $\Delta lg\beta = -0.463$ ) указывает на важность стерического фактора.

Исследование стереоселективности комплексообразования никеля(II) с оптически активными лигандами,  $\beta$ -(2-пиридил)- $\alpha$ -аланином (PyalaH) и  $\beta$ -(6-метил-2-пиридил)- $\alpha$ -аланином (MePyalaH), являющимися аналогами гистидина и фенилаланина, выявило ту же тенденцию, что и для гистидиновых комплексов никеля(II): *мезо*-формы оказываются более предпочтительными (табл. 1) [42]. При этом стереоселективность оказывается выше для комплексов с PyalaH относительно MePyalaH. Вероятно, и в этом случае причины стереоселективности имеют ту же структурную природу, что и для гистидиновых комплексов.

В работе [43] приведены данные по комплексообразованию никеля(II) с *L/DL*-формами серина (SerH) и треонина (ThrH). Заметная стереоселективность в этих системах обнаружена не была (табл. 1), хотя есть предположения, что серин и треонин могут выступать как тридентатные лиганды, образуя сильную водородную связь с аксиальной молекулой воды.

Вопрос об участии гидроксигрупп лигандов в координации к ионам переходных металлов привлекает большое внимание исследователей. Такая координация не подтверждается данными о кристаллических структурах [44, 45], но некоторые термодинамические исследования показывают заметное относительное повышение устойчивости гидроксиаминокислотных комплексов по сравнению с алкилзамещенными производными глицина [46, 47]. Это было объяснено слабой связью металл - неионизированная гидроксигруппа [46], что отчасти подтверждается параметрами ЭПР для комплексов меди(II) состава 1:1 [48] и спектрами кругового дихроизма (КД) для соответствующих комплексов никеля(II) [49]. Тем не менее, некоторые спектроскопические исследования указывают на то, что в нейтральном растворе серин и треонин связываются по типу глицина, а гидроксигруппа координируется только после ионизации в щелочной среде [50, 51]. После ионизации этой группы следует ожидать заметной стереоселективности, поскольку лиганд может стать тридентатным. Однако эта проблема оставалась до сих пор нерешенной.

В работе [52] приведены результаты исследования комплексов никеля(II) и цинка(II) с тирозином и триптофаном. При этом стереоселективность не была обнаружена (табл. 1). Известно, что ионы  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  могут образовывать комплексы состава 1:3 с  $\alpha$ -аминокислотами, например, с глицином [53, 54] (см. табл. 1). Причиной отсутствия таких комплексов с тирозином и триптофаном может быть стерический барьер для координации аминокислот с такими сравнительно большими заместителями в боковой цепи, либо нерастворимость и ранний гидролиз комплексов. Отмечено также [52], что гидроксильная группа тирозина и индольный атом азота триптофана не участвуют в комплексообразовании. Вопрос о возможности  $d$ - $\pi$ -взаимодействия в этих комплексах не обсуждался.

### *Комплексы с дипептидами*

Сведения о константах устойчивости бинарных комплексов никеля(II) с некоторыми дипептидами немногочисленны и приведены в табл. 2 (см. [55, 56], [57]).

Установлено, что дипептиды с одним оптически активным центром, такие как глицил-*L*-аланин, не обладают стереоселективностью в отношении констант кислотной диссоциации или констант образования комплексов с переходными металлами. Дипептид, синтезированный из оптически чистых аминокислот, может быть одним из четырех изомеров, разделенных на две пары: *L,L*- и *D,D*-изомеры – оптически активные или «чистые» изомеры, *L,D*- или *D,L*-изомеры – *мезо*- или «смешанные» изомеры. Члены каждой пары энантиомерны, а изомеры из разных пар диастереомерны между собой.

Авторы [58, 59, 60] нашли, что значения констант образования комплексов для *L,L*-диастереомеров дипептидов LeuPheH и LeuAlaH с Ni(II) и Zn(II) больше, чем для их *L,D*-изомеров. Однако сообщалось, что комплексы никеля(II) с *L,D*-диастереомерными лигандами LeuTyrH и AlaAlaH имеют большие значения констант устойчивости, чем их *L,L*-производные [61].



Данные, полученные в группе Angelici [62], демонстрируют стереоселективность в константах протонирования некоторых природных дипептидов (LH). Авторы сделали вывод, что для всех дипептидов справедливо утверждение: значение константы диссоциации  $pK_a$  для  $\text{COOH}$  группы смешанных дипептидов ( $L,D$ - или  $D,L$ -) меньше, чем ее значение для «чистых» дипептидов ( $L,L$ - или  $D,D$ -), а  $pK_a$  аминогруппы больше для *мезо*-форм дипептидов, чем для «чистых» форм. Этот факт можно объяснить при рассмотрении вращения вокруг связи алкильный атом углерода - пептидный атом азота. Чем ближе располагаются  $\text{COO}^-$  и  $\text{NH}_3^+$  группы в цвиттерионе, что имеет место в *мезо*-формах дипептидов, тем менее выгодно протонирование  $\text{COO}^-$ -группы и тем менее выгодно депротонирование  $\text{NH}_3^+$ -группы. Разница в значениях  $pK_a$  между диастереомерами увеличивается в ряду дипептидов  $\text{AlaAlaH} < \text{AlaPheH} < \text{LeuLeuH} < \text{LeuTyrH}$ . Этот факт объясняется увеличением стерических препятствий для вращения.

Сравнение констант кислотной диссоциации дипептидов  $\text{AlaAlaH}$ ,  $\text{LysAlaH}$ ,  $\text{LysLysH}$ ,  $\text{TyrLeuH}$  в работе [55] приводит к таким же заключениям, что и в работе [62]. Найдена стереоселективность образования комплексов никеля(II) и цинка(II) с  $\text{TyrLeuH}$  [55]. Константы образования и константы протонной диссоциации оказались выше для  $L,D$ -формы. Это объясняется тем, что в случае  $L,L$ -формы боковые заместители в дипептиде находятся с одной стороны от экваториальной плоскости координационной сферы и создают стерические препятствия друг другу, в то время как в  $L,D$ -форме они расположены с разных сторон.

Несмотря на то, что упомянутые выше факторы, контролирующие стереоселективность, кажутся простыми, в целом проблема стереоселективности комплексообразования переходных металлов с дипептидами остается малоизученной. Вопрос о стереоселективности образования гетеролигандных комплексов  $3d$ -металлов с дипептидами и аминокислотами совершенно не изучен и, будем надеяться, составит предмет дальнейших детальных исследований.

**Таблица 1.** Константы устойчивости гомо- и гетеролигандных бис-комплексов никеля(II) с аминокислотами, их замещенными и доли накопления мезо-форм,  $\alpha_{DL}$  (заряды опущены)

L	L'	I	t, °C	Фон. эл-ит	$\lg\beta$ ( $\lg\beta_{\text{рас}}$ )	$\Delta\lg\beta$	$\lg\beta_{DL}^*$	$\alpha_{DL}$	Лит.
Gly	Gly	0.1	25	NaClO <sub>4</sub>	10.64				[53]
Gly	Gly	1.0	25	KNO <sub>3</sub>	10.62(5)				[54]
Gly	Gly	1.0	25	KNO <sub>3</sub>	13.99(5)**				
L-Asp	L-Asp	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	12.46(1)	0.12			[23]
DL-Asp	DL-Asp				12.34(1)		12.47	0.34	
L-Glu	L-Glu				9.82(1)	0.12			
DL-Glu	DL-Glu				9.70(1)		9.83	0.34	
L-Asn	L-Asn				10.20(1)	-0.03			
DL-Asn	DL-Asn				10.23(1)		10.26	0.53	
L-Gln	L-Gln				9.38(1)	-0.07			
DL-Gln	DL-Gln				9.45(1)		9.51	0.57	
L-Cys	L-Cys	0.1	25	KCl	20.066(1)	0.001			[26]
DL-Cys	DL-Cys				20.065(1)		20.365	0.50	
L-Penam	L-Penam				23.017(1)	0.169			
DL-Penam	DL-Penam				22.848(1)		22.869	0.26	
L-Met	L-Met	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	9.894(2)	-0.096			[21]
DL-Met	DL-Met				9.990(3)		10.370	0.60	
L-Met	L-Met	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	11.6(2)**	-0.3			
DL-Met	DL-Met				11.9(2)**		-	-	
L-His	L-His	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	15.497(3)	-0.206			[33]
DL-His	DL-His				15.703(3)		16.143	0.69	
L-His	L-His	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	15.58(3)	-0.26			[15]
DL-His	DL-His				15.84(3)		16.30	0.73	
L-His	L-His	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	15.46	-0.301			[22]
DL-His	DL-His				15.76		16.24	0.75	
L-His	L-His				20.49(4)***	-0.28			
DL-His	DL-His				20.77(4)***		21.24	0.74	

**Таблица 1** (продолжение)

L	L'	I	t, °C	Фон. эл-ит	lgβ (lgβ <sub>rac</sub> )	Δlgβ	lgβ <sub>DL</sub> <sup>*</sup>	α <sub>DL</sub>	Лит.
L-His	L-BzHis	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	16.060(8)	-0.463			[41]
D-His	L-BzHis				16.523(3)				
L-His	L-DbzHis				15.36(1)	-0.75			
D-His	L-DbzHis				16.106(7)				
L-MeHis	L-MeHis	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	15.049(2)	-0.510			[40]
DL-MeHis	DL-MeHis				15.559(2)		16.088	0.85	
L-DmHis	L-DmHis				12.138(1)	-0.905			
DL-DmHis	DL-DmHis				13.043(1)		13.617	0.94	
L-BzHis	L-BzHis				14.465(1)	-0.349			
DL-BzHis	DL-BzHis				14.814(1)		15.306	0.78	
L-Pyala	L-Pyala	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	12.96(1)	-0.43			[42]
DL-Pyala	DL-Pyala				13.39(2)		13.90	0.81	
D-Mepyala	D-Mepyala				9.07(1)	-0.18			
DL-Mepyala	DL-Mepyala				9.25(1)		9.68	0.67	
L-Ser	L-Ser	0.1	25	KNO <sub>3</sub>	9.743(4)	-0.012			[43]
DL-Ser	DL-Ser				9.755(5)		10.068	0.51	
L-Thr	L-Thr				10.040(9)	0.02			
DL-Thr	DL-Thr				10.02(1)		10.300	0.48	
L-Tyr	L-Tyr	0.37	20	NaNO <sub>3</sub>	8.58(4)	-0.04			[52]
DL-Tyr	DL-Tyr				8.62(4)		8.96	0.54	
L-Trp	L-Trp				10.92(4)	-0.04			
DL-Trp	DL-Trp				10.96(4)		11.30	0.54	

$$^* \beta_{pqrs} = [M_p L_q D_r H_s] / [M]^p [L]^q [D]^r [H]^s$$

$$^{**} \lg \beta(\text{NiL}_3^-)$$

$$^{***} \beta_{1111} = [MLL'H] / [M][L][L'][H]$$

**Таблица 2.** Константы устойчивости гомолигандных комплексов никеля(II) с дипептидами ( $\beta_{pqr} = [M_p L_q H_r] / [M]^p [L]^q [H]^r$ , заряды опущены) [56].

Дипептид	<i>I</i>	<i>t</i> , °C	Фон. эл-ит	$\log\beta_{110}$	$\Delta\log\beta_{110}$	$\log K_{110}^{11-1}$	$\Delta\log K_{110}^{11-1}$
<i>L,L</i> -LeuTyr	0.15	25	KNO <sub>3</sub>	3.23	-0.50	8.06	-0.83
<i>D,L</i> -LeuTyr				3.73		8.89	
<i>L,L</i> -AlaAla	0.01	25	KNO <sub>3</sub>	4.14	0.24	8.67	-0.39
<i>L,D</i> -AlaAla				3.90		9.06	
<i>L,L</i> -ValPhe				3.19	-0.05	8.50	-0.80
<i>L,D</i> -ValPhe				3.24		9.30	
<i>L,L</i> -PheVal				2.77	-0.31	8.65	-0.63
<i>L,D</i> -PheVal				3.08		9.28	
<i>L,L</i> -LeuAla				3.36	0.02	8.92	-0.28
<i>L,D</i> -LeuAla				3.34		9.20	
<i>L,L</i> -MetVal				3.21	-0.02	8.88	-0.27
<i>L,D</i> -MetVal				3.23		9.15	
<i>L,L</i> -MetPhe				3.13	-0.38	8.08	-0.50
<i>L,D</i> -MetPhe				3.51		8.58	
<i>L,L</i> -ProAla				4.41	-0.03	8.33	-0.01
<i>L,D</i> -ProAla				4.44		8.34	
<i>L,L</i> -ProPhe				4.25	0.02	7.76	-0.77
<i>L,D</i> -ProPhe				4.05		8.53	
<i>L,L</i> -TyrLeu				3.14	-0.39	8.73	-0.42
<i>L,D</i> -TyrLeu				3.53		9.15	

Как следует из приведенного раздела Литературного обзора, в образовании ряда комплексов никеля(II) с аминокислотами и дипептидами обнаруживаются значительные стереоселективные эффекты. Однако термодинамические данные о комплексообразовании, полученные разными авторами, зачастую противоречивы. Многие сведения получены только в какой-либо одной научной группе и не проверялись другими исследователями. Точность и достоверность значений констант равновесий, найденных в ранних работах, часто недостаточна для обнаружения таких тонких эффектов, как стереоселективность. Большинство результатов в данной области получены только методом рН-метрии, который имеет существенные ограничения по диапазонам рН и отношениям концентраций металл/лиганд. В этой связи желательно было бы привлечь для решения задач стереоселективности другие современные методы исследования. Отметим, что квантово-химические методы для решения проблем стереоселективности до сих пор практически не использовались.

Вопрос о влиянии ионной силы, природы и концентрации солевого фона на энантиоселективные эффекты в комплексообразовании не поднимался. Сведения о стереоселективных эффектах в случае аминокислот ограничиваются почти исключительно *бис*-комплексами и не затрагивают *трис*-комплексов. Стереоселективность комплексообразования с аминокислотами, содержащими спиртовые группы (серин, треонин), в щелочных средах остается практически неизученной. Энантиоселективность в образовании гетеролигандных комплексов никеля(II) с аминокислотами до сих пор практически не исследовалась.

Наиболее существенно, что причины обнаруженных стереоселективных эффектов еще не до конца выяснены. В этой ситуации ключевая проблема зависимости стереоселективности комплексообразования от природы металлов и лигандов остается далекой от решения и требует дальнейшей детальной разработки.

В настоящем исследовании будут предприняты попытки устранить некоторые отмеченные недостатки предыдущих работ и установить факторы, контролирующие стереоселективность комплексообразования в растворах никеля(II) с природными аминокислотами. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в данном направлении выявят важную и, возможно, определяющую роль стереоселективных эффектов в процессах молекулярного распознавания в биологических системах.

Для успешного развития данной области представляется необходимой разработка более совершенных программ и математических методов обработки экспериментальных данных, особенно, совместной обработки результатов сразу нескольких методов исследования сложных систем, что является предметом рассмотрения в следующем разделе.

## **1.2. Математические методы моделирования равновесий в растворах комплексных соединений**

Определение термодинамических, кинетических параметров равновесий и спектральных характеристик комплексных соединений в сложных системах составляет крупную проблему координационной и физической химии, которую невозможно решить без компьютерного моделирования.

Вот уже более полувека публикуются программы для расчетов химических равновесий. Развитие математических методов в этом направлении освещено в литературе [63, 64, 65, 66, 67, 68]. Программы для моделирования равновесий могут использоваться в различных целях и позволяют обрабатывать данные обычно одного или двух методов [67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77]. Среди них есть программы с графическим интерфейсом, а есть такие, которые ориентированы под систему запуска задач. Есть примеры программ, написанных для среды разработки MATLAB [78, 79] и офисного пакета Microsoft Excel [80]. Некоторые программы имеют открытый исходный код [65, 78, 81, 82, 83]. Тенденция такова, что программы становятся всё более универсаль-

ными, а также более удобными для использования. Современные программы для персональных компьютеров имеют удобный графический интерфейс, не требуют квалифицированного оператора, имеют широкий набор функциональных возможностей расчета и визуализации, а также позволяют обрабатывать данные нескольких физико-химических методов [84, 85, 86].

У каждой программы имеются свои характерные особенности, свои функциональные преимущества по отношению к другим программам. Например, программа OPIUM [87] позволяет достичь сходимости с любых начальных значений констант, а также может использовать в качестве параметров любые переменные в системе вплоть до матрицы стехиометрии и поэтому используется для выбора оптимальной модели равновесия путем подбора. Из-за сильной дифференциации физико-химических методов исследования равновесий стандартные схемы расчета и универсальные уравнения, такие как в программе SIRKO [84], или калибровочные функции, такие как в программе OPIUM [87], не всегда подходят. Например, в методе ЯМ релаксации ядер растворителя физико-химические параметры частиц зависят от нескольких форм лиганда. В этом случае применяется более сложная схема расчета [88].

Ниже будут рассмотрены основные методы и подходы к расчетам химических равновесий в сложных системах.

### *Расчет равновесного состава*

Для определения равновесных концентраций всех присутствующих частиц из всех участвующих в реакциях химических форм ( $A_j$ ) выбирается совокупность компонентов ( $B_l$ ), называемая базисом, так, чтобы реакция образования любой формы  $A_j$  могла быть записана в виде:

$$\sum_l^{m_l} \nu_{jl} B_l \xrightleftharpoons{\beta_j} A_j. \quad (11)$$

Расчет равновесного состава системы на основе уравнений материального баланса

$$c_{il} = \sum_j^M \nu_{jl} \cdot [A_{ij}] \quad (12)$$

и закона действующих масс

$$[A_{ij}] = \exp(\theta_j + \sum_l^{m_1} \nu_{jl} \ln[B_{il}]) \text{ или } [A_{ij}] = \beta_j \prod_l^{m_1} [B_{il}]^{\nu_{jl}} \quad (13)$$

проводится по методу Бринкли [89, 90] путем решения системы нелинейных уравнений относительно  $\ln[B_{il}]$ :

$$\sum_j^M \nu_{jk} \cdot \exp(\theta_j + \sum_l^{m_1} \nu_{jl} \cdot \ln[B_{il}]) - c_{ik} = 0, \quad (14)$$

где  $[A_{ij}]$  – равновесная концентрация частицы  $A_j$  в  $i$ -ом эксперименте,  $\theta_j = \ln \beta_j$ ,  $\beta_j$  – константа равновесия;  $\nu_{jl}$  – стехиометрический коэффициент при компоненте  $B_l$  в  $j$ -ой реакции;  $[B_{il}]$ ,  $c_{il}$  – равновесная и общая концентрация базисных частиц в  $i$ -ом эксперименте, соответственно;  $i = \overline{1, N}$ ,  $N$  – число экспериментов;  $j = \overline{1, M}$ ,  $M$  – число частиц в системе;  $k = \overline{1, m_1}$ ,  $l = \overline{1, m_1}$ ,  $m_1$  – число базисных частиц. Доказано [91], что система уравнений (14) имеет единственное решение и сходится с любых исходных значений  $\ln[B_{il}]$ . Для расчета вычисляется производная:

$$\frac{\partial c_{ik}}{\partial \ln[B_{il}]} = \sum_j^M \nu_{jl} \cdot \nu_{jk} \cdot \exp(\theta_j + \sum_l^{m_1} \nu_{jl} \cdot \ln[B_{il}]) . \quad (15)$$

В методе проекций Бугаевского [92] концентрации вычисляются в два шага. На первом шаге рассчитывается следующее значение равновесной концентрации, удовлетворяющее уравнению (14):

$$[A'_{ij}] = [A_{ij}] + \sum_l^{m_1} \nu_{jl} \cdot \left( \sum_k^{m_1} Z_{lk} \cdot \left( c_{ik} - \sum_m^M \nu_{mk} \cdot [A_{im}] \right) \right), \quad (16)$$

где  $m = \overline{1, M}$ . В следующей проекции вычисляется значение  $[A''_{ij}]$ , удовлетворяющее соотношению (13):



$$[A''_{ij}] = \exp(\theta_j + \sum_l^{m_1} \nu_{jl} \cdot \sum_k^{m_1} Z'_{lk} \cdot \left( \sum_m^M \nu_{mk} \cdot [A'_{im}] \cdot (\ln[A'_{im}] - \theta_m) \right)). \quad (17)$$

Здесь  $Z_{kl}$  и  $Z'_{kl}$  – элементы инвертированной матрицы Якоби, составленной из уравнений (15) с элементами  $[A'_{ij}]$  и  $[A''_{ij}]$  соответственно.

Как одну из реализаций метода Бринкли следует отметить алгоритм EQBRM [93], предназначенный для расчета равновесных концентраций и коэффициентов активности в многофазных системах и используемый в геохимических программах для исследования равновесий при нескольких температурах.

### ***Метод рН-метрии и потенциометрии на ион-селективных электродах***

При обработке данных рН-потенциометрического титрования вычисляется вспомогательная функция – функция Бьеррума [94], которая записывается в общем виде:

$$n_i^{\text{теор.}} = \frac{c_{iH} - [B_{iH}]}{c_{iL}}. \quad (18)$$

Вычисление функции Бьеррума – один из способов интерпретации экспериментальной зависимости рН от прилитого объема титранта в методе рН-потенциометрического титрования. Экспериментально эта функция вычисляется по уравнению:

$$n_i^{\text{эксп.}} = \frac{\frac{10^{\lg[B_{iH}]} \cdot (V_0 + \Delta V_i)}{f_H} - c_0^T \cdot \Delta V_i - \frac{10^{\lg K_w - \lg[B_{iH}]} \cdot (V_0 + \Delta V_i)}{f_{OH}}}{c_{iL} \cdot V_0} + \alpha, \quad (19)$$

где  $V_0$  – исходный объем раствора,  $\Delta V_i$  – добавленный объем раствора титранта,  $c_0^T$  – концентрация титранта,  $f_H, f_{OH}$  – коэффициенты активности протона и гидроксид-иона,  $\alpha$  – степень оттитрованности лиганда, L, H – индексы, обозначающие лиганд и протон соответственно. Коэффициенты активности чаще всего принимаются за единицу. Уравнение производной для расчета констант равновесий имеет следующий вид:

$$\frac{\partial n_i}{\partial \theta_k} = \frac{v_{kH} \cdot [A_{ik}] + \sum_l^{m_1} \frac{\partial c_{iH}}{\partial \ln[B_{il}]} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial \theta_k}}{c_{iL}}, \quad (20)$$

где  $\frac{\partial c_{iH}}{\partial \ln[B_{il}]}$  находится по уравнению (15), а второй множитель в сумме вычисляется из уравнения производной общей концентрации от константы равновесия:

$$\frac{\partial c_{in}}{\partial \theta_k} = v_{kn} \cdot [A_{ik}] + \sum_l^{m_1} \frac{\partial c_{in}}{\partial \ln[B_{il}]} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial \theta_k} = 0, \quad (21)$$

где  $i = \overline{1, N}$ ,  $l = \overline{1, m_1}$ ,  $n = \overline{1, m_1}$ ,  $k = \overline{1, D}$ ,  $D$  – число подбираемых констант равновесия.

В методе потенциометрии на ион-селективных электродах функция отклика записывается в следующем виде:

$$E = E^0 + \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \lg[B_{iM}]. \quad (22)$$

Для нахождения ее производной от констант равновесия вычисляется производная равновесной концентрации:

$$\frac{\partial [A_{ij}]}{\partial \theta_k} = [A_{ij}] \cdot \delta_{jk} + [A_{ij}] \cdot \sum_l^{m_1} v_{jl} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial \theta_k}, \quad (23)$$

где  $\delta_{jk}$  – дельта Кронекера.

Подобные производные впервые были представлены двумя группами авторов [95, 96]. Впоследствии аналитические производные как первого, так и второго порядков применялись во многих программах для расчета констант равновесия. В дальнейшем были выведены уравнения для других физико-химических методов, а также остальных независимых переменных системы. Например, производная равновесной концентрации от общей концентрации вычисляется следующим образом [86, 95]:

$$\frac{\partial [A_{ij}]}{\partial c_{ik}} = [A_{ij}] \cdot \sum_l^{m_1} v_{jl} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial c_{ik}}, \quad (24)$$

где  $\frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial c_{ik}}$  рассчитывается из уравнения:

$$\frac{\partial c_{in}}{\partial c_{ik}} = \sum_l^{m_1} \frac{\partial c_{in}}{\partial \ln[B_{il}]} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial c_{ik}} = \delta_{nk} . \quad (25)$$

Производная равновесной концентрации от стехиометрического коэффициента вычисляется следующим образом:

$$\frac{\partial [A_{ij}]}{\partial v_{jk}} = [A_{ij}] \cdot \left( \ln[B_{ik}] + \sum_l^{m_1} v_{jl} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial v_{jk}} \right), \quad (26)$$

при этом  $\frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial v_{jk}}$  рассчитывается из уравнения:

$$\frac{\partial c_{in}}{\partial v_{mk}} = [A_{im}] \cdot \delta_{nk} + \ln[B_{ik}] \cdot c_{in} + \sum_l^{m_1} \frac{\partial c_{in}}{\partial \ln[B_{il}]} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial v_{mk}} = 0 . \quad (27)$$

Большая работа над выведением производных была проведена автором программы OPIUM [87].

### ***Метод спектрофотометрии***

Метод спектрофотометрии является менее точным, но более информативным для исследования равновесий в растворах, чем методы потенциометрии, поскольку в этом случае к неизвестным параметрам равновесий добавляются молярные коэффициенты экстинкции. Функция отклика для метода спектрофотометрии записывается в матричном виде:

$$\mathbf{D}^M = \mathbf{C}^M \cdot \mathbf{E} \quad (28)$$

или в простом виде:

$$D_{iw}^M = \sum_s^S E_{sw} \cdot C_{is}^M , \quad (29)$$

где  $\mathbf{D}^M$  – матрица поглощения системы, приведённое к единице концентрации поглощающей частицы с элементами  $D_{iw}$  ( $w = \overline{1, W}$  – число длин волн),  $\mathbf{C}^M$  – матрица концентраций поглощающих частиц с элементами  $C_{is}^M$  ( $s = \overline{1, S}$  – чис-

ло поглощающих частиц),  $\mathbf{E}$  – матрица молярных коэффициентов экстинкции с элементами  $E_{sw}$ ,  $C_{is}^M = \frac{\nu_{sM} \cdot [A_{is}]}{c_{iM}}$ .

Производная поглощения от константы равновесия также может быть записана в матричном виде [97]:

$$\frac{\Delta \mathbf{D}}{\Delta \theta} = \Delta \mathbf{C} \cdot \mathbf{E} + \mathbf{C} \cdot (\mathbf{C}^T \cdot \mathbf{C})^{-1} \cdot (\Delta \mathbf{C}^T \cdot \mathbf{D} - (\Delta \mathbf{C}^T \cdot \mathbf{C} + \mathbf{C}^T \cdot \Delta \mathbf{C}) \cdot \mathbf{E}) \quad (30)$$

или в простом виде [95]:

$$\frac{\partial D_{iw}^M}{\partial \theta_k} = E_{kw} \cdot C_{ik}^M + \sum_s E_{sw} \cdot C_{is}^M \cdot \sum_l^{m_l} \nu_{sl} \cdot \frac{\partial \ln[B_{il}]}{\partial \theta_k}. \quad (31)$$

Матричный вид производной является более полным, поскольку во втором случае вклад  $\frac{\partial E_{kw}}{\partial \theta_k}$  полагается равным нулю.

Для вычисления молярных коэффициентов экстинкции можно использовать уравнение производной:

$$\frac{\partial D_{iw}^M}{\partial E_{kw}} = C_{ik}^M. \quad (32)$$

Однако чаще молярные коэффициенты экстинкции вычисляют прямым методом:

$$\mathbf{E} = ((\mathbf{C}^M)^T \cdot \mathbf{C}^M)^{-1} \cdot (\mathbf{C}^M)^T \cdot \mathbf{D}^M \quad (33)$$

или с использованием алгоритмов неотрицательных наименьших квадратов [98].

Число поглощающих компонентов в системе может быть определено эмпирически с помощью анализа главных компонент. Впервые такого рода обработку спектральных данных применил Канкаре [99]. Сравнение и обзор методов нахождения числа компонентов представлены в статье [100].

### ***Метод ядерной магнитной релаксации***

Метод ядерной магнитной релаксации служит мощным инструментом исследования как термодинамики комплексообразования, так и кинетики ре-

акций химического обмена в растворах парамагнитных соединений [101]. Основную информацию о термодинамических и кинетических параметрах равновесий в этих растворах несут времена спин-решеточной ( $T_1$ ) и спин-спиновой релаксации ( $T_2$ ) ядер растворителя ( $A_0$ ). Парамагнитные вклады ( $p$ ) в измеряемые времена  $T_1$  и  $T_2$  от  $M$  химических форм  $\{A_j, j = \overline{1, M}\}$ , образующихся в растворе и претерпевающих обмен с доминирующим состоянием растворителя  $A_0$  (разбавленные растворы), даются аддитивными соотношениями [101]:

$$\frac{1}{T_{1p}} = \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_{1(A)}} = \sum_{j=1}^M K_{1j} \cdot [A_j], \quad (34)$$

$$\frac{1}{T_{2p}} = \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_{2(A)}} = \sum_{j=1}^M K_{2j} \cdot [A_j], \quad (35)$$

где  $T_{1(A)}$  и  $T_{2(A)}$  – времена спин-решеточной и спин-спиновой релаксации ядер в чистом растворителе  $A_0$ ;  $[A_j]$  – равновесная концентрация формы  $A_j$ ;  $K_{1j}$  и  $K_{2j}$  – молярные коэффициенты спин-решеточной и спин-спиновой релаксации этой формы соответственно. Для каждой формы  $A_j$  при наличии в ней  $q$  неэквивалентных положений ядер, включая внешнюю координационную сферу, коэффициенты  $K_{1j}$  и  $K_{2j}$  принимают обобщенный вид [88, 102, 103]:

$$K_1 = \sum_{n=0}^{q-1} \frac{P'_{(n)}}{\tau_{(n)} + T_{1(n)}}, \quad (36)$$

$$K_2 = \sum_{n=0}^{q-1} \frac{P'_{(n)}}{\tau_{(n)}} \cdot \frac{T_{2(n)}^{-2} + T_{2(n)}^{-1} \cdot \tau_{(n)}^{-1} + \Delta\omega_{(n)}^2}{(T_{2(n)}^{-1} + \tau_{(n)}^{-1})^2 + \Delta\omega_{(n)}^2}, \quad (37)$$

где  $n$  – номер неэквивалентного положения;  $P'_{(n)} = P_{(n)}/[A_j]$ ,  $P_{(n)}$  – вероятность пребывания ядер растворителя в  $n$ -ом положении формы  $A_j$ ;  $\tau_{(n)}$  – время жизни этих ядер в соответствующем положении;  $T_{1(n)}$  и  $T_{2(n)}$  – времена спин-решеточной и спин-спиновой релаксации ядер в нем;  $\Delta\omega_{(n)}$  – разность лармоновых частот прецессий ядер между  $A_0$  и  $n$ -ым положением формы  $A_j$  (индекс  $j$  у каждого элемента в формулах (36), (37) опущен). Поскольку концентрация молекул растворителя в разбавленных растворах практически неизменна,

приведенная к молу вероятность  $P'_{(n)}$  в уравнениях (36), (37) является константой. Время жизни  $\tau_{(n)}$  определяется процессами химического обмена ядер растворителя между  $n$ -ым положением в координационной сфере формы  $A_j$  и свободным состоянием в объеме раствора и передается соотношением [104]

$$\tau_{(n)}^{-1} = k_0^{(n)} + \sum_{m=1}^{M_{(n)}} k_m^{(n)} \cdot [A_{m(n)}]. \quad (38)$$

Здесь  $k_0^{(n)}$  и  $k_m^{(n)}$  – константы скорости реакций химического обмена первого и второго кинетических порядков соответственно без активации и с активацией некоторыми химическими формами, которые выделены в подмножества  $\{A_{m(n)}, m = \overline{1, M_{(n)}}\}$  для каждого значения  $n$ . Когда  $\Delta\omega_{(n)} = 0$ , уравнение (37) становится подобным уравнению (36). Если  $T_{I(n)} \gg \tau_{(n)}$ , то молярный коэффициент релаксации вычисляется подобно молярному коэффициенту экстинкции в спектрофотометрии. Для общего случая требуется специальное рассмотрение, которое приведено в разделе 3.1.

Вышеприведенные соотношения используются для минимизации функционала следующего общего вида [105]:

$$\Phi(\theta) = \sum_{i=1}^N w_{ii} \cdot (F_i^{\text{эксп.}} - F_i^{\text{теор.}})^2, \quad (39)$$

где  $F_i^{\text{эксп.}}$  и  $F_i^{\text{теор.}}$  – соответственно экспериментальное и рассчитанное значения измеряемого свойства в  $i$ -м эксперименте (разность их есть невязка, вектор невязок –  $\mathbf{r}$ ),  $w_{ii}$  – весовые коэффициенты, которые рассматриваются ниже.

### **Весовые коэффициенты**

Диагональные элементы матрицы весовых коэффициентов  $\mathbf{W}$  вычисляются абсолютно, т. е. вводятся непосредственно для каждой точки, или относительно, как правило, по следующему выражению [106]:

$$w_{ii} = \frac{1}{F_i^{\text{эксп.}} \cdot F_i^{\text{теор.}}}. \quad (40)$$

С использованием систематических ошибок измерений элементы весовой матрицы вычисляются следующим образом:

$$\frac{1}{w_{ii}} = s_i^2 = s_{F_i}^2 + (\partial F_i / \partial x_i)^2 s_{x_i}^2, \quad (41)$$

где  $s_{F_i}^2$ ,  $s_{x_i}^2$  – систематические погрешности в измерении зависимого и независимого параметров соответственно.

В программе SIRKO [84] весовые коэффициенты вычисляются следующим образом:

$$\frac{1}{w_{ii}} = \sigma_{F_i}^2 + \sum_{j=1}^M (\partial F_i / \partial x_j)^2 \cdot \sigma_{x_j}^2, \quad (42)$$

где  $x$  – независимая переменная. Существуют другие варианты использования весовых коэффициентов, которые рассмотрены в литературе [69].

### ***Ошибки вычислений и проверка гипотезы***

Проверку гипотезы можно осуществить по  $R$ -фактору Гамильтона [107]:

$$R = \sqrt{\frac{\sum_i^N w_{ii} \cdot (F_i^{\text{эксп.}} - F_i^{\text{теор.}})^2}{\sum_i^N w_{ii} \cdot (F_i^{\text{эксп.}})^2}}, \quad (43)$$

$$R_{\text{lim}} = \sqrt{\frac{\sum_i^N w_{ii} \cdot u_i^2}{\sum_i^N w_{ii} \cdot (F_i^{\text{эксп.}})^2}}, \quad (44)$$

где  $u_i$  –  $i$ -ая невязка, рассчитанная для максимально допустимой ошибки эксперимента. Модель может считаться удовлетворительной, если  $R < R_{\text{lim}}$ . Значение  $R_{\text{lim}}$  можно получить, например, округлением экспериментальных данных до одной-двух значащих цифр после запятой [108]. Сравнение двух моделей может проводиться по таблицам значимости отношений  $R$ -факторов [107]:

$$R_2 / R_1 > R_{M, N-M, \alpha}. \quad (45)$$

Взвешенная дисперсия остатков определяется следующим образом [109]:

$$\sigma_F^2 = \sum_{i=1}^N \frac{w_{ii} \cdot (F_i^{\text{эксп.}} - F_i^{\text{теор.}})^2}{N - M}, \quad (46)$$

где  $N-M$  – число степеней свободы (число измерений минус число подбираемых параметров), и может быть использована для теста по критерию Фишера  $F$  [105]. В ходе сравнения дисперсий  $\sigma_0^2$  и  $\sigma_k^2$  для гипотез  $H_0$  и  $H_k$  соответственно при уровне значимости  $\alpha$  альтернативная гипотеза  $H_k$  может быть исключена, если

$$\sigma_k^2 / \sigma_0^2 > F_{\alpha, v_k, v_0}, \quad (47)$$

где  $v_k$  и  $v_0$  – степени свободы для гипотез  $H_k$  и  $H_0$  соответственно. Модель можно считать удовлетворительной при сравнении стандартного отклонения  $\sigma_F$  с систематической ошибкой  $s_F$ , если  $\sigma_F < 2s_F$  [110].

### ***Стандартные отклонения и доверительные интервалы***

Матрица вариации-ковариации вычисляется как [105]

$$\mathbf{M} = \sigma_F^2 \cdot (\mathbf{J}^T \cdot \mathbf{W} \cdot \mathbf{J})^{-1}, \quad (48)$$

где  $\mathbf{J}$  – матрица Якоби размерности  $N \times M$  с элементами производной  $\partial \mathbf{r} / \partial \theta$ . Когда функционал  $\Phi$  находится в минимуме, корни диагональных элементов матрицы вариации-ковариации равны стандартным отклонениям параметров:

$$\sigma_i = \sqrt{M_{ii}}. \quad (49)$$

Коэффициент корреляции вычисляется как

$$p_{ij} = \sqrt{\frac{M_{ij}}{M_{ii} \cdot M_{jj}}}. \quad (50)$$

Доверительные интервалы вычисляются согласно соотношению (49).

Представленные в данном разделе подходы и соотношения составили основу значительных успехов в области моделирования равновесий в растворах. Однако до сих пор не была создана компьютерная программа для совместной обработки данных нескольких физико-химических методов, позволяющая одновременно определять параметры равновесий, спектральные и релаксационные характеристики комплексных соединений в растворах. Попытка создания такой программы предпринята в настоящей работе.



# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

## ГЛАВА 2

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

#### *2.1. Постановка задачи*

Для разработки проблемы взаимосвязи между строением, устойчивостью и реакционной способностью комплексных соединений перспективными представляются комплексы никеля(II) с энантиомерными биолигандами. Сопоставление стереоселективности образования различных аминокислотных комплексов никеля(II) с изученными ранее аналогичными комплексами меди(II) позволило бы выявить роль природы металла и лигандов в процессах молекулярного распознавания в биологических системах. Однако, как следует из Литературного обзора, важная проблема стереоселективности реакций образования гомо- и гетеролигандных комплексов никеля(II) с участием аминокислот остается слабо разработанной. Для развития этого направления особый интерес представляют энантиомерные аминокислоты, содержащие в боковой цепи функциональные группы, способные к координации, посредством которой могут осуществляться процессы биологического распознавания. Эти обстоятельства определяют выбор объектов данного исследования.

Для исследования комплексообразования с участием никеля(II) информативным представляется сочетание методов рН-потенциометрии, многоволновой спектрофотометрии и ЯМ релаксации. Совместная обработка данных этих методов требует создания новой компьютерной программы.

В настоящей работе методами рН-метрии и квантовой химии с привлечением спектрофотометрии, ЯМ релаксации и математического моделирования с помощью созданной компьютерной программы STALABS изучены термодинамика комплексообразования, структура комплексов и стереоселективные эффекты в бинарных системах никель(II) — *L/DL*-аминокислота (гистидин, HisH; глутаминовая кислота, GluH<sub>2</sub>; аспарагиновая кислота, AspH<sub>2</sub>; метионин,

MetH; серин, SerH) и в тройных системах никель(II) — *L/D*-гистидин – *L*-аминокислота (GluH<sub>2</sub>, AspH<sub>2</sub>, MetH, SerH) при 25 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>. На основе совместного использования полученной термодинамической и структурной информации предложена интерпретация обнаруженных стереоселективных эффектов.

Выбор никеля(II) обусловлен: 1) необходимостью выявить структурные эффекты первой координационной сферы путем сопоставления стереоселективности образования аминокислотных октаэдрических комплексов никеля(II) с соответствующими тетрагонально искаженными комплексами меди(II), изученными ранее; 2) электронными и парамагнитными свойствами никеля(II), которые позволяют подробно изучать его координационные соединения сразу несколькими информативными методами, включая многоволновую спектрофотометрию и ЯМ релаксацию; 3) стремлением понять природу сильных различий в биологической значимости никеля(II) и меди(II).

Выбор пяти указанных аминокислот учитывает: 1) возможность проследить влияние на стереоселективность комплексообразования наличия у гистидина дополнительной объемной «мягкой» имидазольной группы, способной к *d*- $\pi$ -взаимодействию через центральный атом, протонированию в нейтральной и депротонированию в сильнощелочной среде; 2) возможность установить, как зависит устойчивость комплексов и стереоселективность комплексообразования от расстояния между  $\alpha$ -аминогруппой и дополнительной карбоксильной группой в  $\beta$ -положении (аспарагиновая кислота) или  $\gamma$ -положении (глутаминовая кислота; 3) возможность выявить наличие или отсутствие координации к никелю(II) тиоэфирной группы метионина; 4) возможность выяснить влияние на стереоселективность комплексообразования координации спиртовой или оксигруппы серина.

Выбор комплекса методов исследования – рН-метрии, спектрофотометрии и ЯМ релаксации в сочетании с математическим моделированием по программе STALABS и квантово-химическими расчетами высокого уровня – обу-

словлен их дополнительностью по отношению друг к другу. В частности, рН-потенциометрия является наиболее точным методом определения констант равновесий, однако позволяет исследовать их только в диапазоне рН 2-11.5 и не дает структурной информации. От этих ограничений свободен метод спектрофотометрии, особенно, в многоволновом варианте. В последнем случае возможна реконструкция спектров всех индивидуальных форм, но только с помощью специальных программ, к которым относится STALABS. Ценную информацию о реакциях протонного и лигандного обмена позволяет получать метод ЯМ релаксации протонов воды, который может использоваться и для определения состава и констант образования комплексов, в том числе, в сильнощелочных средах.

Важной методической особенностью настоящего исследования является возможность совместной обработки данных всех вышеупомянутых физико-химических методов в рамках единой компьютерной программы STALABS, что повышает достоверность получаемой информации о термодинамических параметрах образования, спектральных и релаксационных характеристиках комплексов в растворах. Дополнительную достоверность структурной информации, полученной данными физико-химическими методами, придают результаты квантово-химических расчетов высокого уровня, которые учитывают эффекты среды. Совместное использование всей совокупности полученной термодинамической, спектральной, релаксационной и динамической информации позволяет достоверно выявить стереоселективные эффекты в реакциях гомо- и гетеролигандного комплексообразования и дать им структурную интерпретацию.

Выбор цели, объектов и методов исследования позволил поставить перед работой следующие основные задачи:

- 1) Создать компьютерную программу STALABS для совместной обработки данных нескольких физико-химических методов, применяемых для исследования комплексообразования, включая рН-метрию, потенциомет-

рию на ион-селективных электродах, многоволновую спектрофотометрию и ЯМ релаксацию.

- 2) Потенциометрическим методом с помощью программы STALABS определить константы кислотной ионизации выбранных аминокислот при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>.
- 3) Методом pH-метрии с помощью программы STALABS определить составы и константы образования гомолигандных комплексов в бинарных системах никель(II) — *L/DL*-аминокислота (HisH, GluH<sub>2</sub>, AspH<sub>2</sub>, MetH, SerH) при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub> и выявить возможные стереоселективные эффекты в термодинамических параметрах комплексообразования.
- 4) Методами многоволновой спектрофотометрии и ЯМ релаксации с помощью программы STALABS реконструировать электронные спектры поглощения и определить параметры спин-спиновой релаксации всех индивидуальных форм, образующихся в системах никель(II) — *L/DL*-гистидин в широких диапазонах pH и концентраций металла и лиганда при 25 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>, и выявить возможные энантиоселективные эффекты в них.
- 5) Методом pH-метрии с помощью программы STALABS, учитывая результаты исследования бинарных подсистем, определить составы и константы образования гетеролигандных комплексов в системах медь(II) — *L/D*-HisH — *L*-аминокислота (GluH<sub>2</sub>, AspH<sub>2</sub>, MetH, SerH) при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub> и выявить возможные стереоселективные эффекты в параметрах их образования.
- 6) Квантово-химическими методами с учетом эффектов среды оптимизировать структуры обнаруженных гоми- и гетеролигандных комплексов никеля(II) с аминокислотами и сопоставить их энергии с константами образования, найденными физико-химическими методами.

- 7) Объяснить зависимости состава и констант образования найденных го-мо- и гетеролигандных комплексов никеля(II) от природы выбранных аминокислот и предложить структурную интерпретацию выявленных стереоселективных эффектов.

## 2.2. Методы исследования

Измерение значений pH среды и титрование выполняли на автоматических титраторах Basic Titrino 794 фирмы Metrohm со стеклянными электродами Metrohm 6.0228.000 и 907 Titrand (Metrohm) со стеклянными электродами Metrohm 6.0258.010 в условиях термостатирования с погрешностью  $\pm 0.1$  °C. Точность измерений pH была проверена в специальных экспериментах и составила в среднем  $\pm 0.001$  лог. ед. Значения тангенса угла наклона калибровочной зависимости находились в пределах  $1.000 \pm 0.001$ . Свидетельством воспроизводимости результатов служило полное соответствие значений pH стандартных буферных растворов до и после титрования.

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Perkin-Elmer Lambda EZ-210 в кварцевых кюветах длиной 1 см. Оптические плотности растворов с никелем(II) определяли относительно растворов с фоновым электролитом без иона металла. Точность измерения оптической плотности составляла  $\pm 0.001$  лог. ед.

Времена спин-спиновой релаксации протонов воды ( $T_2$ ) измеряли на импульсном когерентном ЯМР спектрометре с частотой резонанса 15 МГц, собранном на кафедре неорганической химии КФУ. Принципиальные схемы отдельных функциональных блоков прибора описаны в работах [101, 111]. Времена релаксации  $T_2$  определяли методом Карра-Парселла [112] в модификации Мейбума-Гилла [113] с импульсной последовательностью  $90^\circ_x - \tau - 180^\circ_y - 2\tau - 180^\circ_y - 2\tau - 180^\circ_y \dots$ . Значения  $T_2$  рассчитывали из зависимости амплитуды сигнала эха (A) от времени задержки между  $90^\circ$ - и  $180^\circ$ -ным импульсами ( $\tau$ ) по уравнению

$$A = A_0 \exp(-2n\tau/T_2), \quad (51)$$

где  $n$  – число  $180^\circ$ -ных импульсов. Точность определения  $T_2$  составляла  $\pm 2\%$ . Парамагнитный вклад в скорости релаксации ( $1/T_{2p}$ ) вычисляли по разности между измеренными значениями  $1/T_2$  в присутствии и в отсутствие никеля(II), на основе чего рассчитывали коэффициент молярной спин-спиновой релаксации,  $1/(c_M T_{2p})$ , где  $c_M$  – концентрация никеля(II). Все измерения проводили с помощью специально созданного автоматизированного комплекса.

Константы протонирования лигандов, составы и константы образования комплексов определяли из зависимостей функции Бьеррума ( $n$ ) и электронных спектров поглощения от pH при различных концентрациях металла ( $c_M$ ) и лигандов ( $c_L$ ) путем математического моделирования на ЭВМ по новой программе STALABS [114], которая создана в данной работе и описана в разделе 3.1. Оценка достоверности полученных результатов проводилась по критерию Фишера, исходя из величин  $\sigma$  и найденного значения  $\Phi_{\min}$  (раздел 1.2). В качестве основного критерия адекватности описания экспериментальных данных принималось значение  $R$ -фактора Гамильтона не более 0.002 для данных pH-метрии и не более 0.03 для данных спектрофотометрии. Сопоставление результатов расчета констант равновесий в ряде изученных систем по программе STALABS и по известной программе CPESPP [67] показало их совпадение в пределах ошибок определения (Приложение).

Реконструкция электронных спектров поглощения всех индивидуальных комплексных форм в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин выполнялась с помощью программ STALABS или MCR-ALS (multivariate curve resolution with constrained alternating least-squares) [115] путем моделирования зависимостей экспериментальных электронных спектров поглощения от pH при фиксированных концентрациях металла и лигандов в диапазоне длин волн ( $\lambda$ ) 300-1100 нм.

Параметры ЯМ релаксации для индивидуальных комплексов в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин были найдены с помощью программы STALABS

путем моделирования зависимостей параметра  $(c_M T_{2p})^{-1}$  от pH при нескольких соотношениях металл/лиганд.

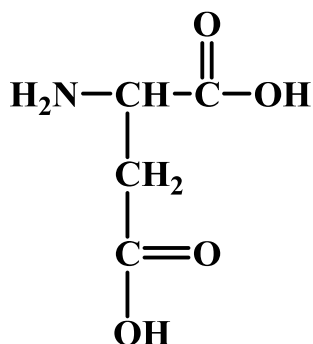
Структуры комплексных форм оптимизированы по программам GAMESS (US) [116], PRIRODA [117] и программе FIREFLY [118], частично основанной на исходном коде GAMESS (US) [116], методом теории функционала плотности (DFT) [119] с помощью трехпараметрового обменного функционала Becke [120] и корреляционного функционала Lee-Yang-Parr'a [121] (B3LYP), функционала PBE [122], а также полноэлектронного базисного набора Schäfer'a и др. [123], TZVP (triple zeta valence with polarization), и базисного набора L2 [117]. Для учета эффектов растворителя использована модель поляризуемого континуума (polarizable continuum model, C-PCM) [124], а в случае *бис*-гистидинов никеля(II) по программе PRIRODA на уровне PBE/L2 проводилась также оптимизация геометрии с включением в окружение комплекса различного числа молекул воды. Учет гидратного окружения в явном виде выполнен потому, что он хорошо зарекомендовал себя при определении конформаций трипептидов, глицилглицил-*L*-гистидина и глицилглицил-*L*-тирозина, на основе разработанного нами нового подхода [125]. Локальные минимумы энергии во всех расчетах были определены с критерием толерантности  $10^{-4}$  или  $10^{-5}$  а. е. Для ряда исследованных форм был выполнен анализ частот колебаний. Все энергетические минимумы были тестированы на отсутствие мнимых частот. Расчеты выполнены с использованием кластерной системы Казанского университета, созданной в рамках проекта "Университетский кластер", и кластеров КазФ МСЦ РАН и МСЦ РАН.

### **2.3. Растворы и реактивы**

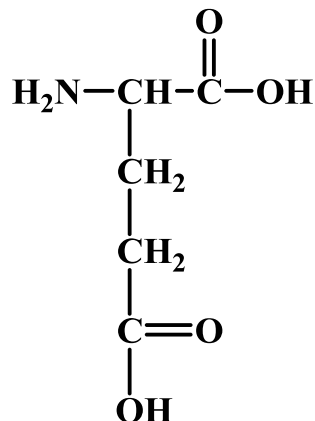
В работе использованы нитрат никеля(II) марки ХЧ, *D*-гистидина монохлорид моногидрат ( $\text{HisH} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) фирмы Sigma, *L*-гистидин ( $\text{HisH}$ ), *L*-глутаминовая кислота, *L*- и *D*-аспарагиновая кислота, *L*- и *D*-серин, фирмы Reanal квалификации «хроматографически гомогенный», *L*-метионин и *DL*-

метионин марки ХЧ, соляная кислота 0.1 н. стандарт-титр (ГОСТ 8.135-74), гидроксид натрия фирмы Sigma, а также гидроксид калия фирмы Chemapol.

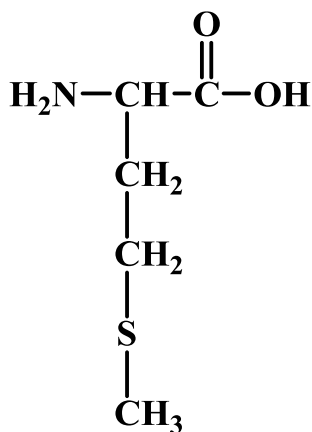
Структурные формулы выбранных лигандов представлены ниже:



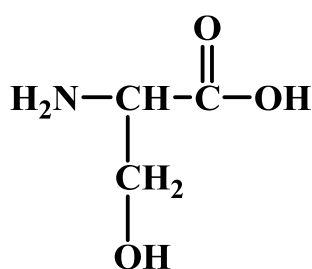
Аспарагиновая кислота (AspH<sub>2</sub>)



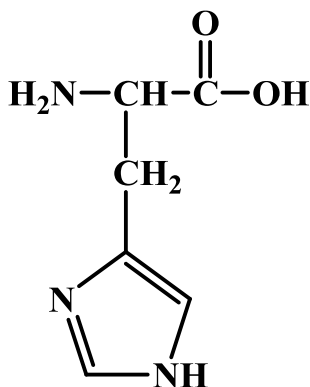
Глутаминовая кислота (GluH<sub>2</sub>)



Метионин (MetH)



Серин (SerH)



Гистидин (HisH)



В качестве контроля для установления чистоты аспарагиновой кислоты ее многократно перекристаллизовывали из водного и водно-этанольных растворов, а затем разные пробы титровали. Найденные для всех проб константы протонирования этой кислоты совпали в пределах ошибки их определения.

Концентрацию никеля(II) определяли трилонометрически, а концентрации лигандов и фоновой соли  $\text{KNO}_3$  задавали по их точным навескам. Солевой фон создавали введением перекристаллизованного из водного раствора нитрата калия марки ХЧ. Этот фон использовался как в титруемых, так и в титрующих растворах. Для удаления следов карбонатов по методике [126] исходные свежие насыщенные растворы  $\text{NaOH}$  быстро отмывались и очищались декантацией, хранились несколько дней под аргоном, после чего из них отбирались пробы щелочи. Как титруемые, так и титрующие растворы продувались потоком аргона в течение всей процедуры титрования. Для минимизации окислительно-восстановительной деструкции лигандов и комплексных форм использовали продуваемые аргоном свежеприготовленные титруемые растворы.

При рН-метрическом титровании растворы термостатировались с погрешностью  $\pm 0.1$  °C. При регистрации спектров поглощения и измерении времени спин-спиновой релаксации протонов воды температура растворов поддерживалась постоянной в пределах 1 °C. Стабильность растворов в отношении редокс-процессов контролировалась по неизменности их оптической плотности во времени. Для минимизации редокс-процессов все спектрофотометрические и ЯМ релаксационные эксперименты были выполнены со свежеприготовленными растворами.

## ГЛАВА 3

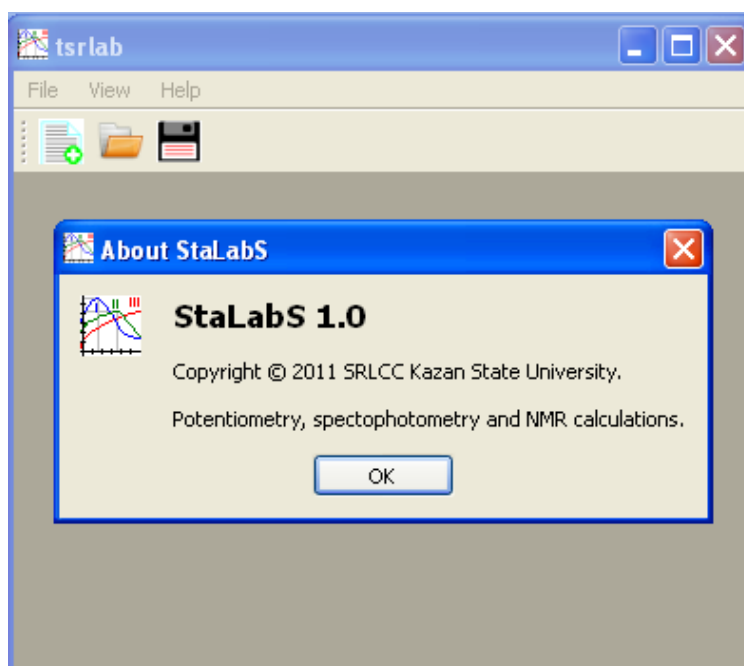
### КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ, СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ И СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСОВ В БИНАРНЫХ И ТРОЙНЫХ СИСТЕМАХ НИКЕЛЬ(II) – АМИНОКИСЛОТЫ

#### 3.1. Описание программы STALABS

Созданные в Казанском университете программы расчета параметров равновесий и физико-химических свойств координационных соединений претерпели эволюцию. Так, программа CPESP [67] позволяла проводить отдельные расчеты по данным методов рН-потенциометрии, спектрофотометрии или спин-решеточной ядерной магнитной (ЯМ) релаксации в условиях быстрого химического обмена. Позднее была создана программа STABLAB [88], предназначенная для совместного расчета как термодинамических параметров равновесий, так и кинетических характеристик реакций протонного и лигандного обмена по результатам параллельных измерений времен спин-решеточной ( $T_1$ ) и спин-спиновой ( $T_2$ ) релаксации ядер растворителя со сложными функциями отклика. В недавней работе [127] был предложен подход к определению констант образования и инфракрасных или электронных спектров поглощения индивидуальных комплексных форм путем совместного применения компьютерных программ CPESP и MCR-ALS [115]. Затем этот подход был усовершенствован в программе STALAB [128]. В настоящей работе предлагается еще более совершенный подход, предусматривающий непосредственный расчет констант равновесий, параметров релаксации, реакций химического обмена и спектральных характеристик комплексов в рамках единой компьютерной программы из данных методов, предназначенных для определения всего доступного многообразия свойств растворов координационных соединений, включая рН-потенциометрию, потенциометрию на ион-селективных электродах, многоволновую электронную спектроскопию и ЯМ релаксацию. Новый подход реализован в программе STALABS.

## ***Пользовательское описание программы STALABS***

Для достижения цели исследования в настоящей научной группе при определяющем участии автора создана новая программа STALABS [114], предназначенная для обработки данных комплекса физико-химических методов исследования систем с комплексообразованием. Все полученные в настоящей работе термодинамические параметры равновесий, спектральные и релаксационные характеристики комплексных соединений рассчитаны с помощью данной программы. Исходное окно программы представлено на Схеме 1.



**Схема 1**

Программа STALABS написана в среде разработки Qt [129] и имеет сборки для Windows и Unix операционных систем, также имеется ограниченный по функциональности скрипт для MATLAB. Интерфейс программы графический многооконный.

Изначально проект разрабатывался как набор функций для MATLAB и предварительный обработчик данных для программы MCR-ALS [115]. Однако желание иметь программу для широкого круга пользователей требовало создания программы в виде отдельного исполняемого приложения. Для портирования программы из среды MATLAB в C++ была выбрана математическая

библиотека Eigen 3 [130], представляющая собой набор рутинных матричных функций с определением некоторого числа классов, таких как класс «матрица» и класс «вектор», и операций над ними. Использование классов в среде C++ требует минимального количества времени для написания алгоритма матричных преобразований.

Последняя версия STALABS представляет собой программный пакет для расчета термодинамических, кинетических параметров равновесий, спектральных и релаксационных характеристик частиц по данным методов рН-потенциометрии, потенциометрии на ион-селективных электродах, многоволновой спектрофотометрии, спин-спиновой и спин-решеточной релаксации ядер растворителя с возможностью совместной обработки данных нескольких методов, оценочного определения независимых параметров, редактирования и визуализации данных в процессе расчета. STALABS является преемником программных пакетов, созданных ранее на кафедре неорганической химии и в научно-исследовательской лаборатории координационных соединений Казанского университета – CPESSP [67] и STABLAB [88].

Теоретические основы основных математических алгоритмов, используемых в программе STALABS, изложены в Литературном обзоре (раздел 1.2), более подробное описание алгоритмов минимизации и некоторых других математических особенностей программы изложено в публикации [114], краткое описание их дано в нижеследующем подразделе.

Рассмотрим использование программы STALABS на примере расчета данных методов рН-метрии, многоволновой спектрофотометрии и ядерной магнитной релаксации для системы никель(II) – *L*-гистидин.

### ***рН-метрия***

#### ***Ввод данных***

Принцип ввода данных похож на тот, что используется в квантово-химических программах, таких как GAMESS [116]. Создается простой текстовый файл с расширением \*.stb. Все данные вводятся между тегами \$tag и \$end.

Все, что не заключено в тег, считается комментарием. Данные в теге, а также сами теги располагаются в свободной форме. Данные разделяются между собой пробелами, табуляциями или символами новой строки. Тег `$title` содержит название и описание расчета, многострочный, но в программе отображается только первая строка, тег необязательный. Тег `$matrix` содержит информацию о матрице стехиометрии. Единственный в теге параметр `basis` обозначает число базисных частиц, включая протон. Для удобства и наглядности матрица стехиометрии в теге представлена в табличном виде. Символы “М”, “L” и “Н” указывают тип базисной частицы – металл, лиганд и протон соответственно. После описания каждого равновесия указывается соответствующая ему константа. Свободный формат данных в теге позволяет записать матрицу стехиометрии, например, следующим образом: `$matrix basis=3 М L Н К 1 0 0 0 0 1 0 0 0 1 1 -1.986 0 1 2 -8.251 ... 1 0 3 -30.67 $end`. После пересохранения файла программа переведет эту строку в удобочитаемый табличный вариант (Схема 2).

рН-метрия, как наиболее распространенный метод потенциометрии, имеющий свои особенности, выделен в качестве отдельного метода в программе. Данные рН-потенциометрического титрования приводятся в теге `$ph`. Параметры `c1`, `c2`, ..., `cN` указывают общие концентрации базисных частиц, номер параметра соответствует столбцу матрицы стехиометрии. Их число равно `basis-1`, указываются концентрации всех базисных частиц кроме протона. Вводятся параметры: `ct` – концентрация титранта (щелочи со знаком минус, кислоты со знаком плюс); `a` – параметр оттитрованности лиганда; `yh`, `yoh` – коэффициенты активности протона и гидроксид-иона, соответственно; `v` – исходный объем титруемого раствора; `kw` – ионное произведение воды. Параметры могут указываться в произвольном порядке. После ключевого слова «data:» вводится экспериментальная зависимость вида «прилитый объем титранта – рН» (Схема 2).

```

| $title
System Ni(II) - L-His 25 grad
$end
$matrix
basis=3
M   L   H       K
1   0   0       0.00000
0   1   0       0.00000
0   1   1      -1.98600
0   1   2      -8.25100
0   1   3     -17.45400
0   1   4     -31.75400
1   1   2      -5.32847
1   1   3     -8.87771
1   2   4     -13.82450
1   2   5     -14.66520
1   2   6     -19.43000
1   0   1      -9.03000
1   0   2     -19.45000
1   0   3     -30.67000
$end
$ph
c1=0.00986893
c2=0.0399732
ct=-0.109417
a=0.997892
yh=1
yoh=1
v=20
kw=1.66e-14
data:
0.0000    3.4930
0.1000    3.5570
0.2000    3.6170
0.3000    3.6720
.....
-//-//-//-//-
.....
16.2000   11.4620
16.3000   11.4880
16.4000   11.5120
$end

```

## Схема 2

### Расчет

Приведем пример расчета для системы Ni(II) – L-His, исходя из начальных экспериментальных данных. Дано: концентрация металла и лиганда, соответственно,  $c_1 = 0.004786$  М и  $c_2 = 0.009985$  М, концентрация титранта  $ct = -0.055$  М и степень оттитрованности лиганда  $a = 1$  (данные текстового файла приведены в Приложении). В системе Ni(II) – L-His три базисных частицы:  $Ni^{2+}$ ,  $HisH_3^{2+}$  и  $H^+$ . Вводятся данные по системам лиганд-протон и металл-протон, полученные из предыдущих экспериментов. В титровании данной системы определяются константы равновесий для реакций № 7-11 (Схема 3). Введем для этих реакций приближенные значения констант такие, как на Схе-

ме 3. Чтобы рассчитать данные эксперимента, запустим программу STALABS и откроем созданный файл одним из следующих способов: 1) File->Open->”выбрать файл”, 2) Ctrl+O-> ”выбрать файл”, 3) перетаскиванием файла из проводника в окно программы. Появятся два окна. В левом окне находится матрица стехиометрии, в правом – данные рН-метрического титрования. Верхний график в правом окне показывает кривую рН-метрического титрования в виде зависимости функции Бьеррума ( $n$ ) от рН. На нижнем графике представлены доли распределения частиц в системе. При двойном щелчке на график открывается окно интерактивного режима просмотра данных, где можно увеличить выделенную область графика, посмотреть значения параметров в точке, а также сохранить график в виде картинки или текстового файла для дальнейшего портирования таблицы в Excel или Origin. Ниже выводится информация о системе:  $n$  – число экспериментальных точек,  $F$  – значение функционала  $\Phi$  {уравнение (39)},  $R$  –  $R$ -фактор Гамильтона {уравнение (43)},  $F/n$  – значение функционала  $\Phi$ , поделенное на число экспериментальных точек.

	matrix of stoichiometry			lg $\beta$	reaction
1	1	0	0	0	$\text{Ni}^{2+} = \text{Ni}^{2+}$
2	0	1	0	0	$\text{HisH}_3^{2+} = \text{HisH}_3^{2+}$
3	0	1	-1	-1.9860	$\text{HisH}_3^{2+} - \text{H}^+ = \text{HisH}_2^+$
4	0	1	-2	-8.2510	$\text{HisH}_3^{2+} - 2\text{H}^+ = \text{HisH}$
5	0	1	-3	-17.454	$\text{HisH}_3^{2+} - 3\text{H}^+ = \text{His}^-$
6	0	1	-4	-34.754	$\text{HisH}_3^{2+} - 4\text{H}^+ = \text{HisH}_1^{-2}$
7	1	1	-2	-5.32847	$\text{Ni}^{2+} + \text{HisH}_3^{2+} - 2\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{HisH})^{2+}$
8	1	1	-3	-8.7771	$\text{Ni}^{2+} + \text{HisH}_3^{2+} - 3\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{His})^+$
9	1	2	-4	-13.8245	$\text{Ni}^{2+} + \text{HisH}_3^{2+} - 4\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{HisH})_2^{2+}$
10	1	2	-5	-14.6652	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{HisH}_3^{2+} - 5\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{His})(\text{HisH})^+$
11	1	2	-6	-19.4300	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{HisH}_3^{2+} - 6\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{His})_2$
12	1	2	-7	-32.5000	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{HisH}_3^{2+} - 7\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{His})(\text{HisH}_1)^+$
13	1	2	-8	-46.0000	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{HisH}_3^{2+} - 8\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{HisH}_1)_2^{2-}$
14	1	3	-8	-27.2650	$\text{Ni}^{2+} + 3\text{HisH}_3^{2+} - 8\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{His})_2(\text{HisH})$
15	1	3	-9	-14.9030	$\text{Ni}^{2+} + 3\text{HisH}_3^{2+} - 9\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{His})_3^-$
16	1	0	-1	-9.0300	$\text{Ni}^{2+} - \text{H}^+ = \text{Ni}(\text{OH})^+$
17	1	0	-2	-19.4500	$\text{Ni}^{2+} - 2\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{OH})_2$
18	1	0	-3	-30.6700	$\text{Ni}^{2+} - 3\text{H}^+ = \text{Ni}(\text{OH})_3^-$
	metal	ligand	proton		

Схема 3

Подберем общую концентрацию титранта и степень оттитрованности лиганда – параметры, которые наименее точно определяются в эксперименте среди независимых переменных и менее всего влияют на константы равновесия. Перед *st* и *a* ставятся галочки, как показано на Схеме 4. Далее выделяются константы равновесия, которые будут изменяться в процессе счета. Выделяем константы с приближенными значениями. Для них нужно поставить галочки в таблице матрицы стехиометрии или заполнить поле *lnkml*. Эти два виджета синхронизированы между собой. Далее следует поставить галочку перед *numeric*, что указывает программе на необходимость вычисления производных численно {уравнения (24), (25)}, поскольку в программе еще нет возможности использовать производные аналитического вида для вычисления независимых

The screenshot shows the 'NiHis1\_2.stb' software interface. The left window displays a table for the 'System Ni(II) - L-His (1:2) 25 grad'. The right window shows calculation parameters and two plots.

		L	M	H	logK
1	<input type="checkbox"/>	1	0	0	0
2	<input type="checkbox"/>	0	1	0	0
3	<input type="checkbox"/>	1	0	1	-1.986
4	<input type="checkbox"/>	1	0	2	-8.251
5	<input type="checkbox"/>	1	0	3	-17.454
6	<input checked="" type="checkbox"/>	1	1	2	-5
7	<input checked="" type="checkbox"/>	1	1	3	-9
8	<input checked="" type="checkbox"/>	2	1	4	-14
9	<input checked="" type="checkbox"/>	2	1	5	-15
10	<input checked="" type="checkbox"/>	2	1	6	-20
11	<input type="checkbox"/>	0	1	1	-9.03
12	<input type="checkbox"/>	0	1	2	-19.45
13	<input type="checkbox"/>	0	1	3	-30.67

Parameters on the right:

- c1: ☐ 0.00998494
- c2: ☐ 0.00478643
- cT: ☒ -0.055
- a: ☒ 1
- yH: ☐ 1
- yOH: ☐ 1
- V: 20
- Kw: 1.66e-14
- s0: 0

Statistics:

- n: 103
- R: 0.177905
- F: 3.69845
- F/n: 0.0359073

lnkml: 6:10

Options:

- ☐ other par
- ☒ with K
- ittyp: 0
- ☒ numeric
- it: 500

Buttons: Recalc, Start, Paste, Recalc all, Start all.

Схема 4



переменных. Поставим галочку и перед “with K” для совместного расчета констант равновесия и независимых параметров. Увеличим число итераций до 500 (поле it). После нажатия кнопки Start начинается расчет, который должен занять не более минуты.

После завершения расчета в нижней части правого окна появится таблица с начальными и текущими значениями подобранных переменных и доверительными интервалами {уравнение (49)}.

	init	calc	dx
cT	-0.055	-0.0536007	2.2058e-05
a	1	0.710458	0.000478385
6	-5	-5.29713	0.0361878
7	-9	-8.88283	0.00902573
8	-14	-13.3172	inf
9	-15	-14.617	0.035179
10	-20	-19.4418	0.00340298

**Схема 5**

Сохраним данные расчета в таблице с переменными кнопкой Paste. Нажмем Recalc для пересчета с новыми значениями параметров. Далее можно вырезать экспериментальные точки, для которых разница в теоретическом и экспериментальном значениях функции Бьеррума является наибольшей. Откроем диалоговое окно: View->Titration Data (Схема 6). В этом окне представлены теоретическое и экспериментальное значение функции Бьеррума при каждом значении pH и разница между ними. Выберем значения pH, при которых невязки  $|r| < 0.001$  (то есть точки с 1-ой по 95-ю). Можно указать диапазон значений в поле снизу через двоеточие (диапазон pH для данных значений будет указываться как “p 1:6.5”, или можно записать “r 0.001”). Невыделенные значения не будут участвовать в расчете, но при этом не удаляются, так что их можно будет выбрать в дальнейшем при необходимости. Нажимаем ОК и наблюдаем изменение графиков и статистической информации.

Titration Data					
		pH	r	n exp	n calc
90	<input checked="" type="checkbox"/>	6.107	-8.74557e...	2.72899	2.72896
91	<input checked="" type="checkbox"/>	6.159	0.0001698...	2.75045	2.75092
92	<input checked="" type="checkbox"/>	6.216	0.0003551...	2.77191	2.77289
93	<input checked="" type="checkbox"/>	6.279	0.0005061...	2.79337	2.79478
94	<input checked="" type="checkbox"/>	6.351	0.0007484...	2.81483	2.81694
95	<input checked="" type="checkbox"/>	6.434	0.0009687...	2.83629	2.83904
96	<input type="checkbox"/>	6.533	0.00118291	2.85775	2.86113
97	<input type="checkbox"/>	6.657	0.00143028	2.87921	2.88333
98	<input type="checkbox"/>	6.822	0.00162782	2.90067	2.90539
99	<input type="checkbox"/>	7.07	0.00174965	2.92212	2.92723
100	<input type="checkbox"/>	7.517	0.00127172	2.94354	2.94728
101	<input type="checkbox"/>	8.454	-0.000317...	2.96441	2.96347
102	<input type="checkbox"/>	9.146	-0.00185451	2.98324	2.97771
103	<input type="checkbox"/>	9.559	-0.00405376	2.99943	2.98727

1:95

Ok Cancel

Схема 6

Далее сделаем пересчет подбираемых параметров  $cT$  и  $a$  уже без констант равновесий. Для этого уберем галочку “with K” и нажмем Start. Перезапишем кнопкой Recalc (Схема 7).

	init	calc	dX
$cT$	-0.0536007	-0.0536007	2.35697e-07
$a$	0.710458	0.710458	3.54168e-06

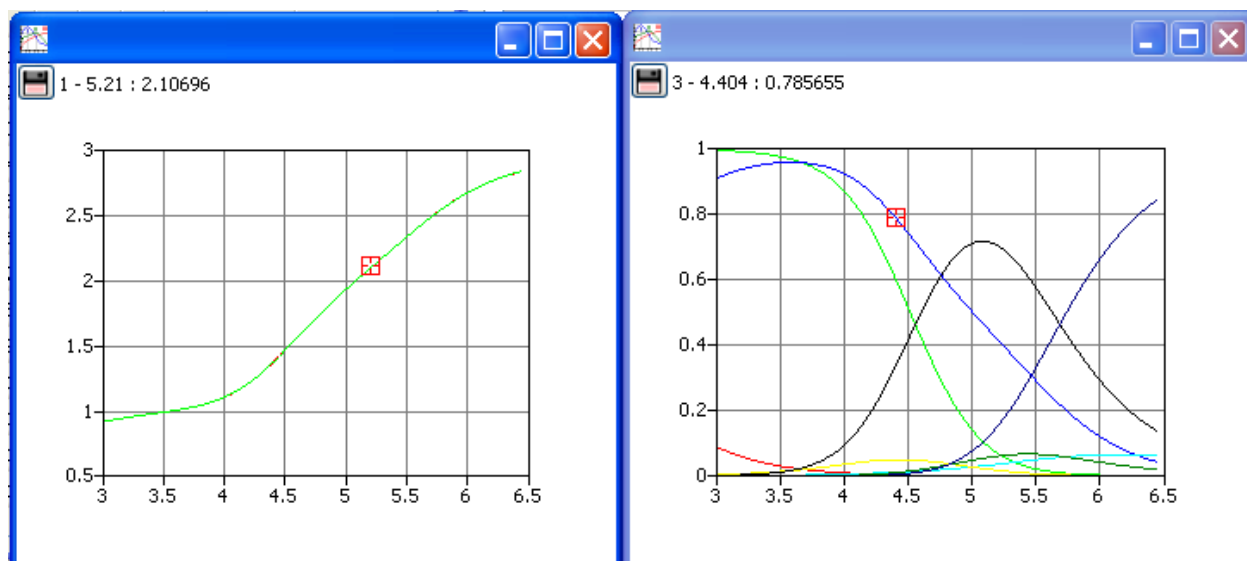
Схема 7

Затем рассчитаем константы равновесия с новыми значениями степени оттитрованности лиганда и концентрации титранта. Для этого уберем галочки перед  $cT$  и  $a$  и снова нажмем кнопку Start. Галочку numeric тоже можно убрать (численное вычисление производных в несколько раз увеличивает время счета). Получим следующий результат (Схема 8):

	init	calc	dX	max C
6	-5.29713	-5.31286	0.0109599	0.049695
7	-8.88283	-8.88071	0.00358757	0.717035
8	-13.3172	-13.3109	155.215	1.13608e-05
9	-14.617	-14.6475	0.0185772	0.0665293
10	-19.4418	-19.4404	0.000754049	0.842518

**Схема 8**

Два последних расчета можно последовательно повторить несколько раз для того, чтобы убедиться, что значение функционала в минимуме не изменяется сколько-нибудь значительно. После этого следует перезаписать значения констант равновесий в матрице стехиометрии и сохранить результаты расчета либо в исходный файл нажатием на дискетку или сочетанием клавиш “Ctrl+S” или File->Save, либо в новый файл сочетанием клавиш “Ctrl+Shift+S” или File->Save As. Результаты расчета можно проанализировать визуалью на графиках (Схема 9).



**Схема 9**

### ***Многоволновая спектрофотометрия***

Точность расчета констант равновесий методом спектрофотометрии на порядок ниже, чем в случае метода рН-метрии. Поэтому константы, определенные последним методом, нет необходимости пересчитывать по данным метода спектрофотометрии. С помощью метода многоволновой спектрофото-

метрии получают спектры всех индивидуальных форм и константы образования комплексных форм, не накапливающихся в достаточном количестве в условиях проведения рН-метрического эксперимента.

### *Ввод данных*

Выберем матрицу стехиометрии из вышеописанного эксперимента и добавим в нее две новых формы, «2 1 7» и «2 1 8», которые предположительно накапливаются после рН 11 и не определяются рН-метрически (Схема 10).

Данные спектрофотометрии вводятся в теге \$spec (Схема 11). Параметр folder указывает папку с файлами спектров. Параметр base указывает название файла со спектром фонового электролита (спектром, который будет каждый раз вычитаться из спектров растворов с исследуемым металлом). После ключевого слова «data:» вводятся значения рН, название файла со спектром, общие концентрации базисных частиц (кроме протона) в порядке очередности в матрице стехиометрии. Если указать перед «data:» параметры c1, c2 ... cN как в рН-метрии, то после «data:» их не нужно указывать для каждой точки.

```
$matrix
basis=3
L   M   H       K
1   0   0       0.00000
0   1   0       0.00000
1   0   1      -1.98600
1   0   2      -8.25100
1   0   3     -17.45400
1   1   2      -5.29713
1   1   3      -8.88283
2   1   4     -13.31720
2   1   5     -14.61700
2   1   6     -19.44180
2   1   7     -32.5
2   1   8      -46
0   1   1      -9.03000
0   1   2     -19.45000
0   1   3     -30.67000
$end
```

**Схема 10**

```

$spec
folder=SF_Ni_LHis
base=00KN03.DX
data:
2.54  02_54.DX  3.8594E-0002  1.00126E-0001
2.95  02_95.DX  3.8594E-0002  1.00126E-0001
3.27  03_27.DX  3.8594E-0002  1.00126E-0001
3.51  03_51.DX  3.8594E-0002  1.00126E-0001
.....
-//-//-//-//-//-//-//-//-//-//-//-//-//-//
.....
13.56 13_56.DX  3.8594E-0002  1.00126E-0001
13.57 13_57.DX  3.8594E-0002  1.00126E-0001
14.02 14_02.DX  3.8594E-0002  1.00126E-0001
$end

```

**Схема 11**

Для одноволновой спектрофотометрии и рН-метрии можно использовать входные файлы CPESP [67] \*.mat и \*.dan. Результаты расчетов также можно сохранять с этими расширениями.

Каждый файл с отдельным спектром представляет собой текстовый документ, содержащий два столбца экспериментальных данных – длину волны и оптическую плотность (Схема 12). Расширение файла произвольное.

```

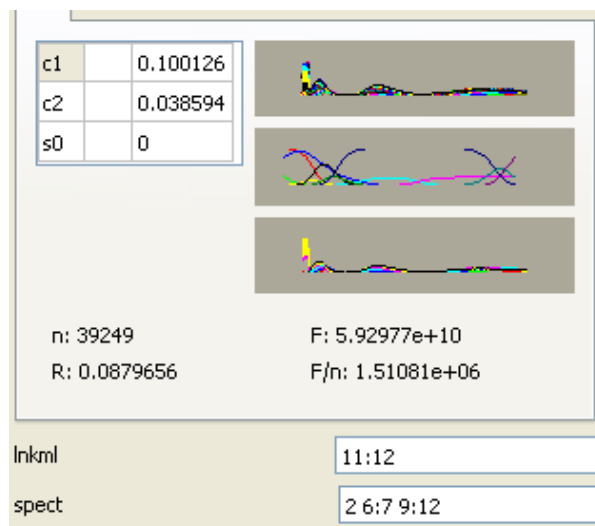
1100.0 0.109
1099.0 0.108
1098.0 0.107
1097.0 0.106
.....
-//-//-//-//
.....
302.0 2.824
301.0 2.921
300.0 3.000

```

**Схема 12**

### *Расчет*

Откроем получившийся stb-файл. В правом окне вместе с данными спектрофотометрии появляется график со спектрами индивидуальных форм (Схема 13). Подберем константы равновесий для новых форм при фиксированных значениях констант, полученных методом рН метрии. Для этого в поле «lnkml» укажем 11-ю и 12-ю форму. В поле «spect» указываются поглощающие частицы (в данном случае ими являются все формы, включающие базисную частицу  $\text{Ni}^{2+}$ ). Выбираем только те из них, которые накапливаются более чем на 5%.



**Схема 13**

Далее выбираем в меню View->Spectral Data и отрезаем точки с поглощением, превышающим норму, в УФ-области при  $\lambda < 340$  нм. В появившемся окне набираем «р 340:1500» и нажимаем «ОК» (диапазон длин волн указывается через двоеточие). Чтобы учесть точки до конца диапазона, выбирается число ( $\lambda$ ), заведомо большее, чем наибольшая длина волны, используемая в эксперименте, как это было сделано в данном случае (Схема 14).

The screenshot shows the 'Spectral Data' dialog box with the following table:

		wavelength	r	D exp	D calc
787	<input checked="" type="checkbox"/>	1086	0.00102186	205.161	205.161
788	<input checked="" type="checkbox"/>	1087	0.0004881...	203.581	203.581
789	<input checked="" type="checkbox"/>	1088	0.0006773...	202.441	202.441
790	<input checked="" type="checkbox"/>	1089	0.0003522...	202.156	202.155
791	<input checked="" type="checkbox"/>	1090	0.00227324	200.938	200.938
792	<input checked="" type="checkbox"/>	1091	0.00126056	199.953	199.953
793	<input checked="" type="checkbox"/>	1092	0.00134223	198.917	198.916
794	<input checked="" type="checkbox"/>	1093	0.00241921	197.906	197.907
795	<input checked="" type="checkbox"/>	1094	0.0003651...	196.948	196.947
796	<input checked="" type="checkbox"/>	1095	0.00198183	195.859	195.859
797	<input checked="" type="checkbox"/>	1096	0.00234861	194.978	194.979
798	<input checked="" type="checkbox"/>	1097	0.0008326...	192.854	192.853
799	<input checked="" type="checkbox"/>	1098	0.0009893...	192.31	192.309
800	<input checked="" type="checkbox"/>	1099	0.0008124...	191.351	191.35
801	<input checked="" type="checkbox"/>	1100	0.0008404...	190.936	190.936

At the bottom of the dialog box, there is a text input field containing 'р 340:1500' and two buttons: 'Ok' and 'Cancel'.

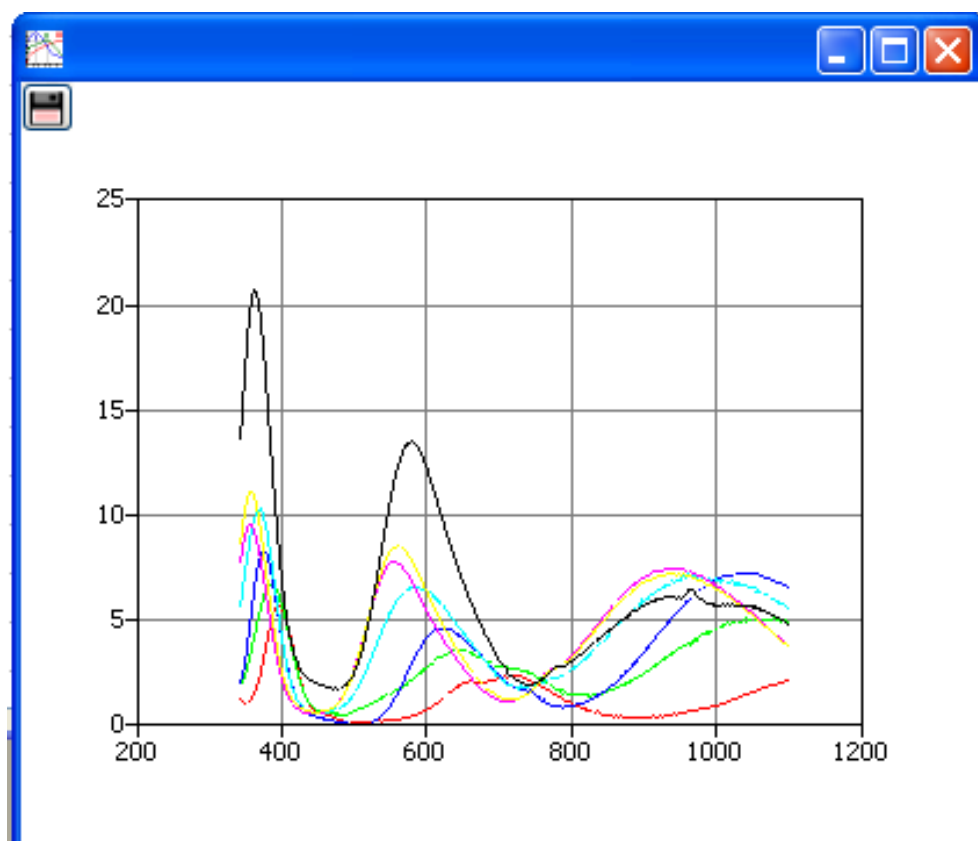
**Схема 14**

Кнопкой Start запускаем расчет. Расчет длится до 5-ти минут. В поле ittyr можно выбрать единицу и тем самым поменять алгоритм минимизации. Алгоритм под номером 1 часто сходится быстрее, чем тот, что используется по умолчанию. Однако у него имеется недостаток: он может не дать сходимости при исходных значениях, далеких от минимума.

Получаем результаты расчета (Схема 15) и анализируем значения максимумов на графике (Схема 16). При необходимости сохраняем спектры индивидуальных форм в отдельные .txt файлы нажатием кнопки в левом верхнем углу окна (Схема 16).

	init	calc	dX	max C
11	-32.5	-31.1112	0.0140811	0.856114
12	-45	-44.943	0.0184263	0.603719

**Схема 15**



**Схема 16**

## Ядерная магнитная релаксация

### Ввод данных

Выберем матрицу стехиометрии из вышеописанного эксперимента и добавим в нее новую форму «3 1 8», которая предположительно отвечает появлению максимума на релаксационной зависимости (Схема 17).

```
$matrix
basis=3
L   M   H       K
1   0   0       0.00000
0   1   0       0.00000
1   0   1      -1.98600
1   0   2      -8.25100
1   0   3     -17.45400
1   1   2      -5.29713
1   1   3      -8.88283
2   1   4     -13.31720
2   1   5     -14.61700
2   1   6     -19.44180
2   1   7     -31.1112
2   1   8     -44.943
3   1   8      -26
0   1   1      -9.03000
0   1   2     -19.45000
0   1   3     -30.67000
$end
```

Схема 17

Данные ЯМ релаксации вводятся в теге \$relax (Схема 18). Параметр kw указывает ионное произведение воды. После ключевого слова «data:» вводятся значения pH, коэффициент релаксационной эффективности, общие концентрации базисных частиц (кроме протона) в порядке очередности в матрице стехиометрии. Если указать перед «data:» параметры c1, c2, ..., cN как в рН-метрии, то после «data:» их не нужно указывать для каждой точки. После ключевого слова «k:» вводятся времена спин-спиновой или спин-решеточной релаксации и константы скорости реакций обмена. В таблицу вводятся только столбцы с параметрами, которые имеют ненулевые значения, вводить все возможные параметры нет необходимости. Сначала вводятся обозначения параметров, затем и сами параметры для каждой частицы системы, участвующей в обмене: параметр K представляет собой приведенную константу скорости обмена, T2 (T1) – время спин-спиновой (спин-решеточной) релаксации. Через



подчеркивание указывается тип обмена: *\_w* – водный обмен, *\_L* – лигандный обмен, *\_OH* – гидроксидный обмен, *\_H* – протонный обмен. Например, в случае лигандного обмена параметр его представляется как *KN\_L*, где *N* – номер формы лиганда (Схема 18).

```

$relax
kw=1.66e-14
data:
1.9000    6.0239E+02    0.0996    0.0386
2.7500    5.9386E+02    0.0996    0.0386
3.4100    5.3222E+02    0.0996    0.0386
3.8400    3.9869E+02    0.0996    0.0386
.....
-//-//-//-//-//-//-//-//-//-//
.....
13.3600   6.1561E+01    0.0996    0.0386
13.6700   5.9381E+01    0.0996    0.0386
13.9300   6.0068E+01    0.0996    0.0386
k:
      K_w      K3_L      K4_L      T2_L
2      5.9976E+02    0.0000E+00    0.0000E+00    0.0000E+00
6      2.4710E+02    0.0000E+00    0.0000E+00    1.5000E-05
7      1.1005E+02    0.0000E+00    0.0000E+00    1.5000E-05
9      1.6233E+02    6.4792E+03    9.9136E+02    1.5000E-05
10     3.7983E+01    1.0000E+01    2.0000E+01    1.5000E-05
11     6.3295E+01    5.0000E+03    1.0000E+03    1.5000E-05
12     3.5761E+01    5.0000E+03    1.0000E+03    1.5000E-05
13     1.0310E+01    1.7046E+04    8.2919E+02    1.5000E-05
$end

```

**Схема 18**

### *Расчет*

Откроем получившийся *stb*-файл. В рабочей области программы открываются три окна: окно с матрицей стехиометрии, окно с релаксационными данными и окно с константами скорости реакций обмена и временами релаксации. Выбираем в последнем окне те параметры, которые необходимо оптимизировать (Схема 19). Для того чтобы выбрать параметр, нужно кликнуть мышью в соответствующую ячейку в таблице. Выберем в матрице стехиометрии нововведенную форму 13 и поставим галочку на «other par» в окне с релаксационными данными для того, чтобы подобрать релаксационные параметры без подбора констант равновесий.

	K_w	n_L	K0_L	K1_L	K2_L	K3_L	K4_L	T2_L	w_L
1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2	599.76	1	0	0	0	0	0	0	0
3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
5	0	1	0	0	0	0	0	0	0
6	247.1	1	0	0	0	0	0	1.5e-05	0
7	110.05	1	0	0	0	0	0	1.5e-05	0
8	0	1	0	0	0	0	0	0	0
9	162.33	1	0	0	0	6479.2	991.36	1.5e-05	0
10	37.983	1	0	0	0	10	20	1.5e-05	0
11	63.295	1	0	0	0	5000	1000	1.5e-05	0
12	35.761	1	0	0	0	5000	1000	1.5e-05	0
13	10.31	1	0	0	0	17046	829.19	1.5e-05	0
14	0	1	0	0	0	0	0	0	0

**Схема 19**

Нажмем кнопку «Start» для оптимизации параметров, после ее завершения скопируем новые значения релаксационных параметров в таблицу кнопкой «Paste» (Схема 20). Для подбора константы равновесия выбранной реакции уберем галочку «other par», поставим галочку «numeric» и нажмем кнопку «Start». Полученные данные приведены на Схеме 21.

	init	calc	dX
2K_w	599.76	608.246	42.0746
6K_w	247.1	72.3852	340.274
7K_w	110.05	173.342	70.8798
9K_w	162.33	46.8932	98.4154
10K_w	37.983	37.6581	5.92362
11K_w	63.295	61.9904	28.4411
12K_w	35.761	58.2887	14.0692
13K_w	10.31	145.004	17.2044
13K3_L	17046	16963.4	1.59365e+13

**Схема 20**

	init	calc	dX	max C
13	-26	-27.9678	0.0129632	0.010791

**Схема 21**

### ***Некоторые алгоритмы оптимизации в программе STALABS***

Кроме известных из литературы расчетных соотношений, представленных в разделе 1.2, в программе STALABS используются некоторые другие алгоритмы, которые рассматриваются ниже.

Аналитическая производная функции отклика от констант равновесия в релаксационных методах приближенно вычисляется так же, как и в методе спектрофотометрии. Для нахождения физико-химических параметров релаксационных методов вычисляется первая аналитическая производная функции отклика от этих параметров в предположении, что параметры не зависят друг от друга, от равновесных концентраций, констант равновесия и других параметров системы. Данные расчета с использованием численных и аналитических производных хорошо согласуются между собой.

Получим выражения для аналитических производных функции отклика от релаксационных параметров. В релаксационных методах в качестве функции отклика ( $F$ ) используется парамагнитный вклад ( $\rho$ ) в обратные величины измеряемых времен  $T_1$  и  $T_2$  от  $M$  химических форм  $\{A_j, j = \overline{1, M}\}$  {уравнения (34), (35)}. Выражение для коэффициента спин-решеточной релаксации является частным случаем выражения для коэффициента спин-спиновой релаксации при  $\Delta\omega = 0$  {см. уравнения (36), (37)}, поэтому рассмотрим только случай спин-спиновой релаксации.

Найдем производные функции отклика  $F$  от обратной величины времени жизни ядер растворителя в координационной сфере парамагнетика ( $\tau_{(n)}^{-1}$ ), времени спин-спиновой релаксации в этой сфере ( $T_{2(n)}$ ), разности ларморовых частот прецессий ядер в первой координационной сфере и в объеме раствора ( $\Delta\omega_{(n)}$ ) и констант скорости реакций химического обмена первого и второго кинетических порядков ( $k_0^{(n)}$  и  $k_m^{(n)}$  соответственно) в  $n$ -ом неэквивалентном положении для  $j$ -ой формы. Для этого перепишем выражение для  $K_2$  в следующем виде {ср. уравнение (37)}:

$$K_2 = \sum_{n=0}^{q-1} P'_{(n)} \frac{\tau_{(n)}^{-1} + T_{2(n)} \tau_{(n)}^{-2} + T_{2(n)}^2 \tau_{(n)}^{-1} \Delta \omega_{(n)}^2}{1 + 2T_{2(n)} \tau_{(n)}^{-1} + T_{2(n)}^2 \tau_{(n)}^{-2} + T_{2(n)}^2 \Delta \omega_{(n)}^2} = \sum_{n=0}^{q-1} P'_{(n)} \frac{A_{(n)}}{B_{(n)}}. \quad (52)$$

Производная  $F$  от времени спин-спиновой релаксации для  $j$ -ой формы в  $n$ -ом неэквивалентном положении равна:

$$\frac{\partial F}{\partial T_{2j(n)}} = P'_{(n)} \left[ \frac{(\tau_{j(n)}^{-2} + 2T_{2j(n)} \tau_{j(n)}^{-1} \Delta \omega_{j(n)}^2) \times B_{j(n)}}{B_{j(n)}^2} - \frac{(2\tau_{j(n)}^{-1} + 2T_{2j(n)} \tau_{j(n)}^{-2} + T_{2j(n)}^2 \Delta \omega_{j(n)}^2) \times A_{j(n)}}{B_{j(n)}^2} \right] [A_j]. \quad (53)$$

Производная  $F$  от квадрата разности ларморовых частот прецессий составляет:

$$\frac{\partial F}{\partial \Delta \omega_{j(n)}^2} = P'_{(n)} \frac{(2T_{2j(n)}^2 \tau_{j(n)}^{-1} \Delta \omega_{j(n)}) \times B_{j(n)} - (2T_{2j(n)}^2 \Delta \omega_{j(n)}) \times A_{j(n)}}{B_{j(n)}^2} [A_j]. \quad (54)$$

Производная  $F$  от констант скорости реакций химического обмена есть:

$$\frac{\partial F}{\partial k_{j(n)}} = P'_{(n)} \left[ \frac{(\frac{\partial \tau_{j(n)}^{-1}}{\partial k_{j(n)}} + 2\tau_{j(n)}^{-1} T_{2j(n)} \frac{\partial \tau_{j(n)}^{-1}}{\partial k_{j(n)}} + T_{2j(n)}^2 \Delta \omega_{j(n)}^2 \frac{\partial \tau_{j(n)}^{-1}}{\partial k_{j(n}}) \times B_{j(n)}}{B_{j(n)}^2} - \frac{(2T_{2j(n)} \frac{\partial \tau_{j(n)}^{-1}}{\partial k_{j(n)}} + 2T_{2j(n)}^2 \tau_{j(n)}^{-1} \frac{\partial \tau_{j(n)}^{-1}}{\partial k_{j(n)}}) \times A_{j(n)}}{B_{j(n)}^2} \right] [A_j]. \quad (55)$$

Производные обратной величины времени жизни ядер от констант скорости реакций химического обмена даются соотношениями:

$$\frac{\partial \tau_{(n)}^{-1}}{\partial k_0^{(n)}} = 1, \quad (56)$$

$$\frac{\partial \tau_{(n)}^{-1}}{\partial k_m^{(n)}} = [A_{m(n)}]. \quad (57)$$

Все приведенные производные используются в процедуре оптимизации параметров метода ЯМ релаксации.

Вероятно, наиболее важным преимуществом программы STALABS является возможность совместной обработки данных сразу нескольких физико-химических методов при исследовании координационных соединений.

Совместная обработка экспериментальных данных об  $s$  свойствах, измеренных несколькими методами с одновременным определением физико-химических параметров, может быть проведена с помощью нелинейного метода наименьших квадратов через минимизацию целевой функции {ср. уравнение (39)}:

$$\Phi(\eta, \theta) = \sum_{k=1}^s \sum_{i=1}^{N_k} w_{ii} \cdot (F_i^{\text{эксп.}} - F_i^{\text{теор.}})^2, \quad (58)$$

где  $\eta$  – набор спектральных, релаксационных и кинетических параметров, рассмотренных выше, весовой коэффициент в программе вычисляется по следующему выражению:

$$w_{ii} = \frac{\sigma_F^2}{F_i^{\text{эксп.}} \cdot F_i^{\text{теор.}}}, \quad (59)$$

где  $\sigma_F^2$  вычисляется по выражению (46). Обобщенный вектор невязок  $\mathbf{r}$  имеет размерность  $N = \sum_{k=1}^s N_k$ , а обобщенный Якобиан  $\mathbf{J}$  имеет размерность  $N \times d$  ( $d$  – число подбираемых параметров). Таким образом, чтобы найти константы равновесия в текущей системе по данным нескольких методов, должна быть решена следующая система уравнений:

$$\mathbf{J}^T \mathbf{J} \Delta \theta = \mathbf{J}^T \mathbf{r}. \quad (60)$$

Поправочный вектор к приближаемым параметрам,  $\Delta \theta$  (шаг минимизации), получается из уравнения (60). Для таких систем настоящая программа предлагает два алгоритмических пути решения:

- 1) Метод доверительных подпространств, основанный на внутренне-отраженном методе Ньютона [131, 132]. Это алгоритм большой размерности с подбором шага минимизации на каждой итерации по приближенному решению большой линейной системы уравнений с использованием метода сопряженных градиентов для нахождения локального минимума. Этот алгоритм способен оптимизировать большое число параметров за малое число итераций и может сходиться с исходных значений, далеких от минимума.

Он позволяет решать задачи с равновесиями лучше, чем многие другие классические методы минимизации, использующие первые производные. Однако метод имеет и ограничения: функция должна быть непрерывной, число подбираемых параметров должно быть меньше числа экспериментальных значений. Инкремент  $\Delta \boldsymbol{\theta}_k = \boldsymbol{\theta}_{k+1} - \boldsymbol{\theta}_k$  является приближенным решением квадратичной задачи:

$$\min \left\{ f_k(\Delta \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{g}_k^T \Delta \boldsymbol{\theta} + \frac{1}{2} \Delta \boldsymbol{\theta}^T \mathbf{B}_k \Delta \boldsymbol{\theta} \right\}, \quad (61)$$

где  $\mathbf{g} = \mathbf{J} \mathbf{r}$ ,  $\mathbf{B} = \mathbf{g} \mathbf{g}^T$  и  $k$  – номер итерации. После ее решения вычисляется следующая функция:

$$p_k^Y = \frac{(Y(\boldsymbol{\theta}_k + \Delta \boldsymbol{\theta}_k) - Y(\boldsymbol{\theta}_k))}{f_k(\Delta \boldsymbol{\theta}_k)}. \quad (62)$$

Если  $p_k^Y > \mu$  ( $\mu$  – критерий значимости), тогда  $\boldsymbol{\theta}_{k+1} = \boldsymbol{\theta}_k + \Delta \boldsymbol{\theta}_k$ , иначе  $\boldsymbol{\theta}_{k+1} = \boldsymbol{\theta}_k$  и расчет продолжается.

- 2) Метод сингулярного разложения матрицы Якоби [133, 134]. Этот метод сходится даже тогда, когда матрица  $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$  слабо обусловлена (имеет детерминант, близкий к нулю). Слабая обусловленность возникает тогда, когда исходные параметры заданы далеко от реальных значений или когда два или более параметров сильно закоррелированы между собой. Сначала выполняется сингулярное разложение взвешенной матрицы Якоби:

$$\mathbf{J} = \mathbf{U} \boldsymbol{\Sigma} \mathbf{V}, \quad (63)$$

где  $\mathbf{U}$  – унитарная матрица размерности  $N \times N$ ,  $\boldsymbol{\Sigma}$  – прямоугольная диагональная матрица размерности  $N \times d$ ,  $\mathbf{V}$  унитарная матрица размерности  $d \times d$ . Затем вычисляется ошибка  $\tau = \sigma_0 \max(\boldsymbol{\Sigma})$  и составляется вектор  $\mathbf{p}$  из индексов элементов  $\mathbf{diag}(\boldsymbol{\Sigma})$ , которые больше, чем  $\tau$ . Наконец вычисляется шаг минимизации следующим образом:

$$\Delta \theta_i = \sum_{j=1}^P \frac{V_{ipj} (\sum_k^N U_{kpj} r_k^w)}{\sum_{p,j} p_j}, \quad (64)$$

где  $j = \overline{1, P}$  – индекс элемента вектора  $\mathbf{p}$ ,  $k = \overline{1, N}$  – число экспериментальных точек,  $i = \overline{1, D}$  – число подбираемых параметров. Этот алгоритм часто сходится за меньшее число итераций, чем предыдущий, если исходные значения параметров близки к значениям в локальном минимуме, также он требует меньше процессорного времени из-за более простых вычислений. Недостатки алгоритма: плохая сходимость при исходном приближении, далеком от минимума, и заикливание в некоторых случаях.

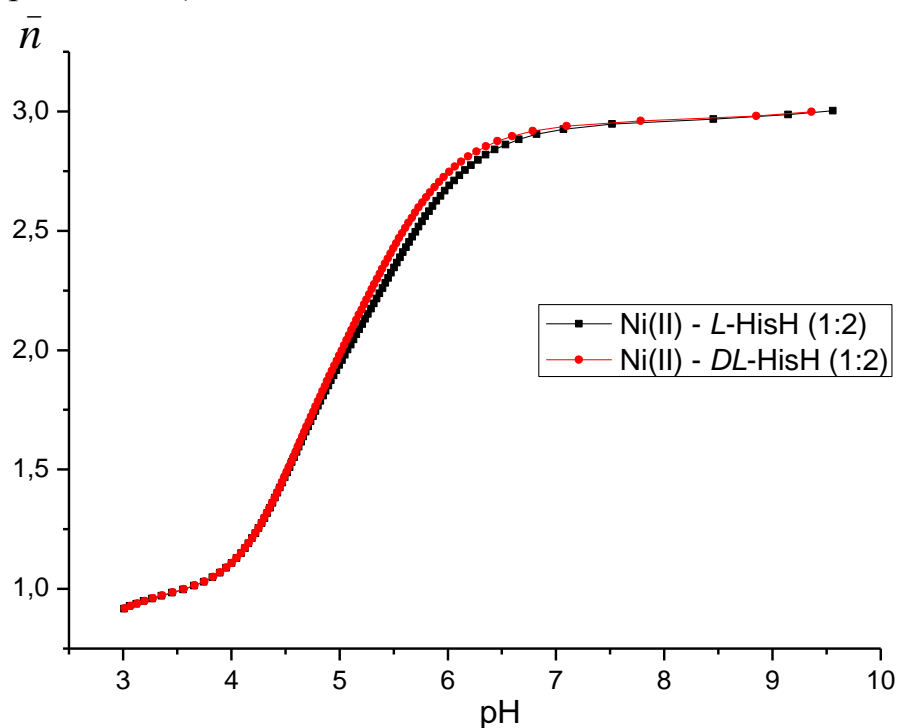
Оба алгоритма минимизации могут работать как с аналитическими, так и с численными производными и успешно апробированы в настоящей работе.

Рассмотрим далее результаты, полученные с использованием программы STALABS.

### **3.2. Термодинамика, стереоселективность комплексообразования, структура, спектральные и релаксационные характеристики комплексов в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин**

Комплексообразование и физико-химические характеристики комплексных частиц в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин исследованы в данной работе в первую очередь и наиболее подробно по нескольким причинам: 1) гистидиновый остаток играет выдающуюся роль в биологических системах; 2) комплексообразование различных металлов с гистидином протекает наиболее сложно среди всех аминокислот; 3) несмотря на несколько попыток исследования этих систем, отраженных в литературе, описание их в широком диапазоне pH и концентраций компонентов до сих пор не было достигнуто; 4) представляет большой интерес сравнение различных характеристик систем никель(II) – *L/DL*-гистидин с системами медь(II) – *L/DL*-гистидин, исследованными нами ранее [135].

Необходимые для описания комплексообразования константы протонирования гистидина на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$  при 25.0 °С были определены в работе [135]. Кривые титрования в виде зависимостей функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от рН в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин при соотношении металл/лиганд 1:2 приведены на рис. 2. Рассчитанные из них составы и константы образования комплексов представлены в табл. 3, где в скобках даны стандартные отклонения (см. также Приложение).



**Рис. 2.** Зависимости функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от рН в системах Ni(II) – *L*-HisH (1:2) и Ni(II) – *DL*-HisH (1:2) в условиях титрования при 25.0 °С на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$ ;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.792 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 9.996 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{DL-HisH}} = 9.987 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.054$  М,  $V_0 = 20$  мл.

По данным рН-метрического титрования (рис. 2) удастся достоверно охарактеризовать только 4 комплекса (4-7 в табл. 3), диаграммы распределения которых приведены на рис. 3. Результаты настоящей работы подтверждают корректность описания равновесий в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин четырьмя комплексными формами при соотношении металл/лиганд 1:2, миллимолярных концентрациях никеля(II) и  $\text{pH} < 11.5$ , о чем сообщалось ранее в литературе (см. раздел 1.1). Однако вопрос о комплексообразовании в данных системах при других экспериментальных условиях оставался открытым.



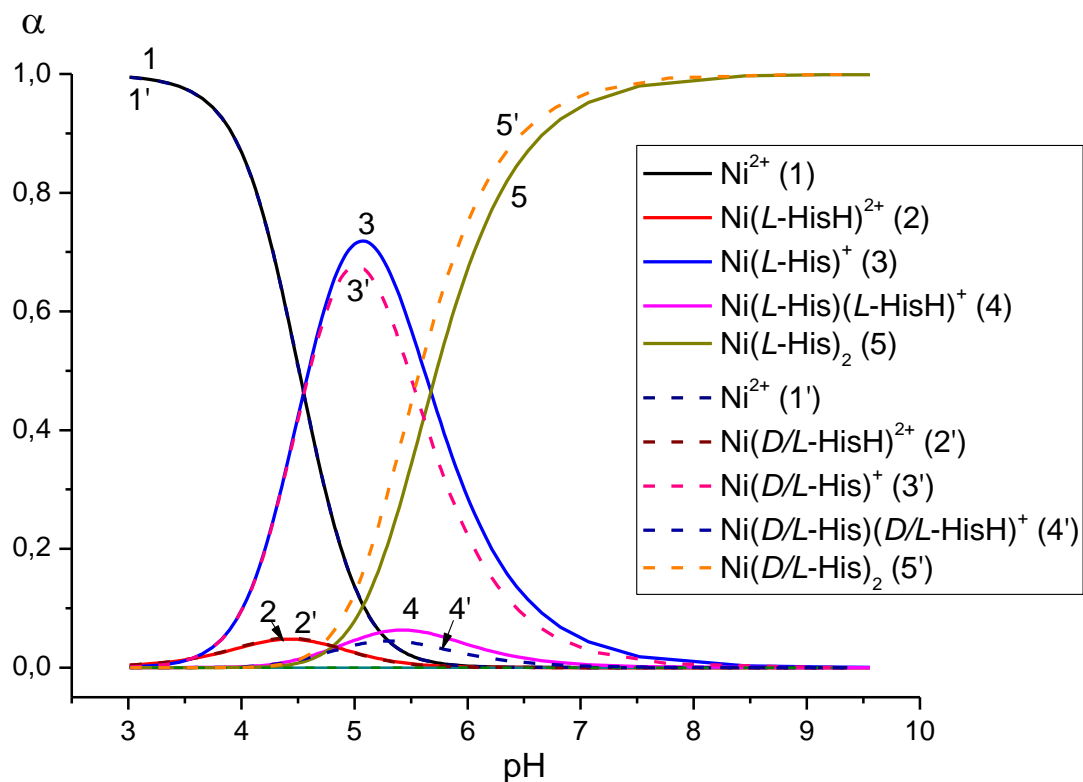
Для решения этого вопроса на следующем этапе работы выполнено совместное исследование систем никель(II) – *L/DL*-гистидин методами pH-метрии, многоволновой спектрофотометрии и ЯМ релаксации при децимолярных концентрациях металла, повышенных соотношениях лиганд/металл (свыше 2) и в расширенных диапазонах pH (вплоть до 14). Кривые титрования в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин при соотношении металл/лиганд 1:4 и концентрации никеля(II)  $9.880 \cdot 10^{-3}$  М приведены на рис. 4. Электронные спектры поглощения растворов в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин при соотношении металл/лиганд 1:2.5 ( $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  М) и различных значениях pH представлены на рис. 5, 6. Полученные зависимости молярного коэффициента экстинкции ( $\epsilon$ ) от pH при некоторых выбранных длинах волн даны на рис. 7. Зависимости коэффициента спин-спиновой релаксации  $(c_M T_{2p})^{-1}$  от pH в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин при различных соотношениях металл/лиганд сопоставлены на рис. 8, 9.

Совместная обработка приведенных данных (рис. 4-9), выполненная по программе STALABS, позволила установить наличие и определить константы образования помимо четырех вышеупомянутых еще семи комплексных форм,  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH}_{-1})^-$ ,  $\text{Ni}(\text{HisH}_{-1})_2^{2-}$ ,  $\text{Ni}(\text{His})_2(\text{HisH})$ ,  $\text{Ni}(\text{His})_3^-$ ,  $\text{Ni}_2(\text{His})_3(\text{HisH})_3^+$ ,  $\text{Ni}_2(\text{His})_4(\text{HisH})_2$  и  $\text{Ni}_4(\text{His})_8(\text{HisH})_3$  (табл. 3 и Приложение). Последние две формы являются минорными и фиксируются только в ЯМ релаксационных экспериментах, отвечая за появление характерных максимумов на зависимостях коэффициента спин-спиновой релаксации  $(c_M T_{2p})^{-1}$  вблизи pH 8 (рис. 8, 9). Значения логарифмов констант образования ( $\lg \beta$ ) формы  $\text{Ni}_2(\text{His})_4(\text{HisH})_2$  составляют 34.7(1) и 35.1(1), а формы  $\text{Ni}_4(\text{His})_8(\text{HisH})_3$  – 70.4(2) и 71.7(2) для систем никель(II) – *L*-гистидин и никель(II) – *DL*-гистидин соответственно (Приложение). Комплексы  $\text{Ni}_2(\text{His})_4(\text{HisH})_2$  и  $\text{Ni}_4(\text{His})_8(\text{HisH})_3$  являются двумя минимально необходимыми частицами, обеспечивающими наилучшее описание всей совокупности полученных релаксационных зависимостей, однако не исключено, что существует более сложные полиядерные формы, дающие подоб-

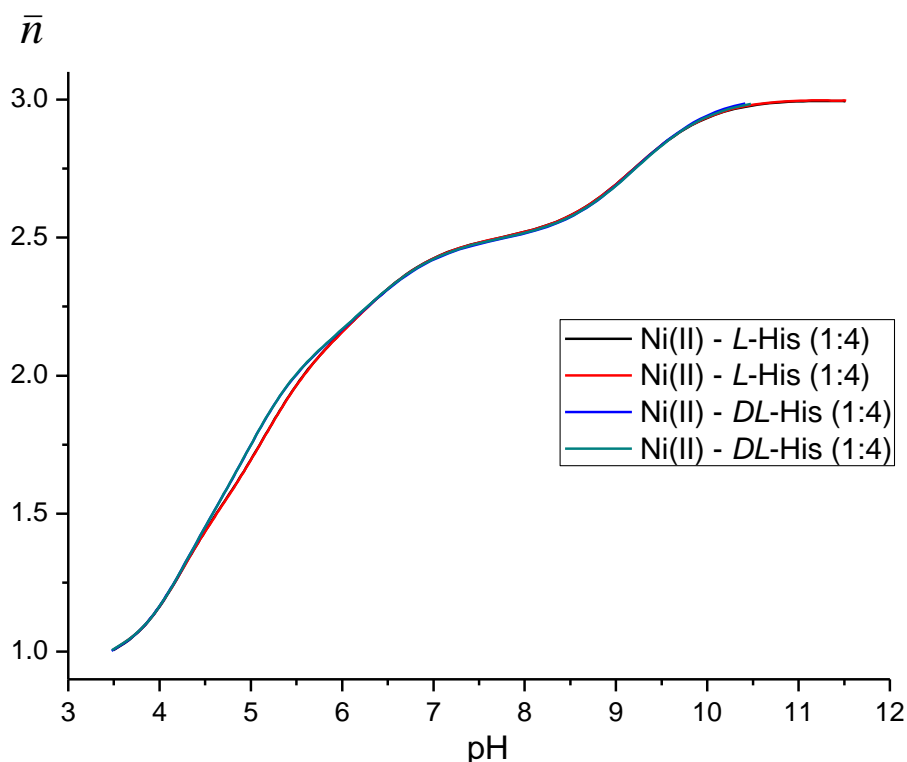
ное описание. Отметим, что семь упомянутых комплексов удалось охарактеризовать как благодаря выбору нетрадиционных экспериментальных условий, так и использованию нескольких методов исследования и новой компьютерной программы.

Диаграммы распределения комплексов в условиях спектрофотометрического и ЯМ релаксационного экспериментов представлены на рис. 10. Рассчитанные по программе STALABS электронные спектры поглощения индивидуальных форм, присутствующих в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин, включая акваион и исключая минорные в данных условиях комплексы, приведены на рис. 11, 12, а параметры электронных спектров поглощения с отнесением спектральных линий согласно [136] даны в табл. 4 (обозначены переходы электрона в возбужденные состояния с терма основного состояния  $^3A_{2g}$  для случая приближенно октаэдрической симметрии,  $O_h$ ).

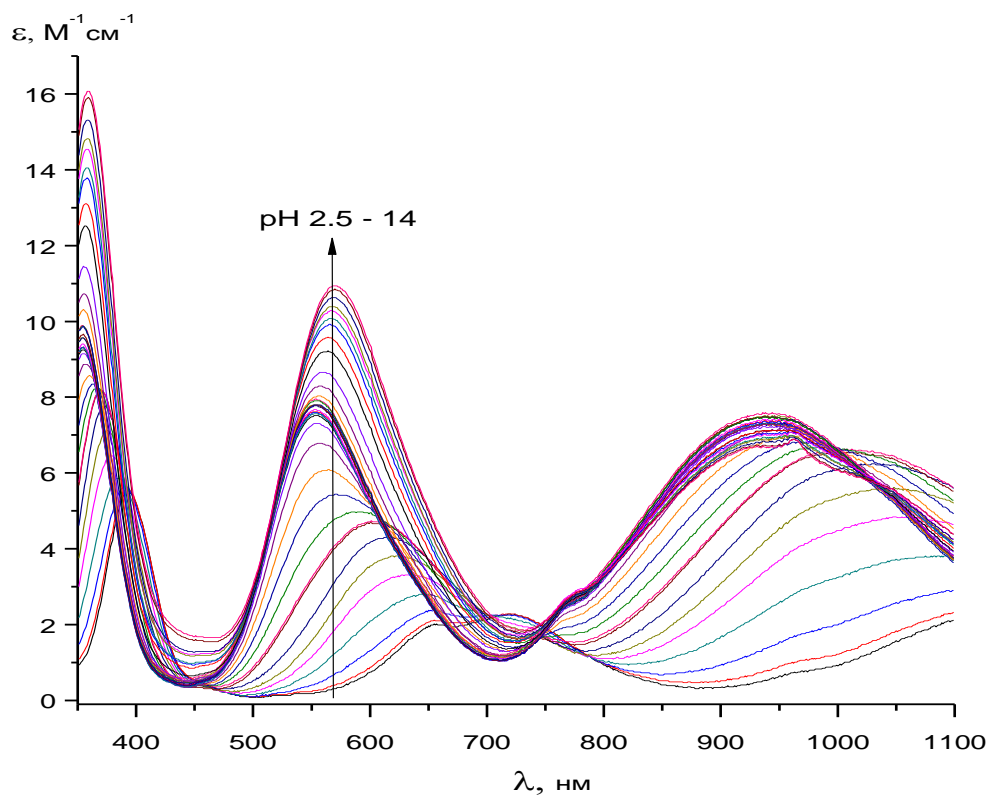
В результате моделирования зависимостей  $(c_M T_{2p})^{-1}$  от pH в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин (рис. 8, 9) по программе STALABS получены значения параметров релаксации всех накапливающихся комплексных форм (Приложение). Не зависящие от концентрации лигандов вклады в коэффициенты спин-спиновой релаксации ( $K_{2(0)}$ ) для форм  $Ni(His)_2$ ,  $Ni(His)(HisH_1)^-$ ,  $Ni(HisH_1)_2^{2-}$ ,  $Ni(His)_3^-$ ,  $Ni_2(His)_3(HisH)_3^+$ ,  $Ni_2(His)_4(HisH)_2$  и  $Ni_4(His)_8(HisH)_3$  по данным расчета составили соответственно  $41 \pm 1$ ,  $75 \pm 4$ ,  $55 \pm 3$ ,  $79 \pm 3$ ,  $64 \pm 2$ ,  $1170 \pm 30$  и  $1140 \pm 80$   $M^{-1} \cdot c^{-1}$  в системе никель(II) – *L*-гистидин и  $20 \pm 2$ ,  $49 \pm 8$ ,  $32 \pm 8$ ,  $37 \pm 5$ ,  $48 \pm 10$ ,  $561 \pm 168$  и  $983 \pm 96$   $M^{-1} \cdot c^{-1}$  в системе никель(II) – *DL*-гистидин (Приложение). Оценка константы скорости химического обмена второго кинетического порядка между первой координационной сферой комплекса  $Ni(His)_2$  и формой лиганда  $His^-$  в объеме раствора ( $k_L$ ) для системы никель(II) – *L*-гистидин составила  $(5 \pm 1) \cdot 10^3$   $M^{-1} \cdot c^{-1}$  (Приложение), что близко к значению  $k_L$ , полученному ранее в экспериментах, выполненных для более широкого диапазона концентраций лиганда:  $k_L = (5.4 \pm 0.2) \cdot 10^3$   $M^{-1} \cdot c^{-1}$  [54].



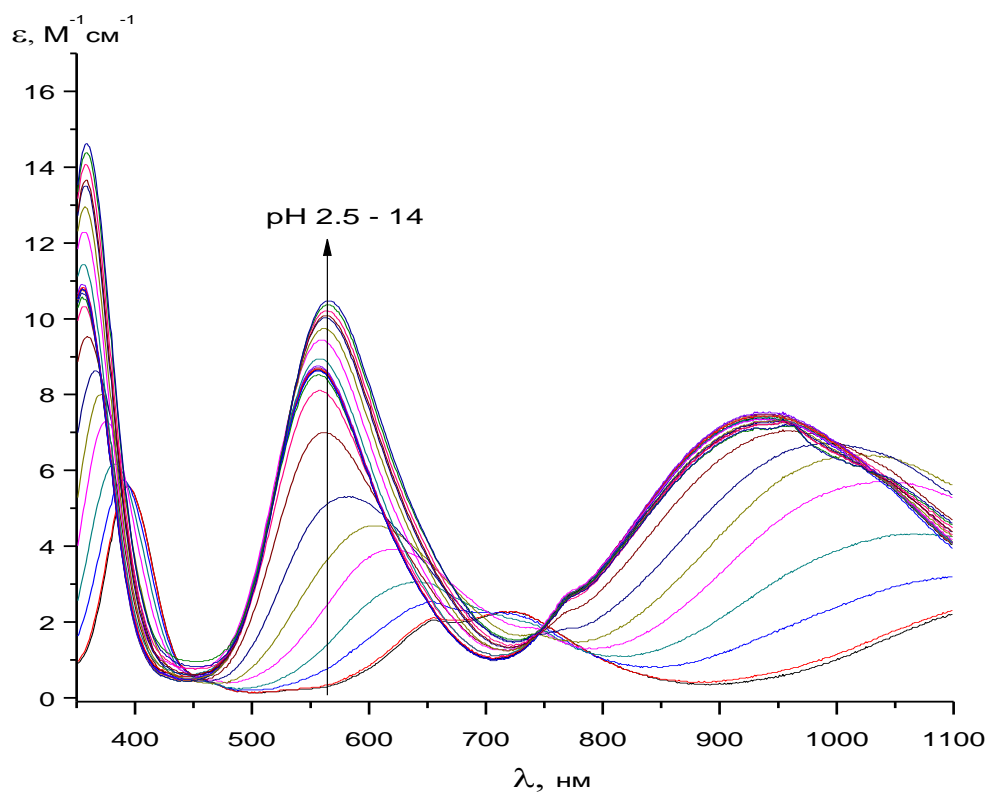
**Рис. 3.** Распределение долей накопления комплексов ( $\alpha$ ) в зависимости от pH в системах Ni(II) – L-HisH (1:2) и Ni(II) – DL-HisH (1:2) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.792 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 9.996 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{DL-HisH}} = 9.987 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.109$  М,  $V_0 = 20$  мл.



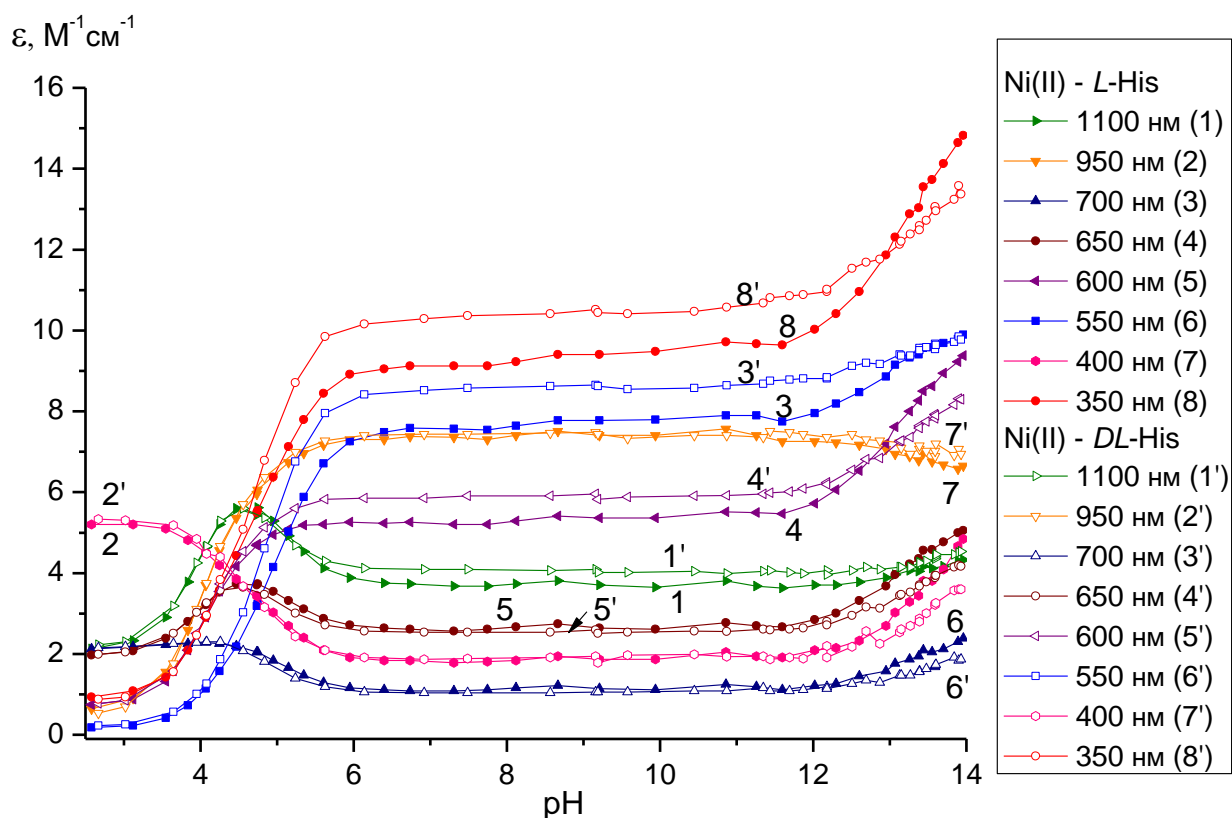
**Рис. 4.** Зависимости функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от pH в системах Ni(II) – L-HisH (1:4) и Ni(II) – DL-HisH (1:4) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub> на двух различных электродах;  $c_{\text{Ni(II)}} = 9.880 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 4.002 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{\text{DL-HisH}} = 4.004 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.1090$  М,  $V_0 = 20$  мл.



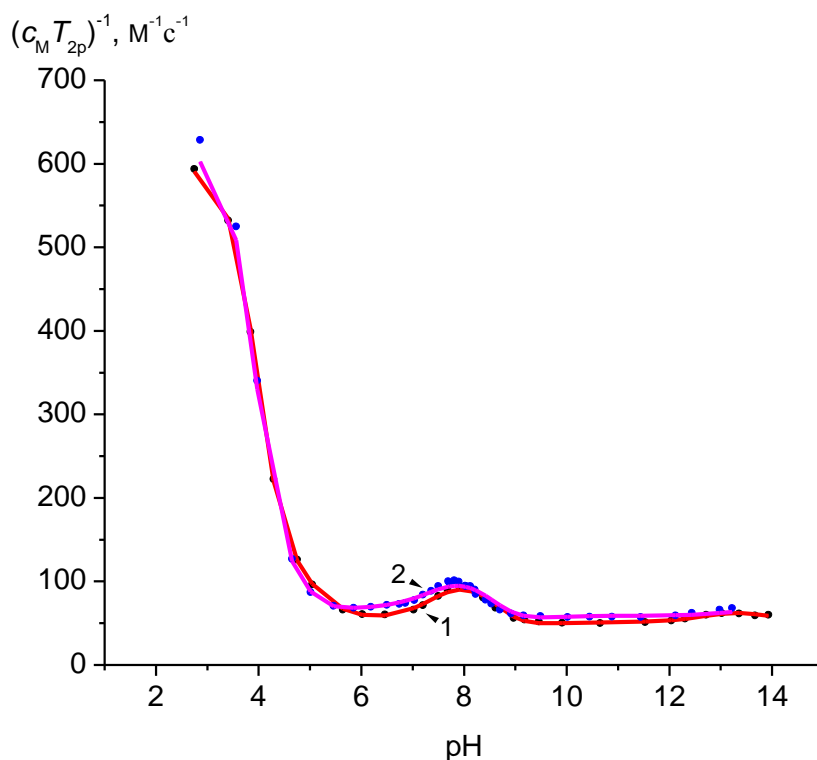
**Рис. 5.** Спектры поглощения растворов при различных значениях pH (2.5-14) в системе Ni(II) – *L*-HisH (1:2.5);  $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{\text{L-HisH}} = 1.001 \cdot 10^{-1}$  M, 1.0 M KNO<sub>3</sub>, 25 °C.



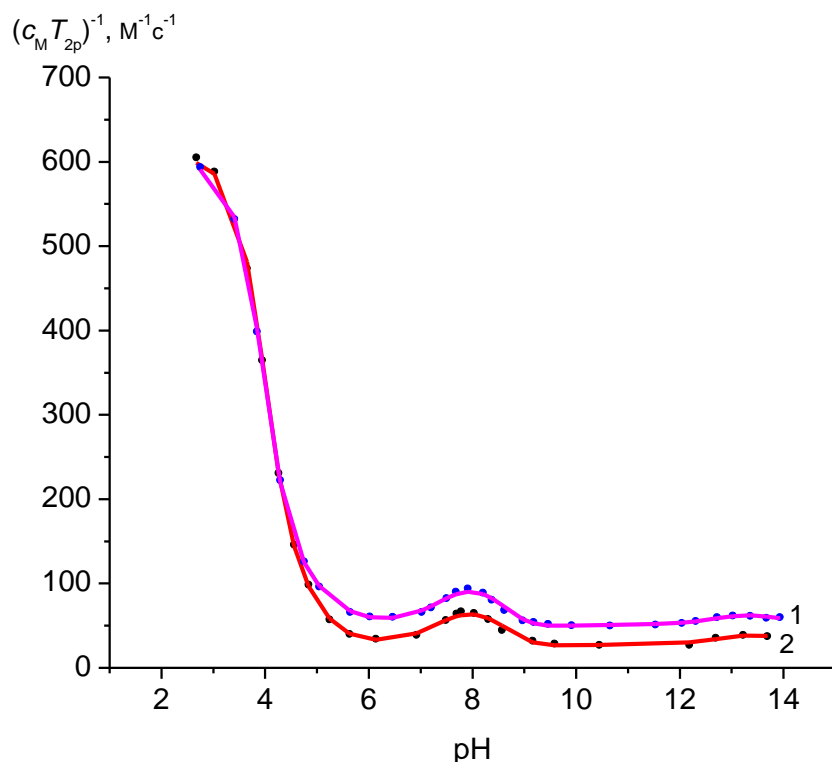
**Рис. 6.** Спектры поглощения растворов при различных pH (2.5-14) в системе Ni(II) – *DL*-HisH (1:2.5);  $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{\text{DL-HisH}} = 1.002 \cdot 10^{-1}$  M, 1.0 M KNO<sub>3</sub>, 25 °C.



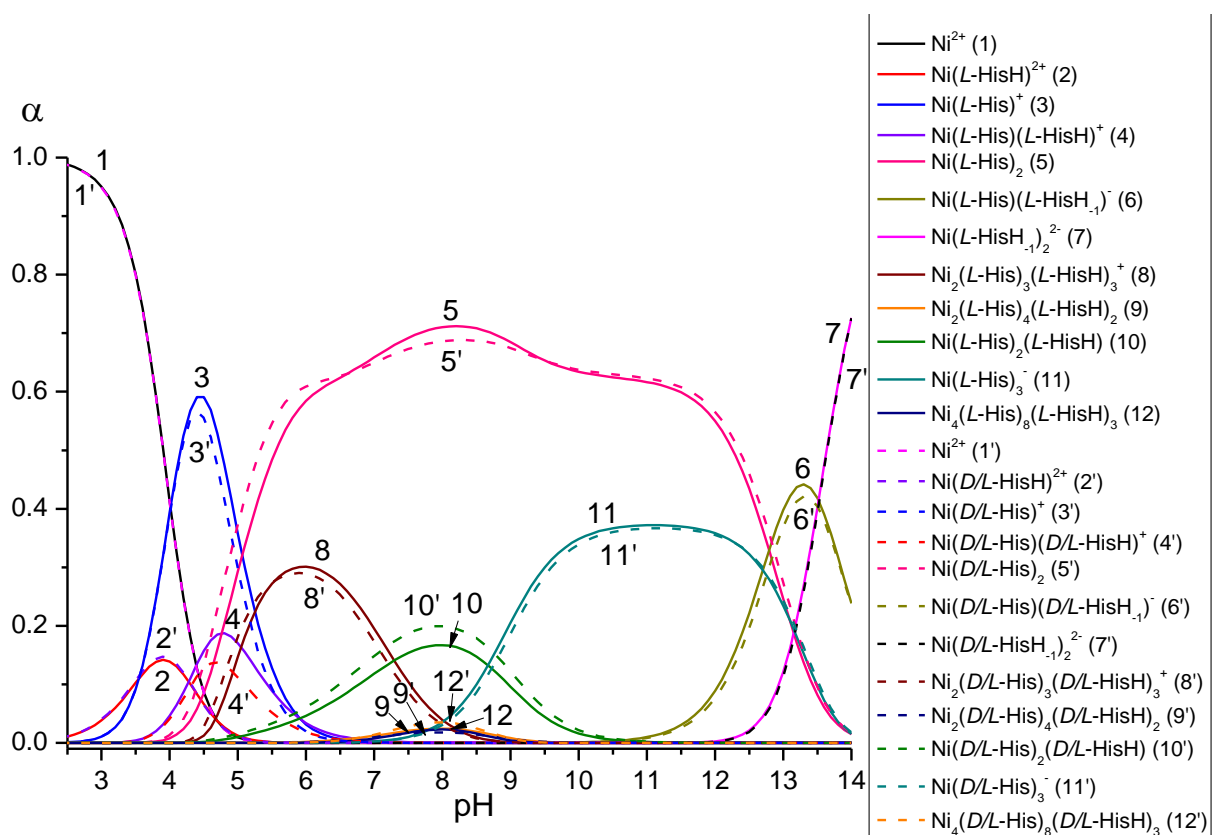
**Рис. 7.** Зависимости молярного коэффициента экстинкции ( $\epsilon$ ) при различных длинах волн от pH в системах Ni(II) – L-HisH (1:2.5) и Ni(II) – DL-HisH (1:2.5);  $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ,  $c_{\text{L-HisH}} = 1.001 \cdot 10^{-1} \text{ M}$ ,  $c_{\text{DL-HisH}} = 1.002 \cdot 10^{-1} \text{ M}$ , 1.0 M  $\text{KNO}_3$ , 25 °C.



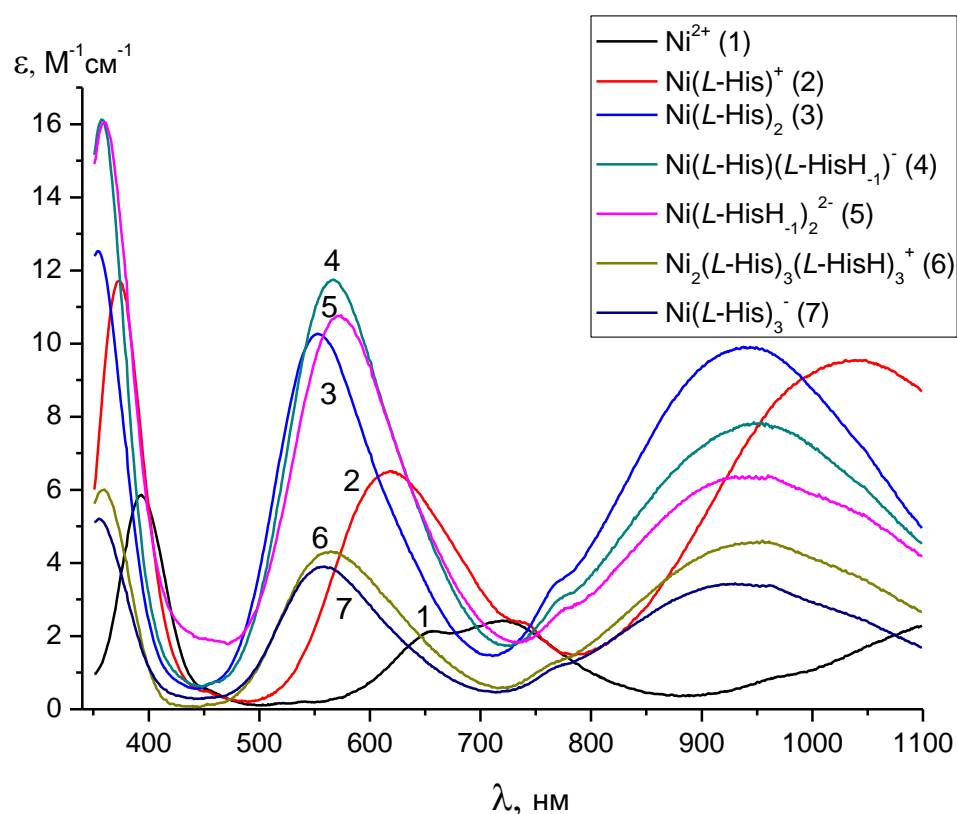
**Рис. 8.** Экспериментальные (точки) и рассчитанные (линии) зависимости коэффициента спин-спиновой релаксации  $(c_M T_{2p})^{-1}$  от pH в системе Ni(II) – L-HisH: 1 –  $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ,  $c_{\text{L-HisH}} = 9.960 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ; 2 –  $c_{\text{Ni(II)}} = 1.000 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ,  $c_{\text{DL-HisH}} = 0.1000 \text{ M}$ ; 1.0 M  $\text{KNO}_3$ , 25 °C.



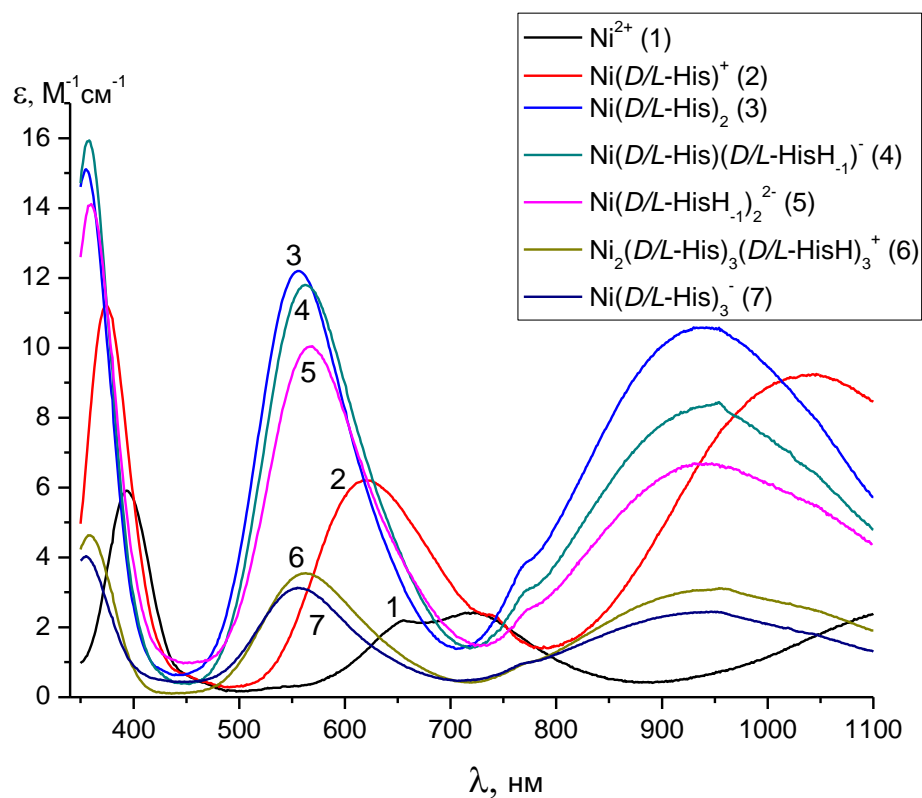
**Рис. 9.** Экспериментальные (точки) и рассчитанные (линии) зависимости коэффициента спин-спиновой релаксации  $(c_M T_{2p})^{-1}$  от pH в системах Ni(II) – *L*-HisH (1) ( $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{L\text{-HisH}} = 9.960 \cdot 10^{-2}$  M) и Ni(II) – *DL*-HisH (2) ( $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{DL\text{-HisH}} = 1.002 \cdot 10^{-1}$  M); 1.0 M KNO<sub>3</sub>, 25 °C.



**Рис. 10.** Распределение долей накопления комплексов ( $\alpha$ ) в зависимости от pH в системах Ni(II) – *L*-HisH (1:2.5) и Ni(II) – *DL*-HisH (1:2.5) при 25 °C на фоне 1.0 M KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{L\text{-HisH}} = 0.1001$  M,  $c_{DL\text{-HisH}} = 0.1002$  M.



**Рис. 11.** Реконструированные электронные спектры поглощения комплексов в системе Ni(II) – *L*-HisH (1:2.5);  $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{\text{L-HisH}} = 0.1001$  M, 1.0 M KNO<sub>3</sub>, 25 °C.



**Рис. 12.** Реконструированные электронные спектры поглощения комплексов в системе Ni(II) – *DL*-HisH (1:2.5);  $c_{\text{Ni(II)}} = 3.859 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{\text{DL-HisH}} = 0.1002$  M, 1.0 M KNO<sub>3</sub>, 25 °C.

Рассмотрим результаты, представленные в табл. 3. Найденные значения констант образования комплексов 4-7 достаточно хорошо соответствуют литературным данным, полученным на других солевых фонах [15, 22, 33]. Отметим близость найденной величины логарифма константы образования *трис*-комплекса  $\text{Ni}(\text{L-His})_3^-$  (17.34, табл. 3) к ее оценкам, полученным ранее при ионной силе 0.2 и 25 °C (17.40, 17.25 [137]). Разность логарифмов констант депротонирования ( $\text{pK}_a$ ) для комплексов  $\text{Ni}(\text{His})_2\text{H}_{-1}^-$  и  $\text{Ni}(\text{His})_2$  в системе никель(II) – *L*-гистидин ( $13.52 - 12.79 = 0.73$ , табл. 3), близка к соответствующей разности для аналогичных форм в системе медь(II) – *L*-гистидин ( $12.45 - 11.63 = 0.82$  [135]) и аналогичных комплексов меди(II) с гистамином (Hm),  $\text{Cu}(\text{Hm})_2\text{H}_{-1}^+$  и  $\text{Cu}(\text{Hm})_2^{2+}$  ( $11.9 - 11.1 = 0.8$  [138]). Этот факт свидетельствует о депротонировании имидазольных групп в комплексах  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH}_{-1})^-$  и  $\text{Ni}(\text{HisH}_{-1})_2^{2-}$ . Сравнительно невысокие и довольно близкие друг к другу значения ступенчатых констант устойчивости *трис*-комплексов  $\text{Ni}(\text{L-His})_2(\text{L-HisH})$  ( $\lg K = 16.81 - 15.48 = 1.33$ ) и  $\text{Ni}(\text{L-His})_3^-$  ( $\lg K = 17.34 - 15.48 = 1.86$ ) согласуются с монодентатной координацией аминогруппы третьего лиганда на место, освобождаемое карбоксигруппой одного из лигандов в составе  $\text{Ni}(\text{L-His})_2$ , возможно, с образованием дополнительной водородной связи между протонированной имидазольной группой HisH и карбоксигруппой соседнего лиганда в случае  $\text{Ni}(\text{L-His})_2(\text{L-HisH})$ .

Образование полиядерных частиц  $\text{Ni}_2(\text{His})_3(\text{HisH})_3^+$ ,  $\text{Ni}_2(\text{His})_4(\text{HisH})_2$  и  $\text{Ni}_4(\text{His})_8(\text{HisH})_3$  обусловлено тем, что протонированная форма лиганда HisH может координироваться только моно- или бидентатно, оставляя в координационной сфере никеля(II) свободные положения для связывания потенциально тридентатного лиганда  $\text{His}^-$ . При условии монодентатной координации формы HisH и тридентатной координации  $\text{His}^-$  все двенадцать позиций в координационных сферах двух атомов никеля в составе  $\text{Ni}_2(\text{His})_3(\text{HisH})_3^+$  полностью заполняются, что обеспечивает довольно высокую устойчивость и значительную степень накопления этого комплекса (см. табл. 3 и рис. 10). В соединениях



$\text{Ni}_2(\text{His})_4(\text{HisH})_2$  и  $\text{Ni}_4(\text{His})_8(\text{HisH})_3$  есть возможность образования соответственно двух и трех слабых мостиков за счет форм  $\text{HisH}$ , связывающихся аминогруппой с одним металлоцентром и образующих водородную связь через протонированную имидазольную группу и карбоксигруппу, координированную к соседнему металлоцентру. Легкость разрыва таких мостиков обуславливает, с одной стороны, низкую устойчивость и малую степень накопления этих комплексов (см. рис. 10), а с другой – быстрое обратимое освобождение мостиковой аминогруппы от координации. Однако протоны этой аминогруппы успевают прорелаксировать в окружении парамагнетика, что обеспечивает вышеприведенные высокие коэффициенты спин-спиновой релаксации ( $K_{2(0)}$ ) комплексов  $\text{Ni}_2(\text{His})_4(\text{HisH})_2$  и  $\text{Ni}_4(\text{His})_8(\text{HisH})_3$ .

**Таблица 3.** Логарифмы констант равновесий в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин ( $\text{HisH}$ ) при 25 °C на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$  (значение  $\lg\beta_{\text{DL}}$  относится к *мезо*-форме)

№	Равновесие	$\lg\beta$		$\Delta\lg\beta$	$\lg\beta_{\text{DL}}$
		<i>L</i> -His	<i>DL</i> -His		
1	$\text{H}^+ + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{HisH}$	<b>9.203(3)</b>	-	-	
2	$\text{H}^+ + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{HisH}_2^+$	<b>6.265(1)</b>	-	-	
3	$\text{H}^+ + \text{HisH}_2^+ \rightleftharpoons \text{HisH}_3^{2+}$	<b>1.986(1)</b>	-	-	
4	$\text{Ni}^{2+} + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{HisH})^{2+}$	<b>2.925(1)</b>	<b>2.939(5)</b>	<b>-0.014</b>	
5	$\text{Ni}^{2+} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{His})^+$	<b>8.576(1)</b>	<b>8.574(1)</b>	<b>0.002</b>	
6	$\text{Ni}^{2+} + \text{His}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{His})(\text{HisH})^+$	<b>11.040(4)</b>	<b>10.993(7)</b>	<b>0.047</b>	<b>11.241</b>
7	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{His})_2$	<b>15.476(3)</b>	<b>15.719(1)</b>	<b>-0.243</b>	<b>16.175</b>
8	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{His})(\text{HisH}_{11})^- + \text{H}^+$	<b>2.69(1)</b>	<b>2.85(1)</b>	<b>-0.16</b>	
9	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{HisH}_{11})_2^{2-} + 2\text{H}^+$	<b>-10.83(2)</b>	<b>-10.66(2)</b>	<b>-0.17</b>	
10	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{His}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{His})_2(\text{HisH})$	<b>16.81(1)</b>	<b>17.17(2)</b>	<b>-0.26</b>	
11	$\text{Ni}^{2+} + 3\text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{His})_3^-$	<b>17.34(2)</b>	<b>17.56(2)</b>	<b>-0.22</b>	
12	$2\text{Ni}^{2+} + 3\text{His}^- + 3\text{HisH} \rightleftharpoons \text{Ni}_2(\text{His})_3(\text{HisH})_3^+$	<b>33.67(4)</b>	<b>34.15(4)</b>	<b>-0.48</b>	

**Таблица 4.** Параметры реконструированных электронных спектров поглощения комплексов в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин (HisH) при 25 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>

№	Комплекс	${}^3A_{2g} - {}^3T_{1g}(P)$	${}^3A_{2g} - {}^3T_{1g}$	${}^3A_{2g} - {}^1E_g$	${}^3A_{2g} - {}^3T_{2g}$
		$\lambda_1$ , нм ( $\epsilon_1$ , M <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup> )	$\lambda_2$ , нм ( $\epsilon_2$ , M <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup> )	$\lambda_3$ , нм ( $\epsilon_3$ , M <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup> )	$\lambda_4$ , нм ( $\epsilon_4$ , M <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup> )
1	Ni <sup>2+</sup>	394 (5.9)	655 (2.2)	721 (2.4)	1176 (2)*
2	Ni( <i>L</i> -His) <sup>+</sup>	373 (11.7)	619 (6.5)	740 (2.4)	1039 (9.6)
3	Ni( <i>D/L</i> -His) <sup>+</sup>	374 (11.2)	620 (6.2)	739 (2.4)	1039 (9.3)
4	Ni( <i>L</i> -His) <sub>2</sub>	354 (12.5)	353 (10.3)	767 (3.4)	940 (9.9)
5	Ni( <i>D/L</i> -His) <sub>2</sub>	355 (15.1)	556 (12.2)	769 (3.8)	938 (10.6)
6	Ni( <i>L</i> -His)( <i>L</i> -HisH <sub>1</sub> ) <sup>-</sup>	358 (16.1)	567 (11.8)	775 (3.1)	950 (7.8)
7	Ni( <i>D/L</i> -His)( <i>D/L</i> -HisH <sub>1</sub> ) <sup>-</sup>	358 (15.9)	563 (11.8)	775 (3.1)	945 (8.3)
8	Ni( <i>L</i> -HisH <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> <sup>2-</sup>	360 (16.0)	572 (10.8)	780 (2.8)	937 (6.4)
9	Ni( <i>D/L</i> -HisH <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> <sup>2-</sup>	360 (14.1)	568 (10.0)	778 (2.6)	935 (6.7)
10	Ni( <i>L</i> -His) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	355 (5.2)	558 (3.9)	774 (1.2)	935 (3.4)
11	Ni( <i>D/L</i> -His) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	355 (4.0)	557 (3.1)	770 (1.0)	940 (2.4)
12	Ni <sub>2</sub> ( <i>L</i> -His) <sub>3</sub> ( <i>L</i> -HisH) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	359 (6.0)	565 (4.3)	770 (1.3)	950 (4.6)
13	Ni <sub>2</sub> ( <i>D/L</i> -His) <sub>3</sub> ( <i>D/L</i> -HisH) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	359 (4.6)	563 (3.5)	775 (1.0)	950 (3.1)

\* – значение фиксировано по данным [136].

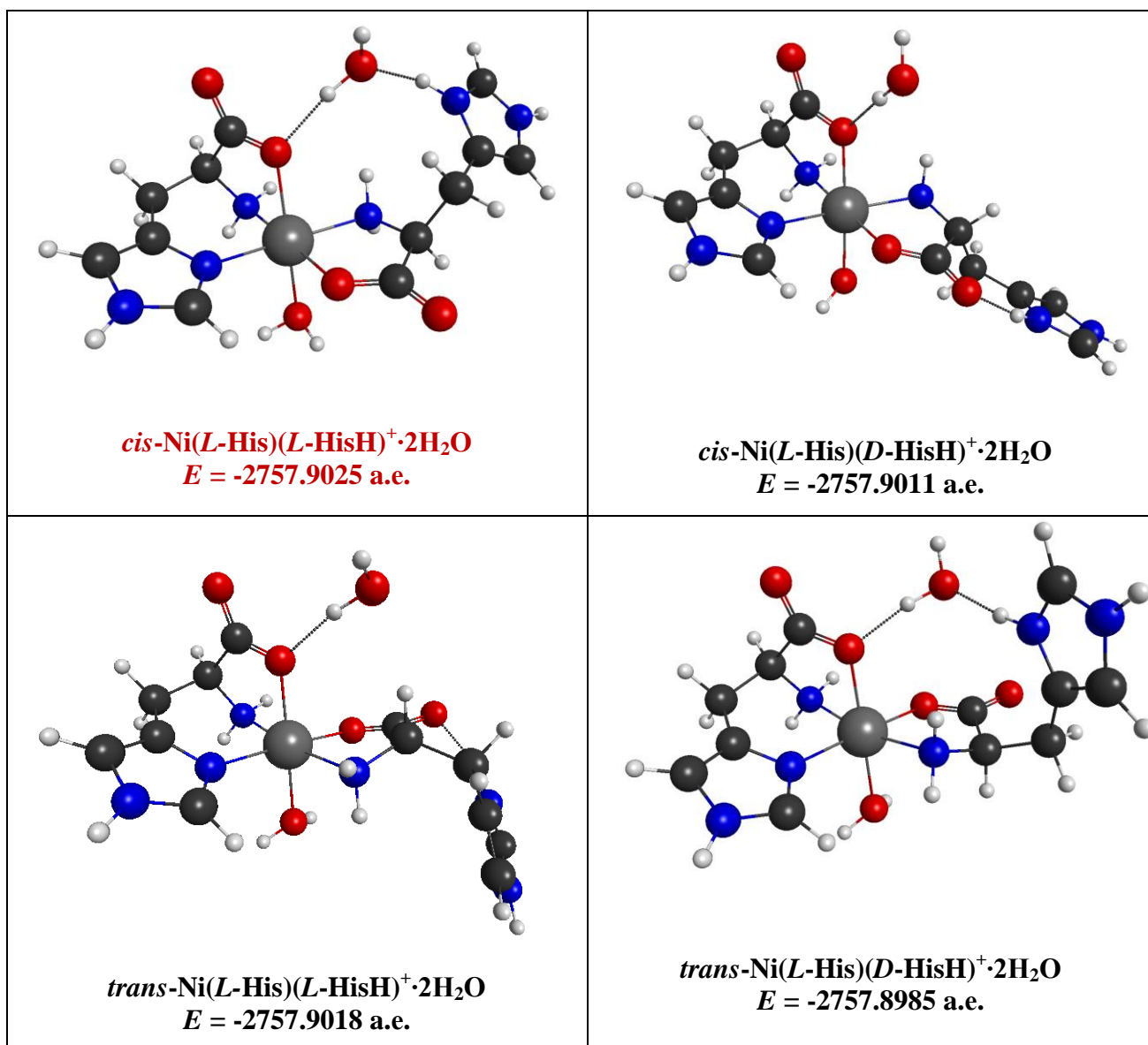
Таким образом, существенное отличие в поведении систем никель(II) – *L/DL*-гистидин и медь(II) – *L/DL*-гистидин состоит в том, что в первых полиядерные комплексы образуются за счет мостиковых гистидиновых лигандов, в то время как во вторых – за счет мостиковых гидроксогрупп (см. [135]).

Как следует из табл. 3, в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин проявляются значимые энантиоселективные эффекты в образовании комплексов 6-12, (значения  $\Delta \lg \beta$  больше удвоенной суммы стандартных отклонений  $\lg \beta$ ). При этом в случае монопротонированного комплекса Ni(His)(HisH)<sup>+</sup> предпочтительной оказывается энантиомерно однородная форма ( $\Delta \lg \beta > 0$ ), а во всех ос-

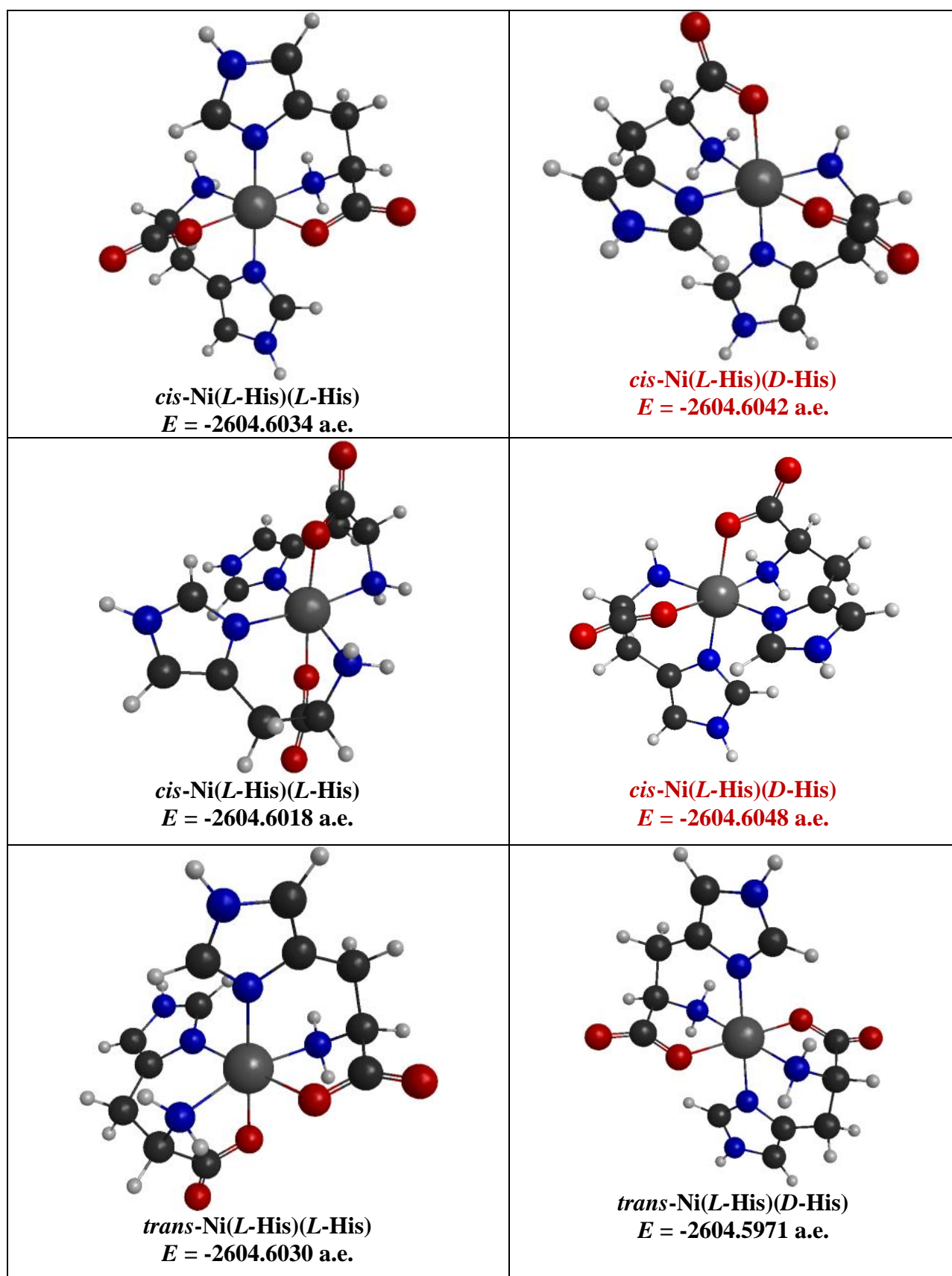
тальных случаях – *мезо*-формы ( $\Delta l g \beta < 0$ ). Следует подчеркнуть, что подобная ситуация наблюдалась и для систем медь(II) – *L/DL*-гистидин:  $\Delta l g \beta = 0.032$  для  $\text{Cu}(\text{His})(\text{HisH})^+$  и  $\Delta l g \beta = -0.018$  для  $\text{Cu}(\text{His})_2$  при 25.0 °C на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$  [135]. Однако ранее [22] для комплекса  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH})^+$  по данным pH-метрического титрования при 25 °C на фоне 0.1 М  $\text{KNO}_3$  была констатирована стереоселективность иного знака ( $\Delta l g \beta < 0$ ), нежели в данной работе. Причины подобного расхождения остаются не ясными.

Как и в случае систем медь(II) – *L/DL*-гистидин, данные настоящего эксперимента, касающиеся энантиоселективности, согласуются с результатами квантово-химических расчетов для аналогичных комплексных форм с никелем(II) (рис. 13, 14) и медью(II) (рис. 15, 16 [135]).

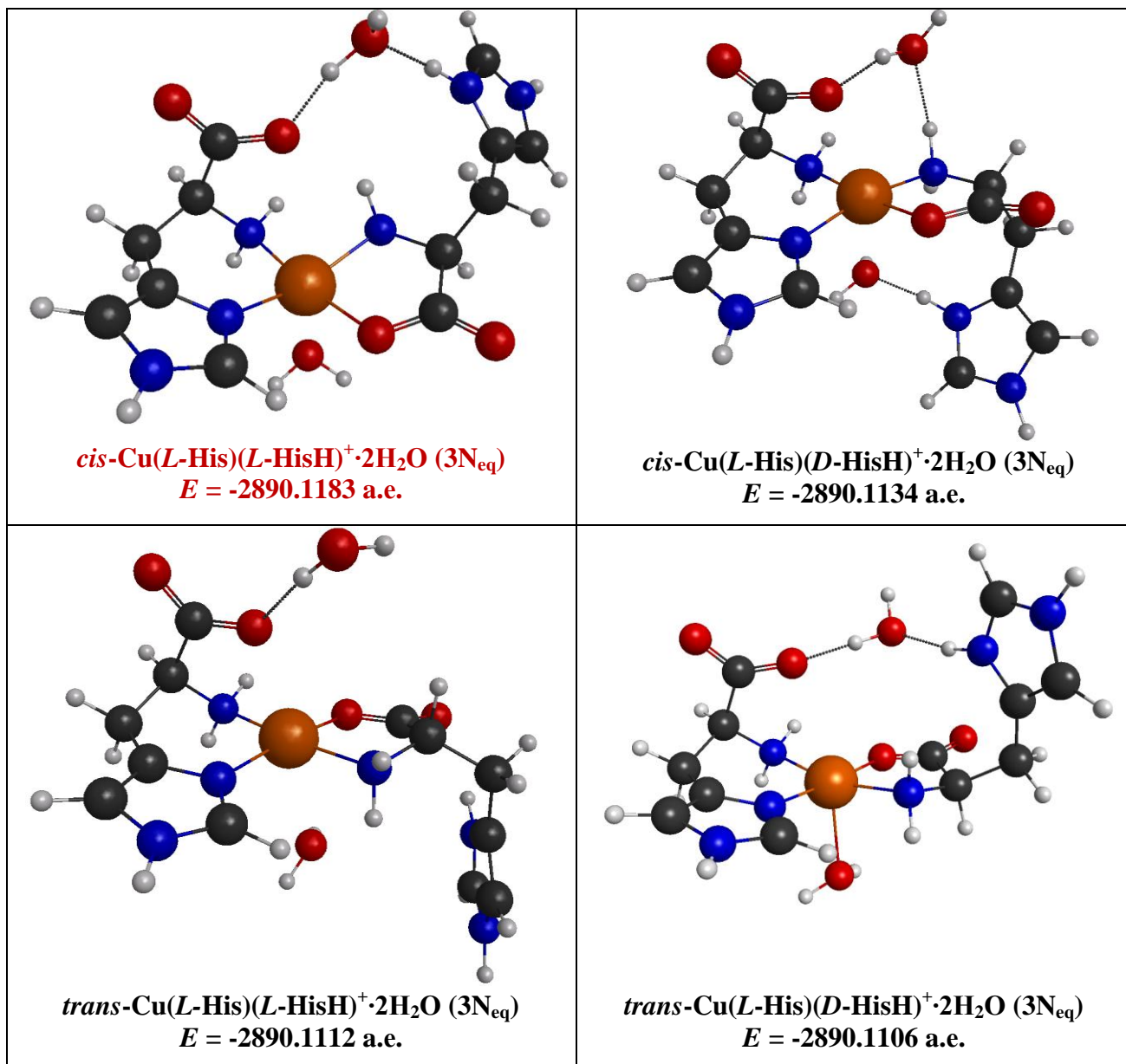
Из сопоставления данных на рис. 13 и 15 следует, что в случае монопротонированных *бис*-комплексов меди(II) и никеля(II) с гистидином доминирующей оказывается форма с энантиомерно однородными лигандами, *cis*- $\text{M}(\text{L-His})(\text{L-HisH})^+ \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , в которой осуществляется образование водородной связи между карбоксигруппой и протонированной имидазольной группой соседних лигандов через молекулу воды, являющееся основной причиной стабилизации этой формы [135]. С другой стороны, как очевидно из сопоставления данных на рис. 14 и 16, в случае *бис*-комплексов меди(II) и никеля(II) состава  $\text{M}(\text{His})_2$  предпочтительно образование *мезо*-форм *cis*- $\text{Ni}(\text{L-His})(\text{D-His})$  или *cis*- $\text{Cu}(\text{L-His})(\text{D-His}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , в которых аминокруппы соседних лигандов занимают *цис*-положения. Более того, в доминирующей *мезо*-форме комплекса  $\text{Ni}(\text{L-His})(\text{D-His})$  все одинаковые группы соседних лигандов располагаются в *цис*-положениях друг к другу (структура «все цис»). В то же время, в наиболее выгодном комплексе с энантиомерно однородными лигандами,  $\text{Ni}(\text{L-His})_2$ , имидазольные группы расположены в *транс*-положении друг к другу (рис. 14). Комплекс именно такой структуры выделяется из раствора в кристаллическом виде.



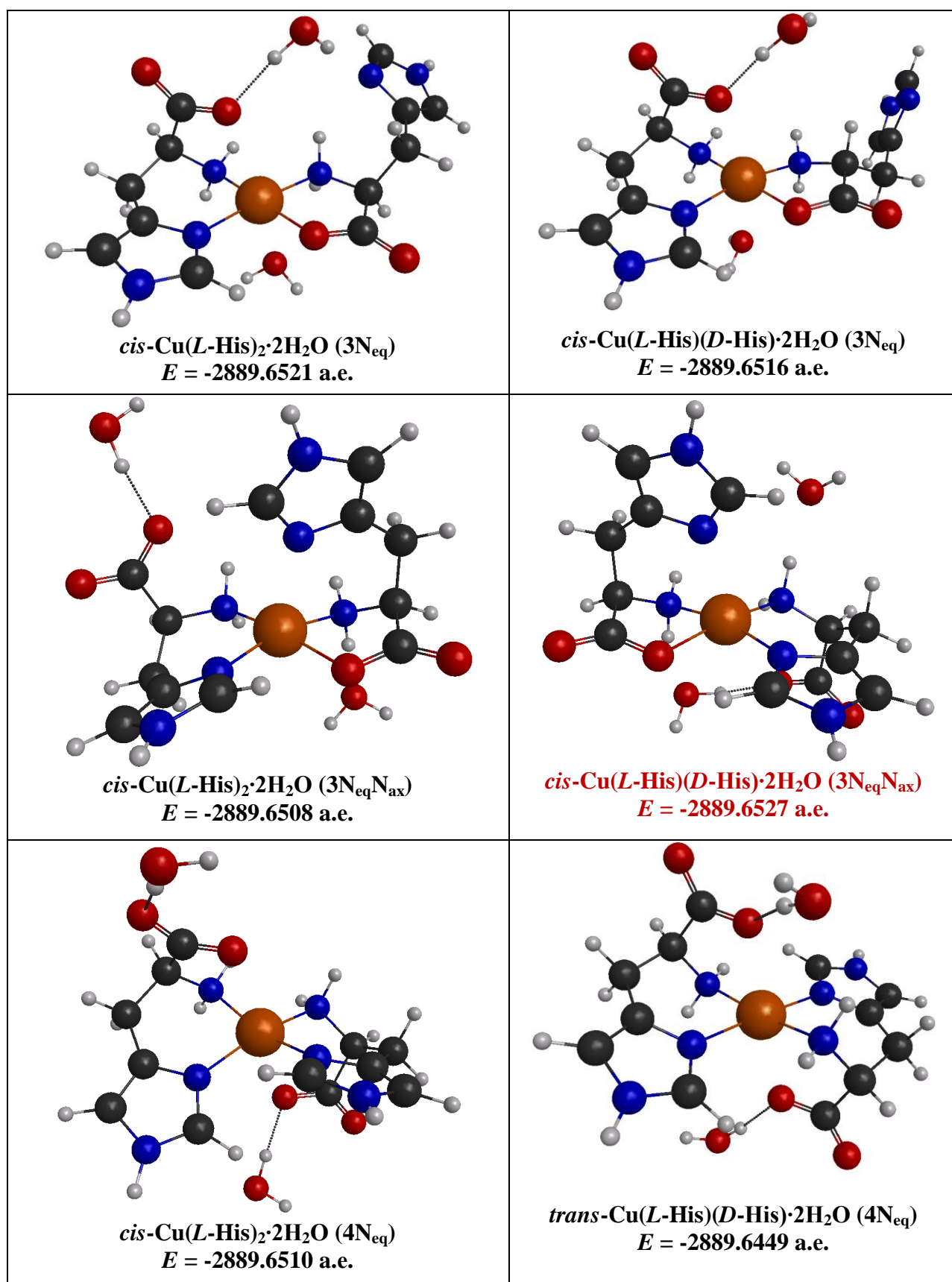
**Рис. 13.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) изомеров комплексов состава Ni(His)(HisH)<sup>+</sup>·2H<sub>2</sub>O с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.



**Рис. 14.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) возможных изомеров комплексов состава Ni(His)<sub>2</sub> с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.



**Рис. 15.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) изомеров комплексов состава Cu(His)(HisH)<sup>+</sup>·2H<sub>2</sub>O с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM [135].

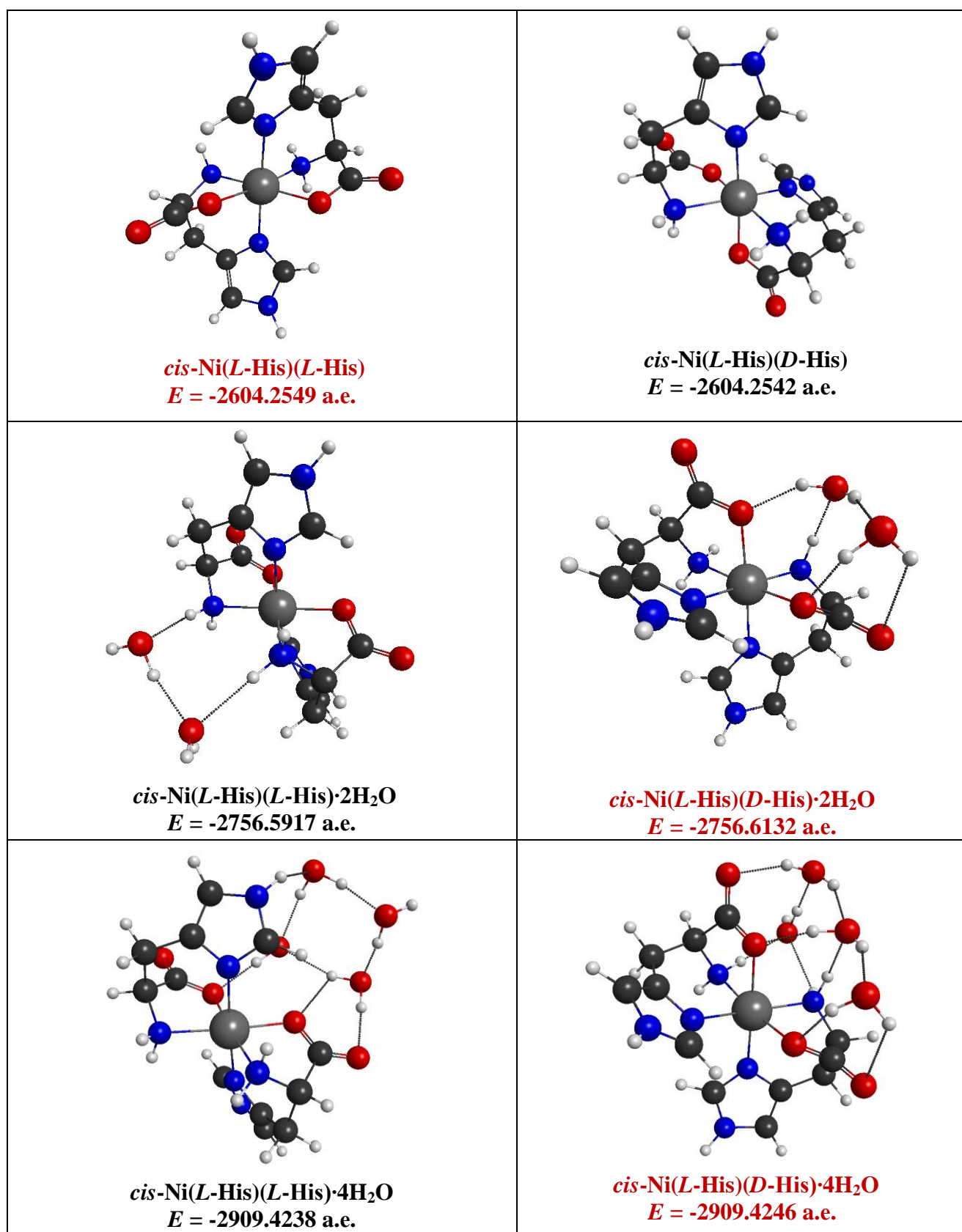


**Рис. 16.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) наиболее стабильных изомеров комплексов состава Cu(His)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM [135].

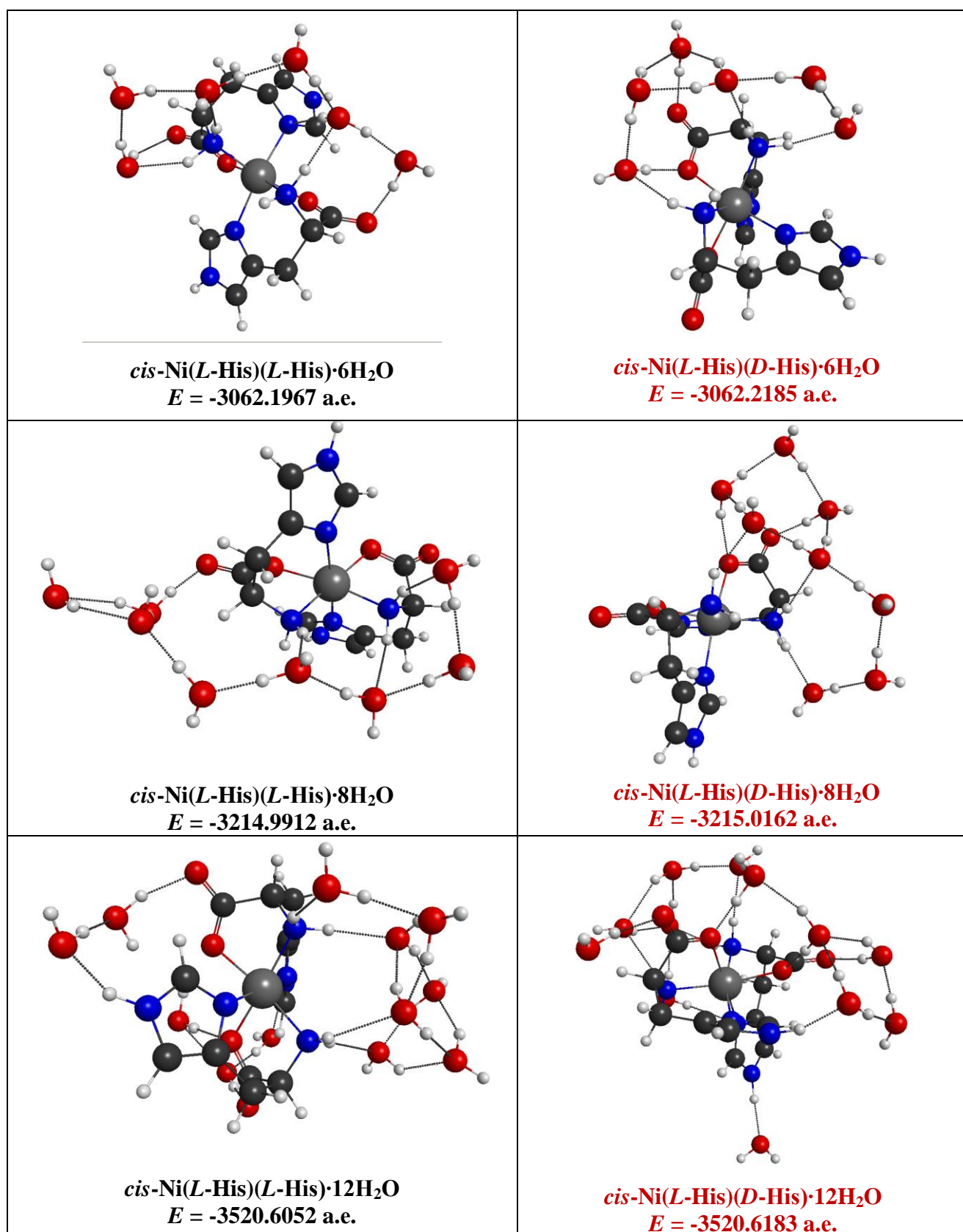


Тот факт, что в растворах структуры с *цис*-расположением аминогрупп соседних гистидиновых лигандов в комплексах никеля(II) и меди(II) оказываются предпочтительнее любых структур с их *транс*-расположением согласуется с проявлением трансвлияния в комплексах как никеля(II), так и меди(II), что отмечалось нами ранее [135]. При этом наиболее сильные *транс*-агенты должны избегать расположения на одной координате. Однако, *транс*-расположение одинаковых групп лигандов создает более высокую симметрию координационной сферы, которая обеспечивает и более высокую энергию стабилизации кристаллическим полем (ЭСКП), последняя весьма значительна для комплексов никеля(II) конфигурации  $d^8$  [139]. Кроме того, при *транс*-расположении объемных имидазольных групп минимизируется стерическое отталкивание между ними. В ситуации, когда с трансвлиянием конкурируют эффекты ЭСКП и стерического благоприятствования, решающий вклад может внести эффект сольватации. Действительно, структура «все цис» должна обладать повышенным дипольным моментом, что благоприятствует сольватации диполями воды, частично учитываемой в настоящих расчетах в рамках модели С-PCM. Предположение о решающей роли эффекта сольватации подтверждается результатами квантово-химических расчетов структур комплексов  $\text{Ni}(\text{His})_2$ , содержащих в своем окружении различное число молекул воды (рис. 17, Приложение). Расчеты выполнены для вакуума по программе PRIRODA. Как видно из рис. 17, в отсутствие сольватных молекул воды *мезо*-форма («все цис») оказывается энергетически менее выгодной, чем энантимерно однородный комплекс с *транс*-расположением имидазольных групп, как это имеет место и в кристаллах (рис. 1). Однако для частиц  $\text{Ni}(\text{His})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{His})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{His})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{His})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Ni}(\text{His})_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  *мезо*-формы («все цис») оказываются энергетически выгоднее энантимерно однородных форм с *транс*-расположением имидазольных групп соседних лигандов (рис. 17). Вероятно, значительный вклад в этот эффект вносит предпочтительность образования водородных связей в *мезо*-формах.





**Рис. 17.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) наиболее стабильных изомеров комплексов состава Ni(His)<sub>2</sub> с различными энантиомерными формами лиганда без включения воды и с разным числом молекул воды в своем окружении, оптимизированные в расчетах по программе PRIRODA на уровнях B3LYP/TZVP (без молекул воды) и PBE/L2 (с молекулами воды) для вакуума.



**Рис. 17** (продолжение). Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) наиболее стабильных изомеров комплексов состава Ni(His)<sub>2</sub> с различными энантиомерными формами лиганда и с разным числом молекул воды в своем окружении, оптимизированные в расчетах по программе PRIRODA на уровне PBE/L2 для вакуума.

Следовательно, с учетом эффекта сольватации можно объяснить отмеченное различие в структурах доминирующих форм, образующихся в растворе, с одной стороны, и выделяющихся в кристаллическом виде, с другой. Этот парадокс до настоящего исследования оставался неразрешенным. В дальнейшем изложении термин «трансвлиание» мы будем употреблять в расширенном смысле, подразумевая под ним и эффект гидратации, усиливающийся при *цис*-расположении одинаковых групп лигандов.

Приведенное объяснение стереоселективности образования комплексов  $\text{Ni}(\text{His})_2$  с предпочтительностью *мезо*-форм можно распространить и на новые *бис*-комплексы,  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH}_1)^-$  и  $\text{Ni}(\text{HisH}_1)_2^{2-}$ , и на ряд других форм (табл. 3).

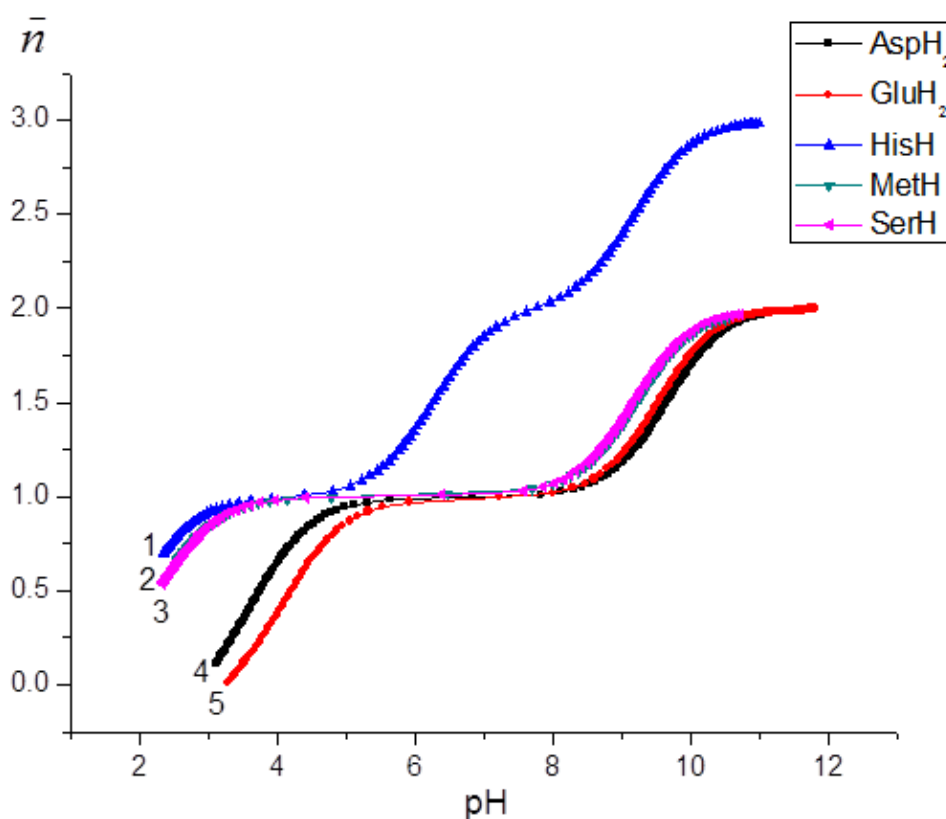
Как видно из табл. 4, в электронных спектрах поглощения также проявляются заметные энантиоселективные эффекты для тех комплексных форм, которые обнаруживают стереоселективность комплексообразования (ср. табл. 3). Нами также впервые выявлена значимая стереоселективность в релаксационных параметрах ( $K_{2(0)}$ ) для форм  $\text{Ni}(\text{His})_2$ ,  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH}_1)^-$ ,  $\text{Ni}(\text{HisH}_1)_2^{2-}$ ,  $\text{Ni}(\text{His})_3^-$ ,  $\text{Ni}_2(\text{His})_3(\text{HisH})_3^+$  и  $\text{Ni}_2(\text{His})_4(\text{HisH})_2$  (см. выше). Отметим, что энантиоселективные эффекты для столь большого числа комплексов, образующихся в системах никель(II) – *L/DL*-гистидин, обнаружены нами впервые.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют об одинаковых знаках и единой природе стереоселективности образования гистидиновых комплексов меди(II) и никеля(II). Однако в случае никеля(II) энантиоселективные эффекты проявляются значительно сильнее. Вероятно, трансвлиание в комплексах никеля(II) выражено в большей степени в силу меньшего искажения координационной сферы. Важно, что эффект трансвлиания может усиливаться эффектом гидратации при *цис*-координации лигандов. Согласно нашим результатам часто высказываемое мнение (см., например, [40]) о том, что в доминирующей *мезо*-форме комплекса  $\text{Ni}(\text{L-His})(\text{D-His})$  все одинаковые группы соседних лигандов располагаются в *транс*-положениях друг к другу (структура «все транс»), не соответствует действительности.

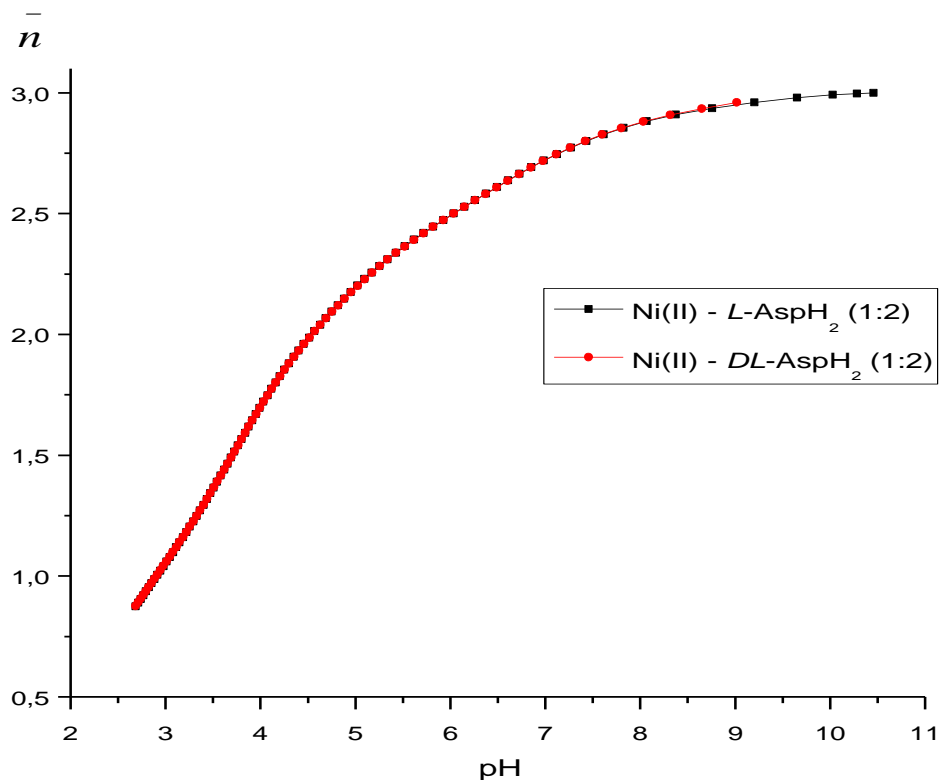
### 3.3. Термодинамика, стереоселективность образования и структура комплексов в бинарных системах никель(II) – *L/DL*-аминокислота (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, метионин, серин)

На первом этапе методом рН-метрического титрования были определены необходимые для расчетов параметров комплексообразования константы протонирования выбранных аминокислот ( $\text{AspH}_2$ ,  $\text{GluH}_2$ ,  $\text{MetH}$ ,  $\text{SerH}$ ). Примеры кривых титрования *L*-форм аминокислот показаны на рис. 18. Результаты расчетов констант протолитических равновесий с участием четырех аминокислот представлены в табл. 5-8.

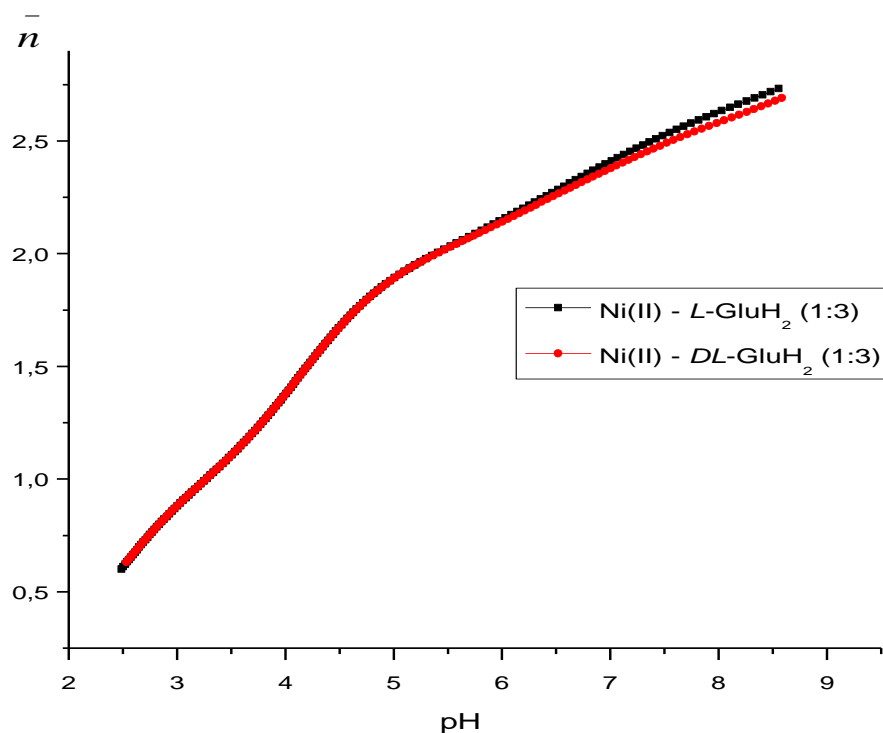
На втором этапе методом рН-метрии изучено комплексообразование в бинарных системах никель(II) – *L/DL*-аспарагиновая кислота, никель(II) – *L/DL*-глутаминовая кислота, никель(II) – *L/DL*-метионин, никель(II) – *L/DL*-серин. Примеры кривых титрования в этих системах (до областей образования осадков) представлены на рис. 19-22 (Приложение).



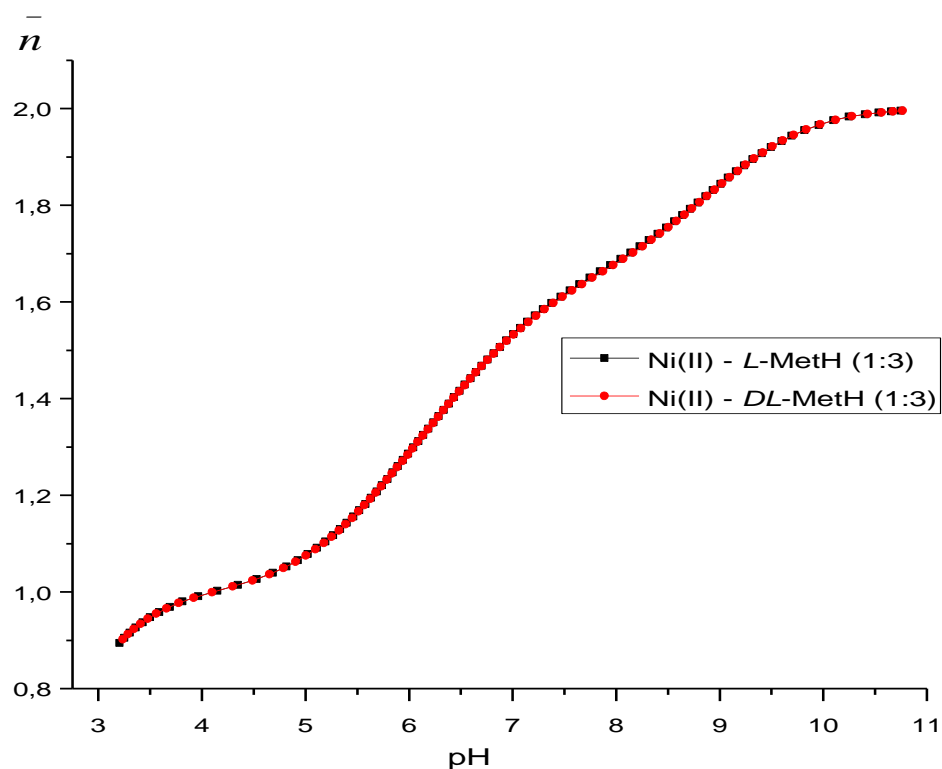
**Рис. 18.** Зависимости функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от рН при титровании 1 – гистидина  $\text{HisH}$  (0.010 M), 2 – метионина  $\text{MetH}$  (0.005 M), 3 – серина  $\text{SerH}$  (0.010 M), 4 – аспарагиновой кислоты  $\text{AspH}_2$  (0.020 M), 5 – глутаминовой кислоты  $\text{GluH}_2$  (0.015 M) раствором  $\text{NaOH}$  (0.055 M),  $V_0 = 20$  мл, 1.0 M  $\text{KNO}_3$ , 25.0 °C.



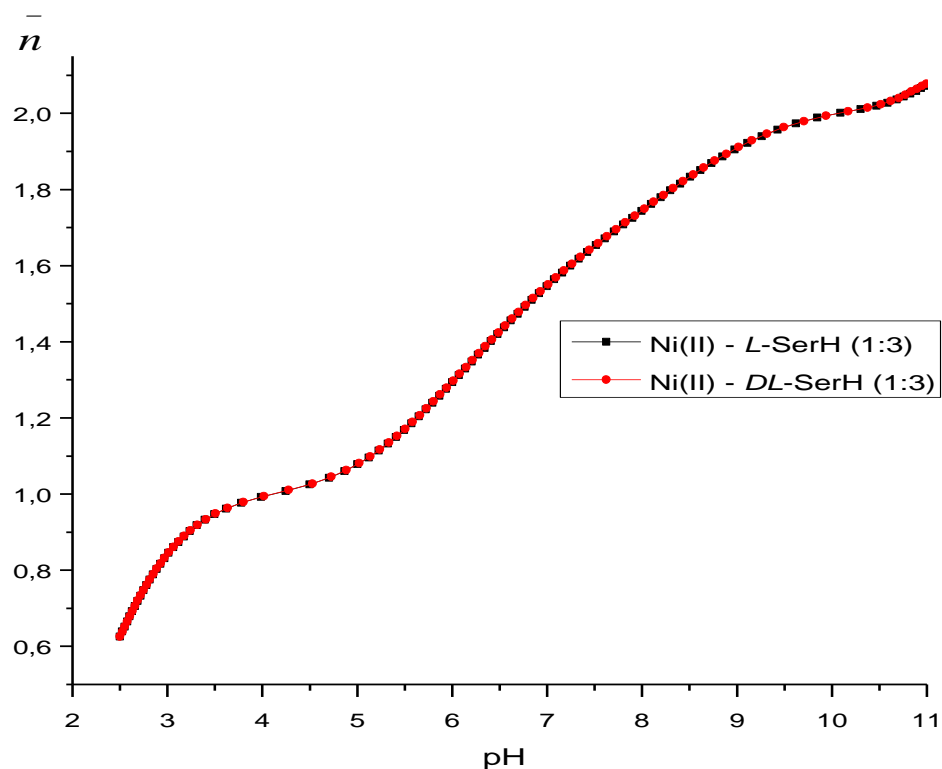
**Рис. 19.** Зависимость функции Бьеррума ( $n$ ) от pH в системах Ni(II) –  $L\text{-AspH}_2$  (1:2) и Ni(II) –  $DL\text{-AspH}_2$  (1:2) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$ ;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.841 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-AspH}_2} = 1.002 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{DL\text{-AspH}_2} = 1.003 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.055$  М,  $V_0 = 20$  мл.



**Рис. 20.** Зависимости функции Бьеррума ( $n$ ) от pH в системах Ni(II) –  $L\text{-GluH}_2$  (1:3) и Ni(II) –  $DL\text{-GluH}_2$  (1:3) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$ ;  $c_{\text{Ni(II)}} = 9.880 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-GluH}_2} = 3.001 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{DL\text{-GluH}_2} = 3.010 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.056$  М,  $V_0 = 20$  мл.

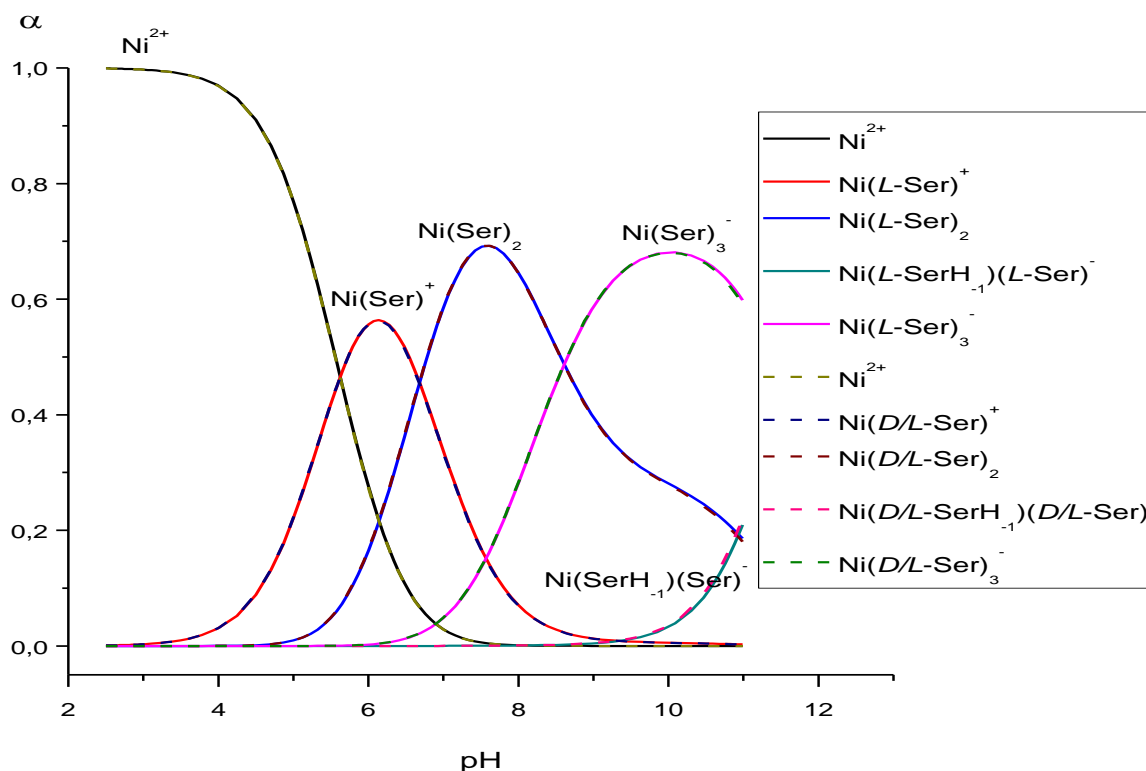


**Рис. 21.** Зависимости функции Бьеррума ( $n$ ) от рН в системах Ni(II) – *L*-MetH (1:3) и Ni(II) – *DL*-MetH (1:3) в условиях титрования при 25.0 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 9.880 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-MetH}} = 3.000 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{DL\text{-MetH}} = 3.009 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.052$  М,  $V_0 = 20$  мл.



**Рис. 22.** Зависимости функции Бьеррума ( $n$ ) от рН в системах Ni(II) – *L*-SerH (1:3) и Ni(II) – *DL*-SerH (1:3) в условиях титрования при 25.0 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 9.880 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-SerH}} = 3.007 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{DL\text{-SerH}} = 3.006 \cdot 10^{-2}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.054$  М,  $V_0 = 20$  мл.

Из кривых титрования по программе STALABS рассчитаны константы равновесий и диаграммы распределения комплексных форм. Результаты расчетов представлены в табл. 5-8. Пример диаграммы распределения частиц в системах никель(II) — *L/DL*-серин дан на рис. 23, из которого заметна энантиоселективность накопления комплекса  $\text{Ni}(\text{SerH}_{-1})(\text{Ser})^-$ .



**Рис. 23.** Распределение долей накопления комплексов ( $\alpha$ ) в зависимости от pH в системах Ni(II) – *L*-SerH (1:3) и Ni(II) – *DL*-SerH (1:3) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 M KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 9.880 \cdot 10^{-3}$  M,  $c_{L\text{-SerH}} = 3.007 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{DL\text{-SerH}} = 3.006 \cdot 10^{-2}$  M,  $c_{\text{NaOH}} = 0.054$  M,  $V_0 = 20$  мл.

**Таблица 5.** Логарифмы констант равновесий в системах никель(II) – *L/DL*-аспарагиновая кислота ( $\text{AspH}_2$ ) при 25.0 °C на фоне 1.0 M KNO<sub>3</sub>

№	Равновесие	$\lg \beta$		$\Delta \lg \beta$	$\lg \beta_{\text{DL}}$
		<i>L</i> -Asp	<i>DL</i> -Asp		
1	$\text{H}^+ + \text{Asp}^{2-} \rightleftharpoons \text{AspH}^-$	<b>9.649(7)</b>	-	-	
2	$\text{H}^+ + \text{AspH}^- \rightleftharpoons \text{AspH}_2$	<b>3.737(4)</b>	-	-	
3	$\text{H}^+ + \text{AspH}_2 \rightleftharpoons \text{AspH}_3^+$	<b>2.113(6)</b>	-	-	
4	$\text{Ni}^{2+} + \text{AspH}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{AspH})^+$	<b>1.313(4)</b>	<b>1.326(5)</b>	<b>-0.013</b>	
5	$\text{Ni}^{2+} + \text{Asp}^{2-} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Asp})$	<b>6.914(1)</b>	<b>6.906(2)</b>	<b>0.008</b>	
6	$\text{Ni}^{2+} + 2\text{Asp}^{2-} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Asp})_2^{2-}$	<b>12.312(2)</b>	<b>12.313(3)</b>	<b>-0.001</b>	<b>12.617</b>

**Таблица 6.** Логарифмы констант равновесий в системах никель(II) – *L/DL*-глутаминовая кислота (GluH<sub>2</sub>) при 25.0 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>

№	Равновесие	lgβ		Δlgβ	
		<i>L</i> -Glu	<i>DL</i> -Glu		
1	$H^+ + Glu^{2-} \rightleftharpoons GluH^-$	<b>9.534(5)</b>	-	-	
2	$H^+ + GluH^- \rightleftharpoons GluH_2$	<b>4.199(1)</b>	-	-	
3	$H^+ + GluH_2 \rightleftharpoons GluH_3^+$	<b>2.338(1)</b>	-	-	
4	$Ni^{2+} + Glu^{2-} \rightleftharpoons Ni(Glu)$	<b>5.299(3)</b>	<b>5.296(3)</b>	<b>0.003</b>	<b>9.969</b>
5	$Ni^{2+} + 2Glu^{2-} \rightleftharpoons Ni(Glu)_2^{2-}$	<b>9.678(3)</b>	<b>9.673(4)</b>	<b>0.005</b>	
6	$Ni^{2+} + 3Glu^{2-} \rightleftharpoons Ni(Glu)_3^{4-}$	<b>12.59(1)</b>	<b>12.62(1)</b>	<b>-0.03</b>	

**Таблица 7.** Логарифмы констант равновесий в системах никель(II) – *L/DL*-метионин (MetH) при 25.0 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>

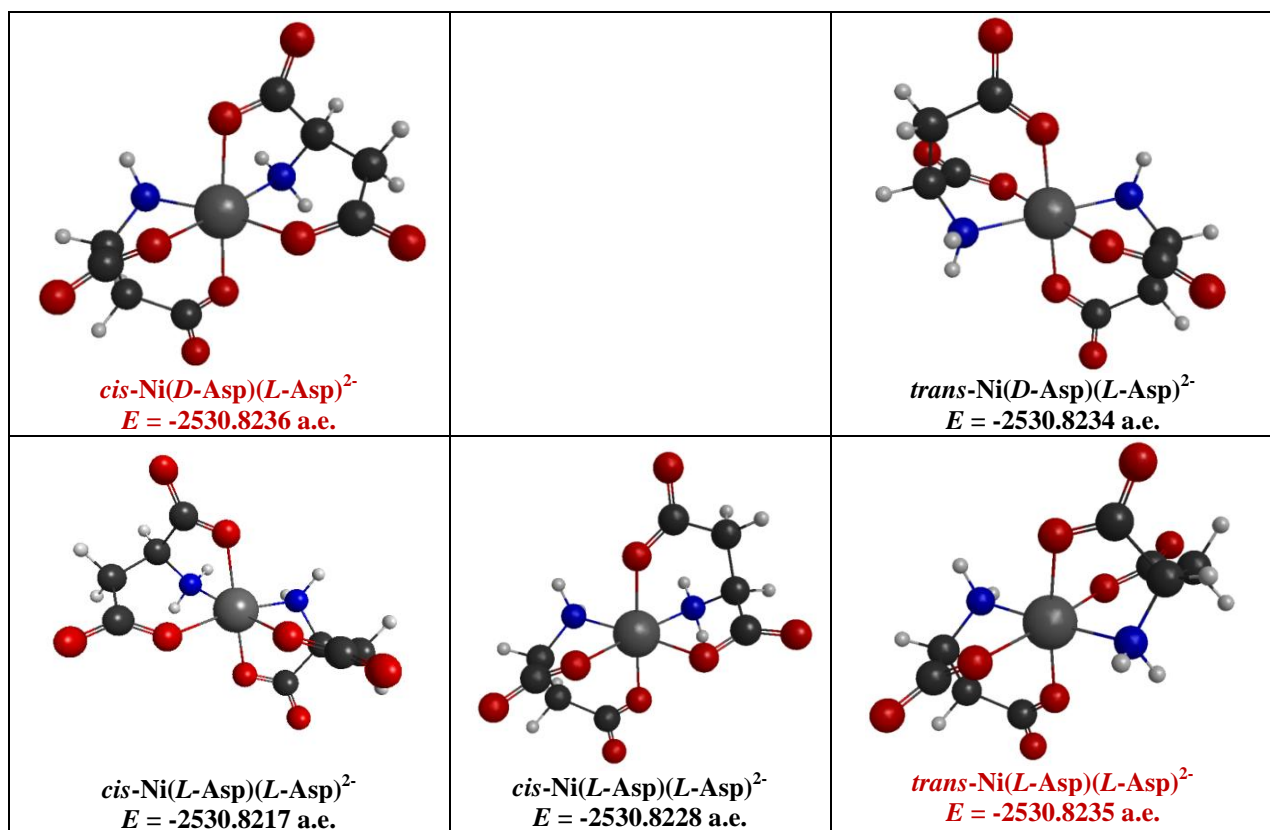
№	Равновесие	lgβ		Δlgβ	lgβ <sub>DL</sub>
		<i>L</i> -Met	<i>DL</i> -Met		
1	$H^+ + Met^- \rightleftharpoons MetH$	<b>9.215(3)</b>	-	-	
2	$H^+ + MetH \rightleftharpoons MetH_2^+$	<b>2.268(4)</b>	-	-	
3	$Ni^{2+} + Met^- \rightleftharpoons Ni(Met)^+$	<b>5.320(3)</b>	<b>5.318(2)</b>	<b>0.002</b>	<b>10.141</b>
4	$Ni^{2+} + 2Met^- \rightleftharpoons Ni(Met)_2$	<b>9.833(7)</b>	<b>9.838(2)</b>	<b>-0.005</b>	
5	$Ni^{2+} + 3Met^- \rightleftharpoons Ni(Met)_3^-$	<b>12.25(3)</b>	<b>12.253(6)</b>	<b>0.00</b>	

**Таблица 8.** Логарифмы констант равновесий в системах никель(II) – *L/DL*-серин (SerH) при 25.0 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>

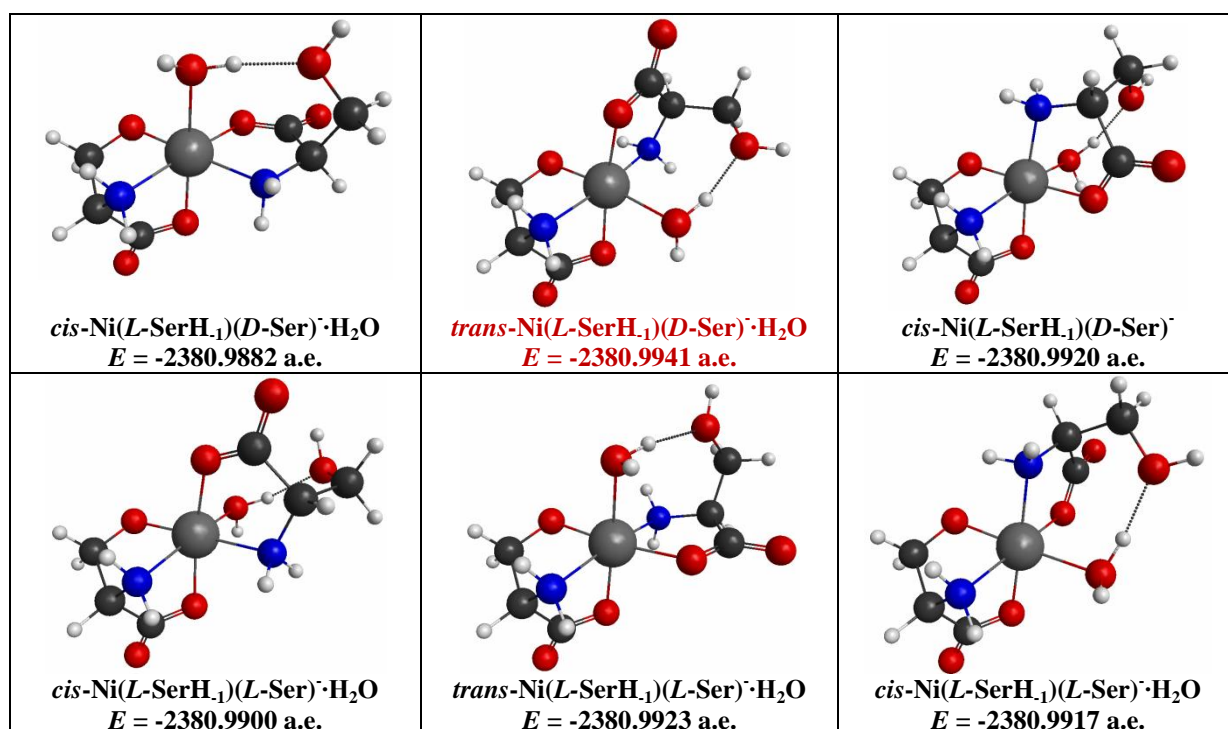
№	Равновесие	lgβ		Δlgβ	lgβ <sub>DL</sub>
		<i>L</i> -Ser	<i>DL</i> -Ser		
1	$H^+ + Ser^- \rightleftharpoons SerH$	<b>9.166(1)</b>	-	-	
2	$H^+ + SerH \rightleftharpoons SerH_2^+$	<b>2.278(6)</b>	-	-	
3	$Ni^{2+} + Ser^- \rightleftharpoons Ni(Ser)^+$	<b>5.299(1)</b>	<b>5.302(2)</b>	<b>-0.003</b>	<b>10.084</b>
4	$Ni^{2+} + 2Ser^- \rightleftharpoons Ni(Ser)_2$	<b>9.765(1)</b>	<b>9.774(2)</b>	<b>-0.009</b>	
5	$Ni^{2+} + 2Ser^- \rightleftharpoons Ni(SerH_1)(Ser)^- + H^+$	<b>-1.179(7)</b>	<b>-1.127(6)</b>	<b>-0.052</b>	
6	$Ni^{2+} + 3Ser^- \rightleftharpoons Ni(Ser)_3^-$	<b>12.906(6)</b>	<b>12.922(3)</b>	<b>-0.016</b>	<b>-0.777</b>



Из таблиц следует, что статистически значимая стереоселективность проявляется только в образовании *бис*-комплексов с серином,  $\text{Ni}(\text{SerH}_1)(\text{Ser})^-$ , где один из лигандов депротонирован по спиртовой группе (см. табл. 8). Наличие стереоселективности в системах никель(II) – *L/DL*-серин и отсутствие ее в системах никель(II) – *L/DL*-аспарагиновая кислота подтверждается данными квантово-химических расчетов (см. рис. 24, 25). Для двух других систем расчеты не проводились ввиду слабой способности к координации  $\beta$ -карбоксильной группы глутаминовой кислоты и тиоэфирной группы метионина, подтверждаемой сопоставлением констант образования комплексов в табл. 5-8: в таком случае трехчастичное взаимодействие как условие проявления стереоселективности не реализуется.



**Рис. 24.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) наиболее стабильных изомеров комплексов состава  $\text{Ni}(\text{Asp})_2^{2-}$  с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.



**Рис. 25.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) наиболее стабильных изомеров комплексов состава Ni(SerH<sub>1</sub>)(Ser)<sup>-</sup>·H<sub>2</sub>O с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.

Как и в случае *бис*-гистидината никеля(II), для серинового комплекса Ni(SerH<sub>1</sub>)(Ser)<sup>-</sup> предпочтительно образование *мезо*-формы. Однако по данным квантово-химических расчетов в последнем случае доминирует изомер *trans*-Ni(L-SerH<sub>1</sub>)(D-Ser)<sup>-</sup>·H<sub>2</sub>O, в котором аминогруппы расположены в *транс*-положениях (рис. 25). Этот факт хорошо согласуется с вышеупомянутым проявлением трансвлияния в комплексах никеля(II), поскольку при этом обе аминогруппы избегают расположения на одной координате с наиболее сильным *транс*-агентом – депротонированной спиртовой группой [139], напротив которой располагается молекула воды (рис. 25).

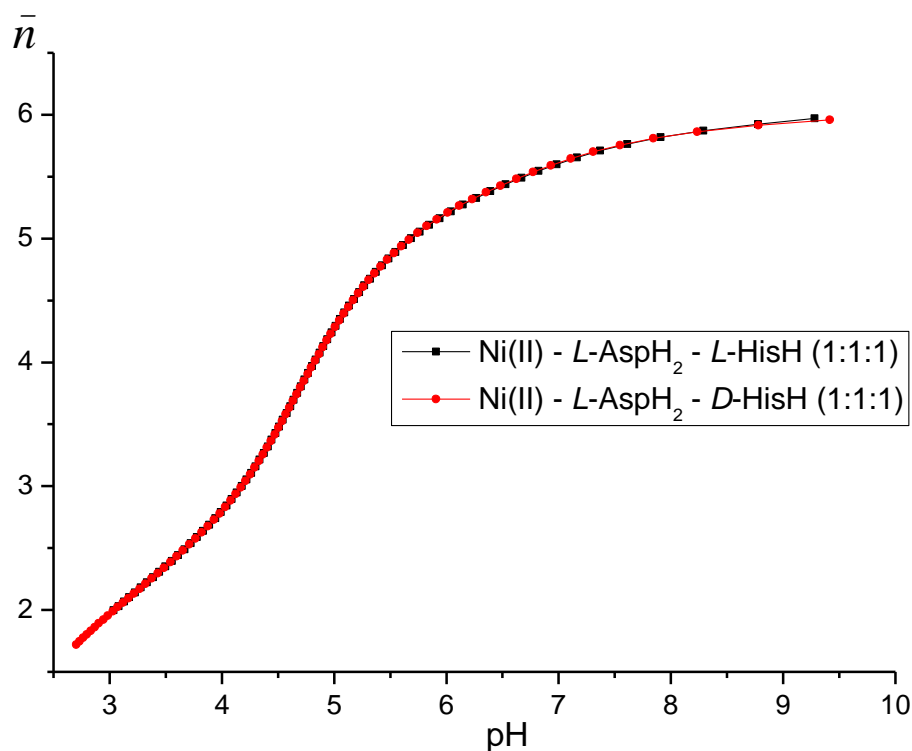
Таким образом, результаты исследования комплексообразования в бинарных системах никель(II) – *L/DL*-аминокислоты хорошо объясняются с позиций трансвлияния в координационных соединениях никеля(II).

### 3.4. Термодинамика и стереоселективность образования гетеролигандных комплексов в тройных системах никель(II) – *L/D*-гистидин – *L*-аминокислота (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, метионин, серин)

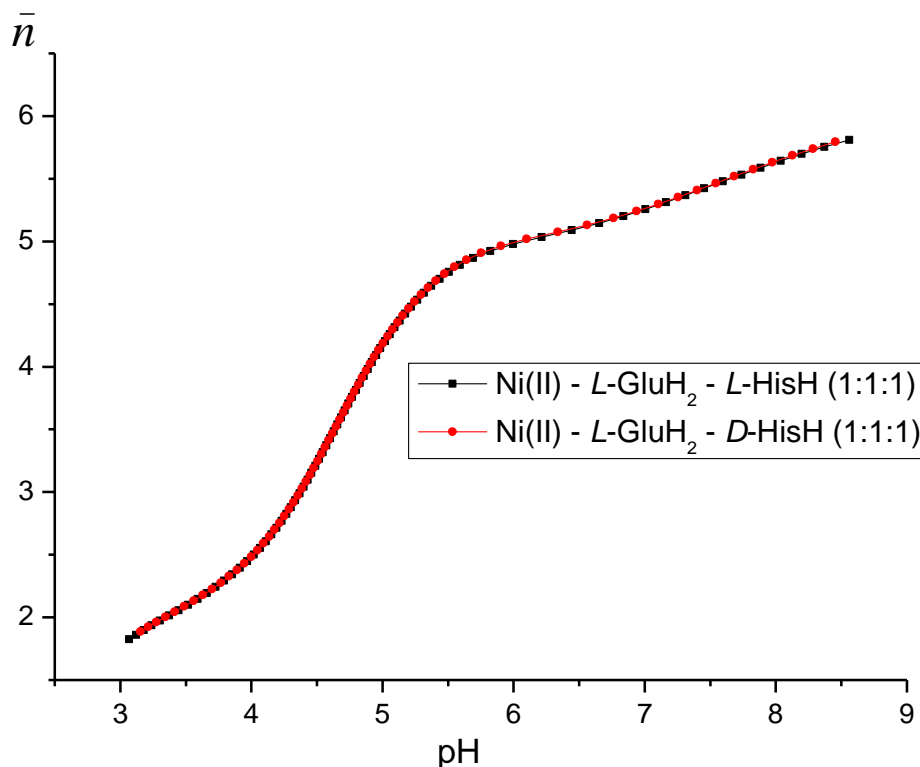
Данные рН-метрического титрования тройных систем никель(II) – *L/D*-гистидин – *L*-аминокислота ( $\text{AspH}_2$ ,  $\text{GluH}_2$ ,  $\text{MetH}$ ,  $\text{SerH}$ ) представлены на рис. 26-29 (Приложение). Из кривых титрования рассчитаны диаграммы распределения комплексных форм, примеры которых показаны на рис. 30, 31.

Константы образования гетеролигандных комплексов даны в табл. 9. Прежде всего, обращает на себя внимание довольно значительная (хотя и статистически недостоверная) стереоселективность образования впервые зафиксированных протонированных комплексов  $\text{Ni}(\text{Asp})(\text{HisH})$  и  $\text{Ni}(\text{Glu})(\text{HisH})$  с доминированием *мезо*-форм в обоих случаях. Этот факт можно объяснить стабилизирующим эффектом образования водородной связи между протонированной имидазольной группой *D*-HisH и дополнительными карбоксигруппами *L*- $\text{Asp}^{2-}$  или *L*- $\text{Glu}^{2-}$ . Такое взаимодействие возможно только при *цис*-расположении аминогрупп соседних лигандов разной конфигурации. Высказанное предположение подтверждается данными квантово-химических расчетов (рис. 32), которые показывают, что  $\beta$ -карбоксигруппа *L*- $\text{Asp}^{2-}$  образует водородную связь с протонированной имидазольной группой непосредственно, а  $\gamma$ -карбоксигруппа *L*- $\text{Glu}^{2-}$  – через молекулу воды. Приведенное объяснение согласуется с отмеченным проявлением трансвлияния в комплексах никеля(II).

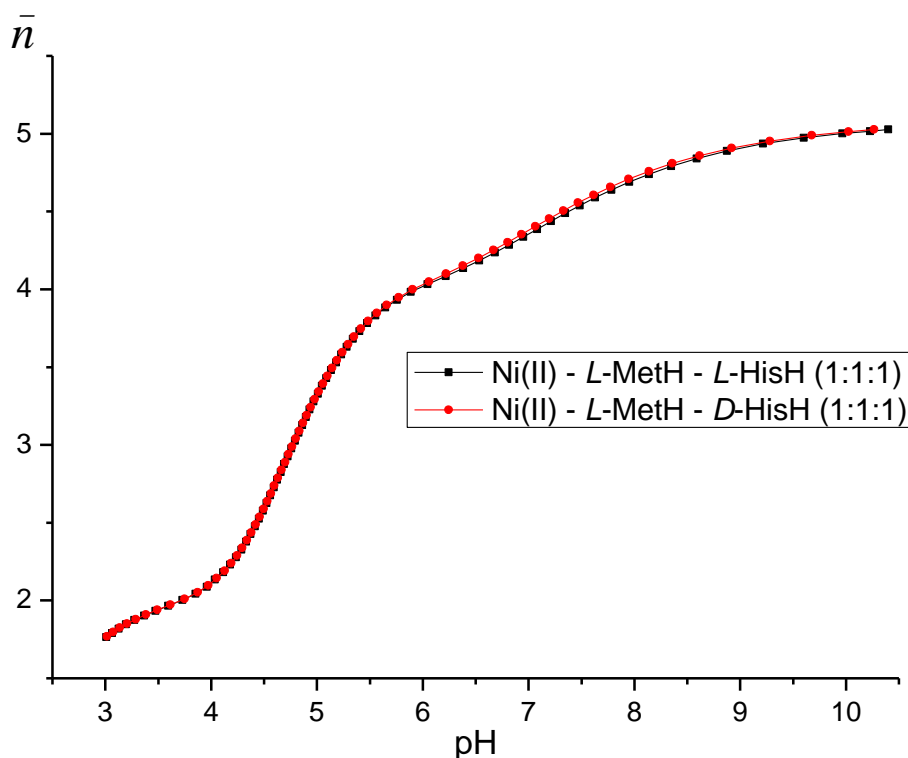
Из табл. 9 очевидна достоверная стереоселективность образования гетеролигандных комплексов никеля(II) с гистидином с одной стороны и аспарагиновой кислотой, метионином и серином с другой ( $\text{Ni}(\text{Asp})(\text{His})^-$ ,  $\text{Ni}(\text{Met})(\text{His})$ ,  $\text{Ni}(\text{SerH}_{-1})(\text{His})^-$ ), причем во всех трех случаях доминируют *мезо*-формы. Этот факт согласуется с тридентатной координацией приведенных анионов аминокислот, в отличие от аниона глутаминовой кислоты, который координируется бидентатно. Вероятно, бидентатная координация серина реализуется и в комплексе  $\text{Ni}(\text{Ser})(\text{His})$ , наблюдаемая энантиоселективность образования которого является незначительной (табл. 9).



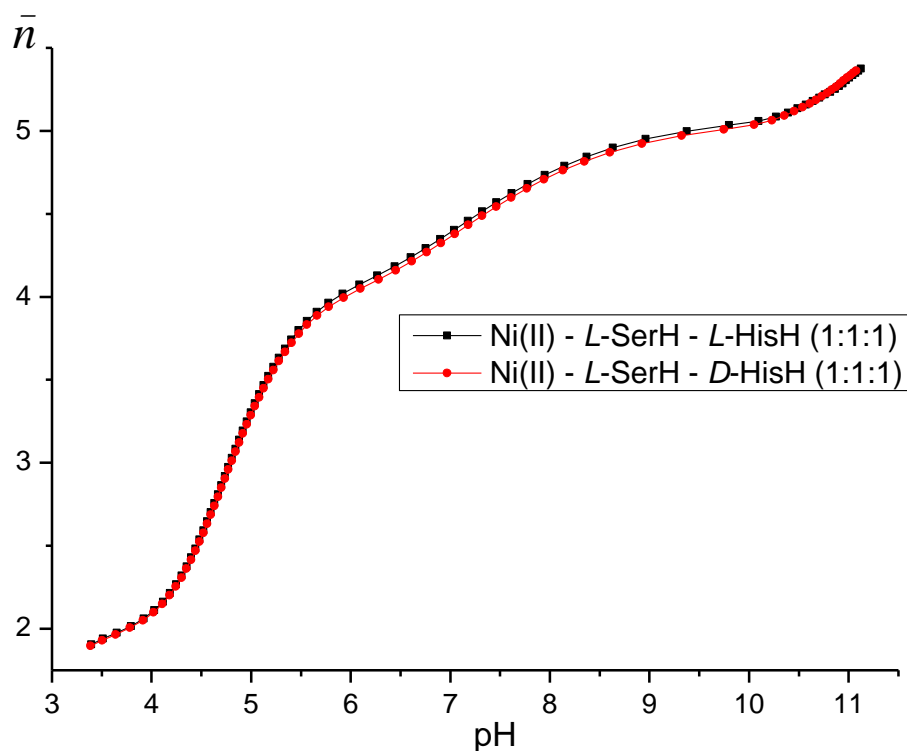
**Рис. 26.** Зависимости функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от pH в системах Ni(II) –  $L\text{-AspH}_2$  –  $L\text{-HisH}$  (1:1:1) и Ni(II) –  $L\text{-AspH}_2$  –  $D\text{-HisH}$  (1:1:1) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$ ;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.841 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-AspH}_2} = 5.014 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-HisH}} = 5.018 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-AspH}_2} = 5.010 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-HisH}} = 5.004 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.055$  М,  $V_0 = 20$  мл.



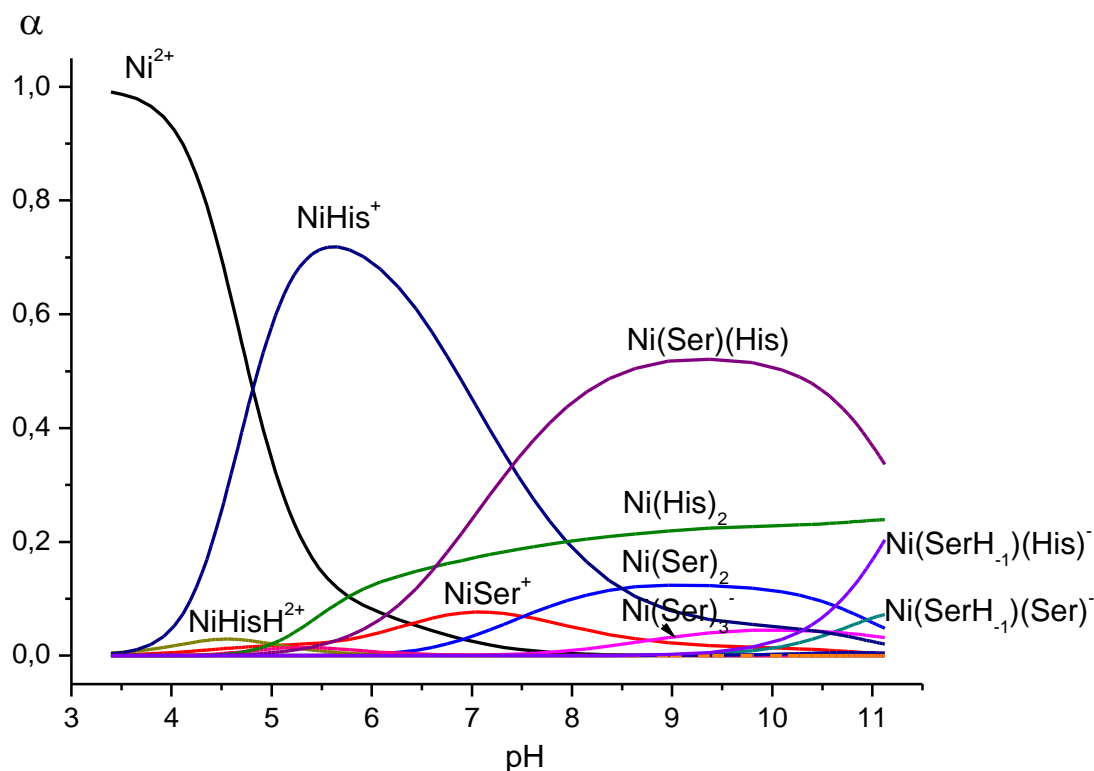
**Рис. 27.** Зависимости функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от pH в системах Ni(II) –  $L\text{-GluH}_2$  –  $L\text{-HisH}$  (1:1:1) и Ni(II) –  $L\text{-GluH}_2$  –  $D\text{-HisH}$  (1:1:1) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$ ;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.841 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-GluH}_2} = 5.011 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-HisH}} = 4.995 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-GluH}_2} = 5.005 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{L\text{-HisH}} = 5.006 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.056$  М,  $V_0 = 20$  мл.



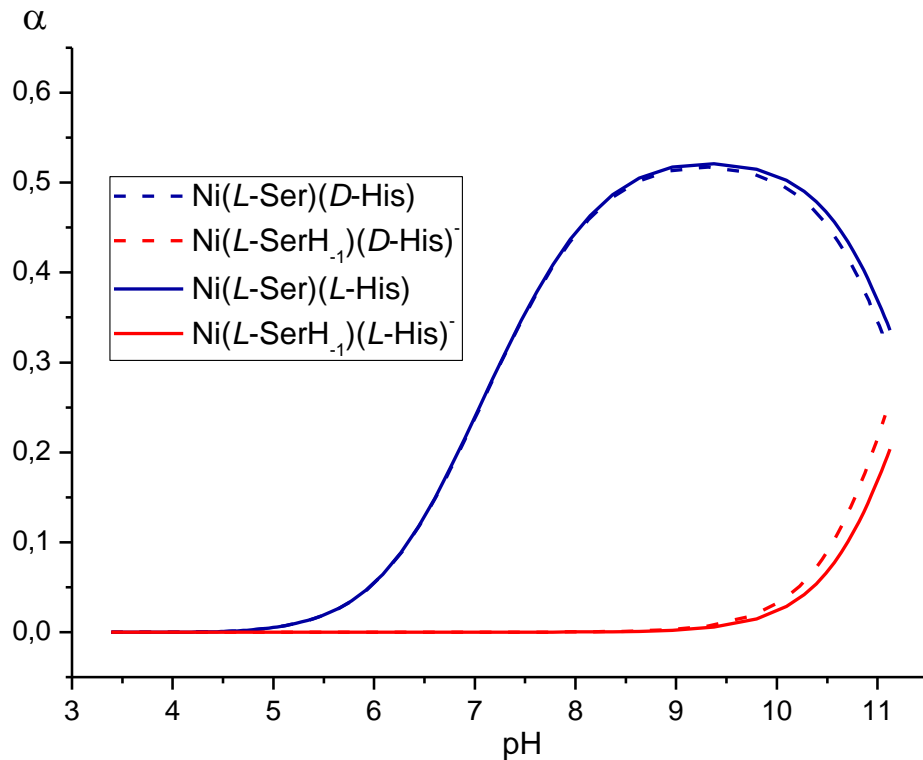
**Рис. 28.** Зависимости функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от pH в системах Ni(II) – *L*-MetH – *L*-HisH (1:1:1) и Ni(II) – *L*-MetH – *D*-HisH (1:1:1) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.742 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-MetH}} = 4.992 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 5.009 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-MetH}} = 4.978 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 5.000 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.052$  М,  $V_0 = 20$  мл.



**Рис. 29.** Зависимости функции Бьеррума ( $\bar{n}$ ) от pH в системах Ni(II) – *L*-SerH – *L*-HisH (1:1:1) и Ni(II) – *L*-SerH – *D*-HisH (1:1:1) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.841 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-SerH}} = 5.000 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 5.027 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-SerH}} = 5.028 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 5.013 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.054$  М,  $V_0 = 20$  мл.



**Рис. 30.** Распределение долей накопления комплексов в системе Ni(II) – L-SerH – L-HisH (1:1:1) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.841 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-SerH}} = 5.000 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 5.027 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.054$  М,  $V_0 = 20$  мл.

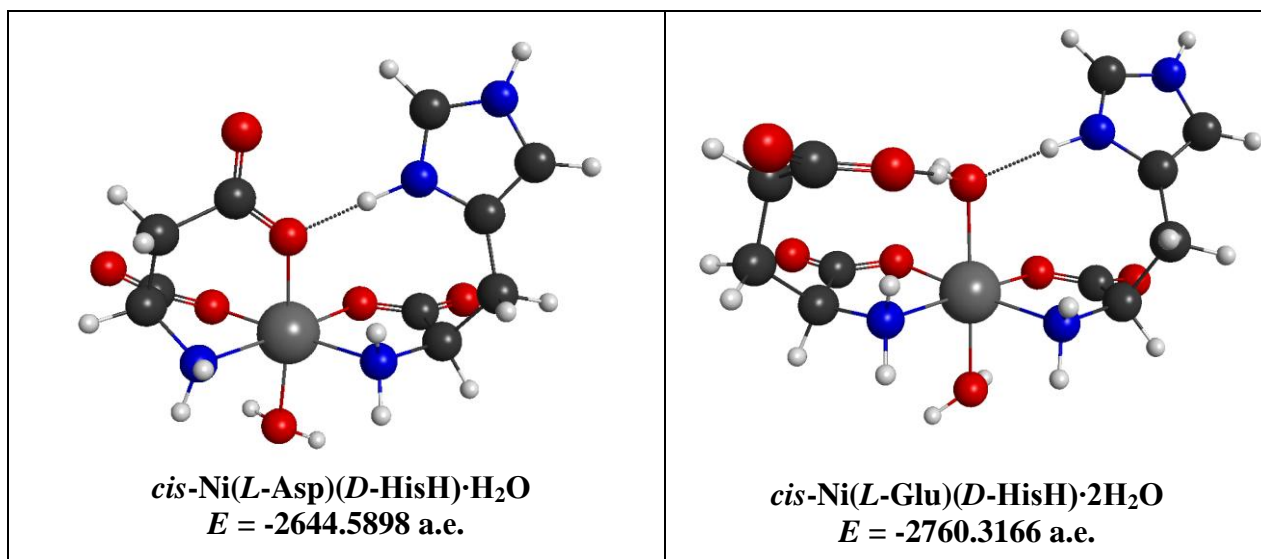


**Рис. 31.** Распределение гетеролигандных комплексных форм в системах Ni(II) – L-SerH – L-HisH (1:1:1) и Ni(II) – L-SerH – D-HisH (1:1:1) в условиях титрования при 25.0 °C на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>;  $c_{\text{Ni(II)}} = 4.841 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-SerH}} = 5.000 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 5.027 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-SerH}} = 5.028 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{L-HisH}} = 5.013 \cdot 10^{-3}$  М,  $c_{\text{NaOH}} = 0.054$  М,  $V_0 = 20$  мл.

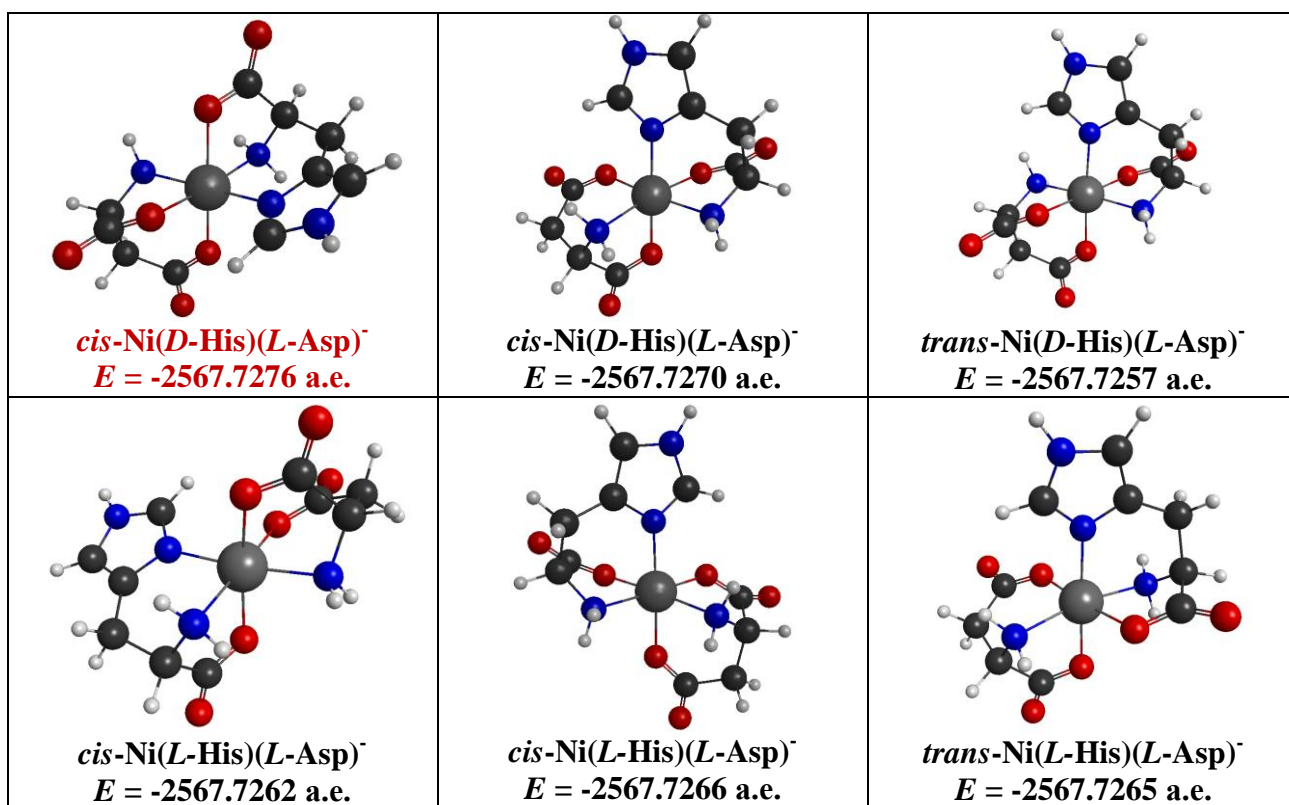
**Таблица 9.** Логарифмы констант гетеролигандных равновесий в системах никель(II) - *D/L*-гистидин (HisH) – *L*-аминокислота {аспарагиновая кислота (AspH<sub>2</sub>), глутаминовая кислота (GluH<sub>2</sub>), метионин (MetH), серин (SerH)} при 25.0 °С на фоне 1.0 М KNO<sub>3</sub>

№	Равновесие	lgβ		Δlgβ
		<i>L</i> -Asp, <i>L</i> -His	<i>L</i> -Asp, <i>D</i> -His	
1	$\text{Ni}^{2+} + \text{Asp}^{2-} + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Asp})(\text{HisH})$	<b>10.08(3)</b>	<b>10.19(3)</b>	<b>-0.11</b>
2	$\text{Ni}^{2+} + \text{Asp}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Asp})(\text{His})^-$	<b>14.319(5)</b>	<b>14.378(6)</b>	<b>-0.059</b>
		<i>L</i> -Glu, <i>L</i> -His	<i>L</i> -Glu, <i>D</i> -His	
3	$\text{Ni}^{2+} + \text{Glu}^{2-} + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Glu})(\text{HisH})$	<b>9.90(6)</b>	<b>10.03(4)</b>	<b>-0.13</b>
4	$\text{Ni}^{2+} + \text{Glu}^{2-} + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Glu})(\text{His})^-$	<b>13.28(1)</b>	<b>13.28(1)</b>	<b>0</b>
		<i>L</i> -Met, <i>L</i> -His	<i>L</i> -Met, <i>D</i> -His	
5	$\text{Ni}^{2+} + \text{Met}^- + \text{HisH} \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Met})(\text{HisH})^+$	<b>9.88(2)</b>	<b>9.88(2)</b>	<b>0</b>
6	$\text{Ni}^{2+} + \text{Met}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Met})(\text{His})$	<b>13.107(8)</b>	<b>13.194(8)</b>	<b>-0.087</b>
		<i>L</i> -Ser, <i>L</i> -His	<i>L</i> -Ser, <i>D</i> -His	
7	$\text{Ni}^{2+} + \text{Ser}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{Ser})(\text{His})$	<b>13.117(6)</b>	<b>13.111(7)</b>	<b>0.006</b>
8	$\text{Ni}^{2+} + \text{Ser}^- + \text{His}^- \rightleftharpoons \text{Ni}(\text{SerH}_1)(\text{His})^- + \text{H}^+$	<b>1.776(8)</b>	<b>1.908(8)</b>	<b>-0.132</b>

Доминирование *мезо*-формы комплекса никеля(II) с аспарагиновой кислотой и гистидином (Ni(*L*-Asp)(*D*-His)<sup>-</sup>) подтверждается и данными квантовохимических расчетов (рис. 33). Согласно расчетам небольшая стереоселективность с преобладанием *мезо*-формы проявляется и для комплексов Ni(Ser)(His) и Ni(SerH<sub>1</sub>)(His)<sup>-</sup> (рис. 34, 35), причем в случае Ni(Ser)(His) спиртовая группа серинового лиганда связывается только с координированной молекулой воды (рис. 34). Вопрос о природе стереоселективности образования комплекса Ni(Met)(His) пока остается открытым.

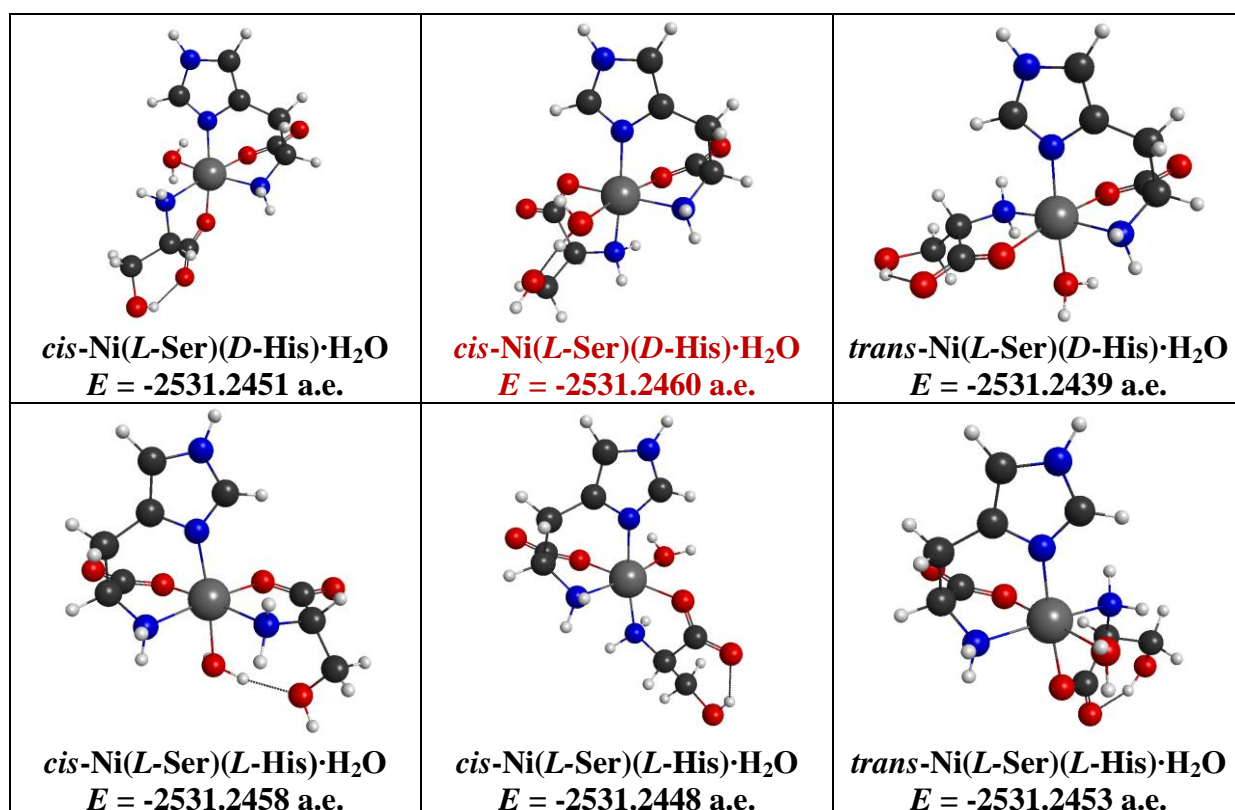


**Рис. 32.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) мезо-комплексов состава Ni(Asp)(HisH)·H<sub>2</sub>O и Ni(Glu)(HisH)·2H<sub>2</sub>O, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.

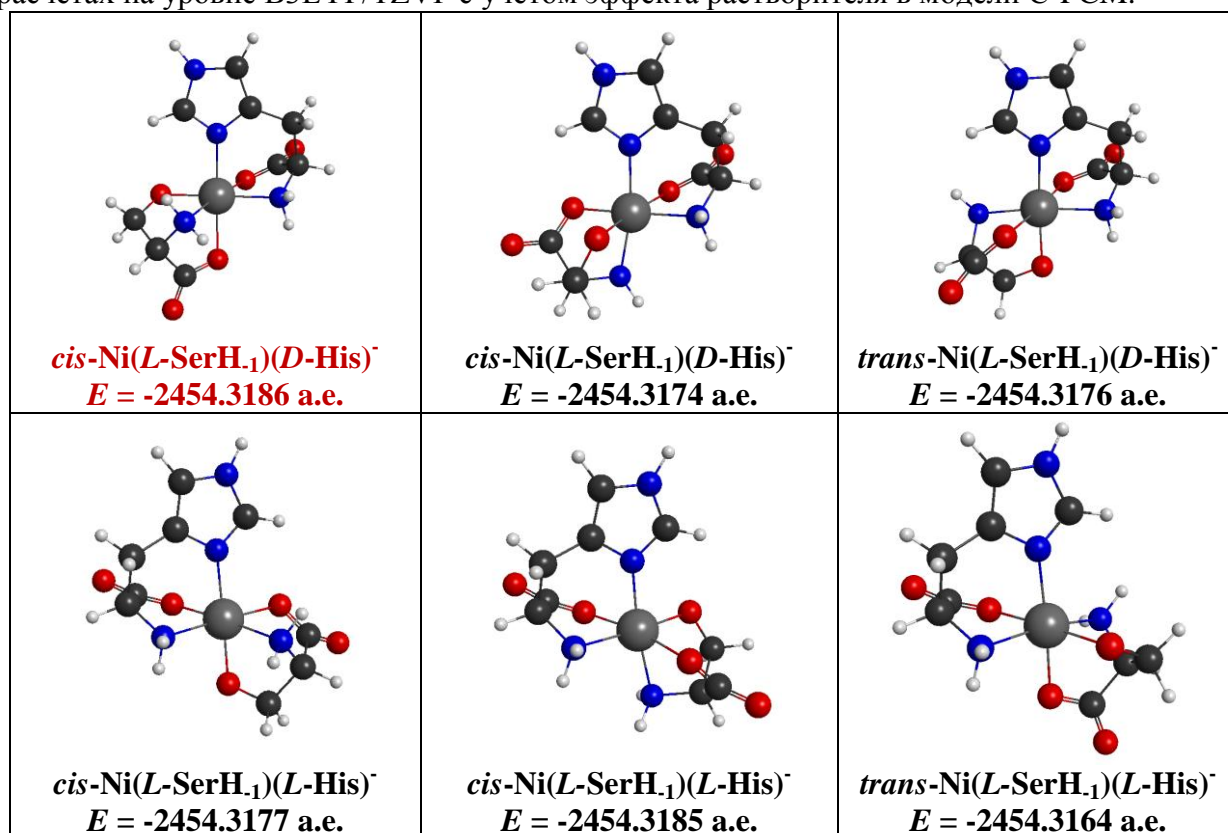


**Рис. 33.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) комплексов состава Ni(Asp)(His)<sup>-</sup> с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.





**Рис. 34.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) комплексов состава Ni(Ser)(His)·H<sub>2</sub>O с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.



**Рис. 35.** Структуры и энергии образования (в атомных единицах, а.е.) комплексов состава Ni(SerH<sub>1</sub>)(His)<sup>-</sup> с различными энантиомерными формами лиганда, оптимизированные в расчетах на уровне B3LYP/TZVP с учетом эффекта растворителя в модели C-PCM.

Важный результат выполненных расчетов (рис. 33-35) заключается в обнаружении того факта, что во всех доминирующих *мезо*-формах гетеролигандных комплексов аминокислоты соседних лигандов располагаются в *цис*-положениях, что согласуется с проявлением трансвлияния в комплексах никеля(II), отмеченным выше для гомолигандных соединений. Это эффект в его вышеупомянутом расширительном толковании (с учетом эффекта гидратации), вероятно, преобладает над всеми другими. В этой связи отметим, что наличие выраженных энантиоселективных эффектов с предпочтительным накоплением комплексов  $\text{Ni}(\text{L-Asp})(\text{D-His})^-$  и  $\text{Ni}(\text{L-SerH}_1)(\text{D-His})^-$  означает, что распространенное мнение о наличии у лигандов по меньшей мере двух «мягких» донорных групп как условия проявления стереоселективности в комплексах никеля(II) не соответствует действительности.

Из сопоставления результатов исследования гомо- и гетеролигандного комплексообразования можно сделать общее заключение, что стереоселективность образования различных комплексов никеля(II) с аминокислотами контролируется, главным образом, эффектом трансвлияния. Более того, этот эффект определяет единую природу стереоселективности образования комплексов меди(II) и никеля(II) с гистидином. Можно предположить, что последнее замечание распространяется и на другие лиганды.

В заключение следует отметить необходимость продолжения исследований энантиоселективных эффектов в образовании и физико-химических характеристиках гомо- и гетеролигандных комплексов различных металлов с аминокислотами и олигопептидами для выявления всей совокупности факторов, контролирующих стереоселективность комплексообразования с участием различных биолигандов, что поможет глубже понять природу биохимической эволюции на нашей планете.

## ВЫВОДЫ

1. Создана новая компьютерная программа STALABS, позволяющая проводить совместную обработку данных нескольких физико-химических методов исследования равновесных систем, включая рН-метрию, потенциометрию на ион-селективных электродах, многоволновую спектрофотометрию и ЯМ релаксацию. С помощью этой программы рассчитаны параметры равновесий и физико-химические характеристики образующихся комплексов в изученных системах.
2. В результате исследования систем никель(II) — *L/DL*-гистидин в широких диапазонах рН и концентраций металла и лиганда при 25 °С на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$  методами рН-метрии, многоволновой спектрофотометрии и ЯМ релаксации установлено образование 11 комплексных форм, 6 из которых охарактеризованы впервые. Выявлены стереоселективные эффекты в образовании всех *бис*-, *трис*- и полиядерных комплексов. Для соединения  $\text{Ni}(\text{His})(\text{HisH})^+$  обнаружено доминирование формы с энантиомерно однородными лигандами, которое на основе данных квантово-химических расчетов объяснено образованием водородной связи с участием карбоксигруппы и протонированного имидазольного кольца соседних лигандов. Предпочтительное образование *мезо*-комплексов состава  $\text{Ni}(\text{His})_2$  и ряда других с учетом данных квантово-химических расчетов интерпретировано с позиций трансвлияния в комплексах никеля(II). Впервые обнаружены стереоселективные эффекты в спектральных и релаксационных параметрах ряда комплексов никеля(II) с гистидином.
3. По данным рН-потенциометрического исследования бинарных систем никель(II) — *L/DL*-аминокислота (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, метионин, серин) при 25.0 °С на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$  определены составы и константы образования 13 комплексных форм. Среди всех найденных комплексов только для *мезо*-формы соединения  $\text{Ni}(\text{Ser})(\text{SerH}_1)^-$  выявлено стереоселективное образование, которое согласуется с данными квантово-

- химических расчетов и объяснено с учетом сильного трансвлияния депротонированной спиртовой группы тридентатно связанного лиганда  $\text{SerH}_{-1}^{2-}$ .
4. Методом pH-метрии в тройных системах никель(II) – *L/D*-гистидин – *L*-аминокислота (глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, метионин, серин) при 25.0 °C на фоне 1.0 М  $\text{KNO}_3$  впервые определены константы образования 8 гетеролигандных комплексных форм:  $\text{Ni(Asp)(HisH)}$ ,  $\text{Ni(Asp)(His)}^-$ ,  $\text{Ni(Glu)(HisH)}$ ,  $\text{Ni(Glu)(His)}^-$ ,  $\text{Ni(Met)(HisH)}^+$ ,  $\text{Ni(Met)(His)}$ ,  $\text{Ni(Ser)(His)}$  и  $\text{Ni(SerH}_{-1})(\text{His})^-$ . Обнаружены значимые стереоселективные эффекты в образовании комплексов  $\text{Ni(Asp)(His)}^-$ ,  $\text{Ni(Met)(His)}$  и  $\text{Ni(SerH}_{-1})(\text{His})^-$ . Доминирование *мезо*-форм этих комплексов объяснено с позиций трансвлияния и подтверждено данными квантово-химических расчетов. Отсутствие стереоселективности образования комплекса состава  $\text{Ni(Glu)(His)}^-$  отнесено за счет бидентатной координации глутамат-аниона.
5. В противоположность распространенному представлению результаты настоящей работы свидетельствуют о единой природе стереоселективности образования гистидиновых комплексов меди(II) и никеля(II), обусловленной трансвлиянием совместно с эффектом гидратации. Согласно данным квантово-химических расчетов эффект гидратации может определять знак стереоселективности комплексобразования, что объясняет различие в структурах доминирующих форм *бис*-гистидинатов никеля(II), образующихся в растворе, с одной стороны, и выделяющихся в кристаллическом виде, с другой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Comprehensive Coordination Chemistry II / Eds-in-Chief J.A. McCleverty, T.J. Meyer. Vol. 6: Transition Metal Groups 9–12 / Ed. D.E. Fenton. – Amsterdam: Elsevier, 2003. – 1293 p.
2. Cammack, R. Nickel in metalloproteins // Adv. Inorg. Chem. Vol. 32 / Ed. A.G. Sykes, e.a. – New York, London, Tokyo, Toronto: Acad. Press, Inc., 1988. – P. 297–333.
3. He, M.M. Determination of the structure of Escherichia coli glyoxalase I suggests a structural basis for differential metal activation / M.M. He, S.L. Clugston, J.F. Honek, B.W. Matthews // Biochemistry. – 2000. – V. 39, N 30. – P. 8719–8727.
4. Kasprzak, K.S. Nickel carcinogenesis / K.S. Kasprzak, F.W. Sunderman Jr., K. Salnikow // Mutation Research. – 2003. – V. 533, N 1–2. – P. 67–97.
5. Даванков, В.А. Лигандообменная хроматография / В.А. Даванков, Дж. Навратил, Х. Уолтон. – М.: Мир, 1990. – 294 с.
6. Veigl, E. Epimeric N-substituted *L*-proline derivatives as chiral selectors for ligand-exchange chromatography // J. Chromatogr. A. – 1994. – V. 660, N 1–2. – P. 255–268.
7. Davankov, V.A. Enantioselective ligand exchange in modern separation techniques // J. Chromatogr. A. – 2003. – V. 1000, N 1–2. – P. 891–915.
8. Гилязетдинов, Э.М. Термодинамика образования, кинетика реакций замещения, структура комплексов и стереоселективные эффекты в растворах меди(II) с гистидином и олигопептидами: Дисс. канд. хим. наук. – КФУ, Казань, 2011. – 297 с.
9. Sigel, H. Ternary Cu<sup>2+</sup> complexes: stability, structure, and reactivity // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1975. – V. 14, N 6. – P. 394–402.
10. Sigel, H. Metall Ions in Biological Systems. Vol. 9. Amino Acids and Derivatives as Ambivalent Ligands / Ed. H. Sigel. – New-York: Marsel Dekker, 1979. – 304 p.

- 
11. Sigel, H. Stability, structure, and reactivity of mixed ligand complexes in solution // IUPAC Coord. Chemistry. – 20. Invit. Lect. 20<sup>th</sup> Int. Conf. Coord. Chem., Calcutta, 10-14 Dec. 1979 / Ed. D. Banerjea. – Oxford, New-York: Pergamon Press, 1980. – P. 27-45.
  12. Манорик, П.А. Разнолигандные биokoординационные соединения металлов в химии, биологии и медицине / П.А. Манорик. – Киев: Наук. думка, 1991. – 272 с.
  13. Pettit, L.D. Thermodynamics of formation of complexes of nickel(II) and copper(II) with *L*- and *DL*-serine and *L*- and *DL*-threonine / L.D. Pettit, J.L.M. Swash // J. Chem. Soc. Dalton Trans. – 1976. – N 23. – P. 2416-2419.
  14. Bennett, W.E. Formation constants of metal complexes containing optically active ligands // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – V. 81, N 1. – P. 246-247.
  15. Morris, P.J. Stereoselective formation of cobalt(II), nickel(II) and zinc(II) chelates of histidine / P.J. Morris, R.B. Martin // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1970. – V. 32. – P. 2891-2897.
  16. Gillard, R.D. Stereoselectivity and reactivity in complexes of amino-acids and peptides // Inorg. Chim. Acta Rev. – 1967. – V. 1, December. – P. 69-86.
  17. Даванков, В.А. Энантиоселективные эффекты в координационных соединениях / В.А. Даванков, А.А. Курганов, С.В. Рогожин // Успехи химии. – 1974. – Т. 43, № 9. – С. 1610-1641.
  18. Курганов, А.А. Энантиоселективные эффекты в координационных соединениях / А.А. Курганов, Т.М. Пономарева, В.А. Даванков // Успехи химии. – 1990. – Т. 59, № 2. – С. 258-278.
  19. Simeon, V. Chelation of some bivalent metal ions with alanine and phenylalanine / V. Simeon, O. A. Weber // Croat. Chem. Acta. – 1966. – V. 38. – P. 161-167 (цит. по [13])
  20. Chow, S. T. Transition metal complexes containing tridentate amino acids / S.T. Chow, C.A. McAuliffe // Progr. Inorg. Chem. Vol. 19. / Ed. Lippard S.J. – London: Wiley-Interscience, 1975. – P. 51.

- 
21. Pettit, L.D. Thermodynamic stereoselectivity and tridentate co-ordination in the formation of the complexes  $[\text{Ni}(\text{D/L-methionine})_2]$  / J.L. M. Swash, L.D. Pettit // *Inorg. Chim. Acta.* – 1976. – V. 19. – P. 19-21.
22. Pettit, L.D. Stereoselectivity in the formation of mononuclear complexes of histidine and some bivalent metal ions / L.D. Pettit, J.L.M. Swash // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1976. – N 7. – P. 588-594.
23. Ritsma, T.H. Stability constants of nickel(II), cobalt(II) and copper(II) complexes of some optically active and racemic amino-acids / T.H. Ritsma, G.A. Wiegers and F. Jellinek // *Recl. Trav. Chim.* – 1965. – V. 84. – P. 1577-1584.
24. Li, N.C. Copper(II), nickel and uranyl complexes of some amino acids / N.C. Li, B.E. Doody, J.M. White // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80, N 22. – P. 5901-5903.
25. Pettit, L.D. A contrast in stereoselectivity in the formation of copper and nickel bis-complexes of histidine / D.S. Barnes, L.D. Pettit // *Chem. Comm.* – 1970. – P. 1000-1001.
26. Ritsma, T.H. Stereoselectivity in the complex formation of penicillamine with nickel(II) / T.H. Ritsma, F. Jellinek // *Rec. Trav. Chim.* – 1972. – V. 91, N 4. – P. 923-928.
27. Perrin, D.D. Complex formation by nickel and zinc with penicillamine and cysteine / D.D. Perrin, I.G. Sayce // *J. Chem. Soc., A.* – 1968. – P. 53-57.
28. Natusch, D.F.S. Proton magnetic resonance studies of metal-complex formation in some sulphur-containing  $\alpha$ -amino acids / D.F.S. Natusch and L.J. Porter // *J. Chem. Soc., A.* – 1971. – P. 2527-2535.
29. Chang, J.W. Visible circular dichroism of planar nickel ion complexes of peptides and cysteine and derivatives / J.W. Chang and R.B. Martin // *J. Phys. Chem.* – 1969. – V. 73, N. 12. – P. 4277-4283.
30. Veidis, M.V. The structure of a copper complex of an essential sulphur-containing amino-acid; bis-(methioninato)-copper(II) / M.V. Veidis, G.J. Palenik // *J. Chem. Soc. D* – 1969. – N 20. – P. 1277-1278.

- 
31. Hix, J.E. Stereoselectivity in the metal-complex-catalyzed hydrolysis of amino acid esters / J.E. Hix, M.M. Jones // J. Amer. Chem. Soc. – 1968. – V. 90, N 7. – P. 1723-1728.
32. Morris, P.J. The absence of kinetic stereoselectivity in the copper(II)-histidine catalytic hydrolysis of histidine methyl ester / R.W. Hay, P.J. Morris // Chem. Comm. – 1969. – N 1. – P. 18-19.
33. Ritsma, J.H. Stereoselectivity in the complex formation of histidine with cobalt(II) and nickel(II) / J.H. Ritsma, J.C. Van de Grampel, F. Jellinek // Rec. Trav. Chim. – 1969. – V. 88, N 4. – P. 411-416.
34. Barnes, D.S. Stereoselectivity in enthalpy changes accompanying the formation of metal complexes of histidine and other amino acids / D.S. Barnes and L.D. Pettit // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1971. – V. 33, N 7. – P. 2177-2184.
35. Fraser, K.A. The crystal and molecular structure of bis(histidino)nickel(II) monohydrate / K.A. Fraser, M.M. Harding // J. Chem. Soc. A. – 1967. – P. 415-420.
36. Fraser, K.A. The structures of bishistidino-nickel(II), -cobalt(II), and -cadmium(II) / K.A. Fraser, H.A. Long, R. Candlin, M.M. Harding // Chem. Comm. – 1965. – N. 15. – P. 344-345.
37. Deschamps, P. X-ray structure of physiological copper(II)-bis(L-histidinato) complex / P. Deschamps, P.P. Kulkarni, B. Sarkar // Inorg. Chem. – 2004. – V. 43, N 11. – P. 3338-3340.
38. Kretsinger, R.H. The crystal and molecular structure of di-(L-histidine)-zinc(II) dihydrate / R.H. Kretsinger, F.A. Cotton, R.F. Bryan // Acta Crystallogr. – 1963. – V. 16, Pt. 7. – P. 651-657.
39. Harding, M.M. The crystal structure of di-(histidino)-zinc(II) pentahydrate / M.M. Harding, S.J. Cole // Acta Crystallogr. – 1963. – V. 16, Pt. 7. – P. 643-650.
40. Ritsma, J.H. Stereoselectivity in divalent cobalt, nickel and zinc bis complexes of some amino(methyl or benzyl) substituted histidines / J.H. Ritsma // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1976. – V. 38, N 4. – P. 907-915.



- 
41. Pettit, L.D. Formation constants of metal complexes of N<sup>3</sup>-benzyl-*L*-histidine and N<sup>α</sup>N<sup>3</sup>-dibenzyl-*L*-histidine and stereoselectivity in the ternary complexes with *D*- and *L*-histidine / L.D. Pettit, G. Brookes // J. Chem. Soc. Dalton. Trans. – 1976. – N 13. – P. 1224-1227.
42. Nakon, R. Stereoselective binding of copper(II), zinc(II), cobalt(II), and Ni(II) to the optically active amino acids β-(2-pyridyl)-α-alanine and β-(6-methyl-2-pyridyl)-α-alanine, analogs of histidine and phenylalanine / R. Nakon, P.R. Rechani, R.J. Angelici // Bioinorg. Chem. – 1976. – V. 5. – P. 329-341.
43. Pettit, L.D. Thermodynamics of formation of complexes of nickel(II) and copper(II) with *L*- and *DL*-serine and *L*- and *DL*-threonine / L.D. Pettit, J.L.M. Swash // J. Chem. Soc. Dalton Trans. – 1976. – N 23. – P. 2416-2419.
44. Van der Helm, D. The crystal structure of diaquobis-(*L*-serinato)-nickel(II) / D. Van der Helm, M.B. Hossain // Acta Crystallogr. – 1969. – V. B25, N 3. – P. 457-463.
45. Van der Helm, D. The crystal structure of bis-(*L*-serinato)-zinc(II) / D. Van der Helm, A.F. Nicholas, C.G. Fisher // Acta Crystallogr. – 1970. – V. B26, N 8. – P. 1172-1178.
46. Gergely, A. Equilibrium relations of alpha-aminoacid complexes of transition metal ions: Stability constants and formation enthalpy and entropy changes of complexes of serine, threonine and alpha-aminobutyric acid / A. Gergely, J. Mojzes, Zs. Kassai-Bazsa // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1972. – V. 34, N 4. – P. 1277-1290.
47. Letter, J.E. A Thermodynamic study of the complexation reactions for a series of amino acids related to serine with copper (II) and nickel(II) / J.E. Letter, J.E. Bauman // J. Amer. Chem. Soc. – 1970. – V. 92, N 3. – P. 437-442.
48. Rotilio, G. EPR study of Cu(II) complexes of tridentate amino acids / G. Rotilio, L. Calabrese // Arch. Biochem. Biophys. – 1971. – V. 143, N 1. – P. 218-225.
49. Katzin, L.I. Absorption and circular dichroic spectral studies on complexes of nickel(II) with α-amino acids / L. . Katzin, E. Gulyas // J. Amer. Chem. Soc. – 1969. – V. 91, N 25. – P. 6940-6943.

- 
50. Grenouillet, P. Interactions between copper (II) ions and *L*-threonine, *L*-allo-threonine and *L*-serine in aqueous solution / P. Grenouillet, R.-P. Martin, A. Rossi, M. Ptak // Biochim. Biophys. Acta. - Protein Structure. – 1973. – V. 322, N 2. – P. 185-194.
51. Gillard, R.D. Optically active co-ordination compounds. Part XVIII. Conformations of labile complexes in solution / R.D. Gillard, S.H. Laurie // J. Chem. Soc., A. – 1970. – N 1. – P. 59-64.
52. Weber, O.A. Chelation of some bivalent metal ions by racemic and enantiomeric forms of tyrosine and tryptophan / O.A. Weber, V. Simeon // Biochim. Biophys. Acta. – 1971. – V. 244. – P. 94-102.
53. Basolo, F. Steric effects and the stability of complex compounds. III. The chelating tendencies of N-alkylglycines and N-dialkylglycines with copper(II) and nickel(II) ions / F. Basolo and Y.T. Chen // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – V. 76, N 4. – P. 953-955.
54. Зильберман, Я.Е. Устойчивость и лабильность комплексов никеля(II) с аминокислотами / Я.Е. Зильберман, В.Г. Штырлин, А.В. Захаров, З.А. Сапрыкова // Журн. неорган. химии. – 1992. – Т. 37, № 2. – С. 388-396.
55. Li, N.C. The effects of optical configuration of peptides: dissociation constants of the isomeric alanylalanines and leucyltyrosines and some of their metal complexes / N.C. Li, G.W. Miller, N. Solony, B.T. Gillis // J. Amer. Chem. Soc. – 1960. – V. 82, N 14. – P. 3737-3739.
56. Metal Ions in Biological Systems / Ed by Sigel H. – New York: Marcel Dekker Inc., 1979. – V. 9. – 267 p.
57. Cucinotta, V. Weak forces in thermodynamic stereoselectivity of dipeptide complex formation in aqueous solution / V. Cucinotta, R. Purello, Rizzarelli E. // Comments Inorg. Chem. – 1990. – V. 11, N 2-3. – P. 85-112.
58. Karczynski, F. On complex compounds of aminoacids and peptides with metal cations. Part I. Investigation of complexes of diastereomeric *L*-leucyl-*L*-

- 
- phenylalanine and *L*-leucyl-*D*-phenylalanine dipeptides with Cu(II) and Ni(II) / F. Karczynski, G. Kupryszewski // Roczn. Chem. – 1967. – V. 41, N 6. – P. 1019-1026.
59. Karczynski, F. On complex compounds of aminoacids and peptides with metal cations. Part II. Investigation of complexes of diastereomeric *L*-leucyl-*L*-alanine and *L*-leucyl-*D*-alanine dipeptides with Cu(II) and Zn(II) / F. Karczynski, G. Kupryszewski // Roczn. Chem. – 1967. – V. 41, N 10. – P. 1665-1672.
60. Karczynski, F. On complex compounds of aminoacids and peptides with metal cations. Part III. Study on the structure of diastereomeric *L*-leucyl-*L*-alanine and *L*-leucyl-*D*-alanine, *L*-leucyl-*L*-phenylalanine and *L*-leucyl-*D*-phenylalanine complexes with Cu(II) / F. Karczynski, G. Kupryszewski // Roczn. Chem. – 1969. – V. 43, N 8. – P. 1317-1323.
61. Martell, A.E. Conformation and solution equilibria of diastereoisomeric dipeptides and their copper(II) and nickel(II) complexes / A.E. Martell, A. Kaneda // J. Amer. Chem. Soc. – 1977. – V. 99, N 5. – P. 1586-1593.
62. Nakon, R. Copper(II) and zinc(II) binding of optically active dipeptides / R. Nakon and R.J. Angelici // J. Amer. Chem. Soc. – 1974. – V. 96, N 13. – P. 4178-4172.
63. Rossotti, H.S. Design and publication of work on stability constants / H.S. Rossotti // Talanta. – 1974. – V. 21, N 8. – P. 809-829.
64. McBryde, W.A.E. Spectrophotometric determination of equilibrium constants in solution / W.A.E. McBryde // Talanta. – 1974. – V. 21, N 9. – P. 979-1004.
65. Хартли, Ф. Равновесия в растворах / Ф. Хартли, К. Бергес, Р. Олкок. – М.: Мир. – 1983. – 360 с.
66. Евсеев, А.М. Математические методы моделирования химических равновесий / А.М. Евсеев, Л.С. Николаева. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1988. – 192 с.
67. Сальников, Ю.И. Полиядерные комплексы в растворах / Ю.И. Сальников, А.Н. Глебов, Ф.В. Девятов. – Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 1989. – 288 с.

- 
68. Васильев В.П. Применение ЭВМ в химико-аналитических расчетах: Учебное пособие для химико-технологических специальностей вузов / В.П. Васильев, В.А. Бородин, Е.В. Козловский. – М.: Высшая школа, 1993. – 111 с.
69. Gaizer, F. Computer evaluation of complex equilibria / F. Gaizer // *Coord. Chem. Rev.* – 1979. – V. 27, N 3. – P. 195-222.
70. Childs, C.W. Application of digital computers in analytical chemistry – II / C.W. Childs, P.S. Hallman, D.D. Perrin // *Talanta*. – 1969. – V. 16, N 8. – P. 1119-1128.
71. Rossott, F.J.C. The use of electronic computing techniques in the calculation of stability constants / F.J.C. Rossotti, H.S. Rossotti, R.J. Whewell // *J. Inorg. Nucl. Chem.* – 1971. – V. 33, N 7. – P. 2051-2065.
72. Щербакова, Э.С. Метод обработки на ЭВМ результатов физико-химического исследования комплексных соединений в растворах / Э.С. Щербакова, И.П. Гольдштейн, Е.Н. Гурьянов, К.А. Кочешков. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1975. – № 6. – С. 1262-1271.
73. Новиков, В.П. Расчет равновесий в растворах путем совместной обработки данных различных физико-химических методов / В.П. Новиков, О.А. Раевский // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* – 1983. – № 6. – С. 1336-1341.
74. Meloun, M. Multiparametric curve fitting. – X. A structural classification of programs for analyzing multicomponent spectra and their use in equilibrium-model determination / M. Meloun, M. Javurek, J. Havel // *Talanta*. – 1986. – V. 33, N 6. – P. 513-524.
75. Maeder, M. Nonlinear least-squares fitting of multivariate absorption data / M. Maeder, A.D. Zuberbuehler // *Anal. Chem.* – 1990. – V. 62, N 20. – P. 2220-2224.
76. Бугаевский А.А. Расчет констант комплексообразования по данным спектрофотометрии на персональных ЭВМ / А.А. Бугаевский, Ю.В. Холин, Д.С. Коняев // *Журн. неорган. химии.* – 1993. – Т. 38, № 2. – С. 350-356.
77. Gans, P. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs / P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca // *Talanta*. – 1996. – V. 43, N 10. – P. 1739-1753.

- 
78. Brugger, J. BeerOz, a set of Matlab routines for the quantitative interpretation of spectrophotometric measurements of metal speciation in solution / J. Brugger // *Computers & Geosciences*. – 2007. – V. 33, N 2. – P. 248-261.
79. Ghasemi, J. A new algorithm for the determination of protolytic constants from spectrophotometric data in multiwavelength mode: Calculations of acidity constants of 4-(2-pyridylazo)resorcinol (PAR) in mixed nonaqueous-water solvents / J. Ghasemi, Sh. Nayebi, M. Kubista, B. Sjogreen // *Talanta*. – 2006. – V. 68, N 4. – P. 1201-1214.
80. Холин, Ю.В. Количественный физико-химический анализ комплексообразования в растворах и на поверхности химически модифицированных кремнеземов: содержательные модели, математические методы и их приложения / Ю.В. Холин // Харьков: Фолио. – 2000. – 288 с.
81. Arena, G. A non-linear least-squares approach to the refinement of all parameters involved in acid-base titrations / G. Arena, E. Rizzarelli, S. Sammartano, C. Rigano // *Talanta*. – 1979. – V. 26, N 1. – P. 1-14.
82. Perrin, D.D. Computer Calculation of equilibrium concentrations in mixtures of metal ions and complexing species / D.D. Perrin, I.G. Sayce // *Talanta*. – 1967. – V. 14, N 7. – P. 833-842.
83. Sabatini, A. MINQUAD – a general computer programme for the computation of formation constants from potentiometric data / A. Sabatini, A. Vacca, P. Gans // *Talanta*. – 1974. – V. 21, N 1. – P. 53-77.
84. Vetrogon, V.I. A PC compatible computer program for the calculation of equilibrium constants by the simultaneous processing of different sets of experimental results / V.I. Vetrogon, N.G. Lukyanenko, M.-J. Schwing-Weill, F. Arnaud-Neu, A.V. Bogatsky // *Talanta*. – 1994. – V. 41, N 12. – P. 2105-2112.
85. Sabatini, A. Mathematical algorithms and computer programs for the determination of equilibrium constants from potentiometric and spectrophotometric measurements / A. Sabatini, A. Vacca, P. Gans // *Coord. Chem. Rev.* – 1992. – V. 120. – P. 389-405.

- 
86. Соловьев, В.П. Термодинамика комплексообразования солей щелочных и щелочноземельных металлов с циклическими полиэфирами / В.П. Соловьев, Е.А. Внук, Н.Н. Страхова, О.А. Раевский // Итоги науки и техн. ВИНТИ. Сер. Химическая термодинамика и равновесия. – 1991. – № 7. – 376 с.
87. <http://www.natur.cuni.cz/~kyvala/opium.html>.
88. Ушанов, В.В. Моделирование равновесий комплексообразования, реакций протонного и лигандного обмена в водных растворах оксованадия(IV) с *L*- и *DL*-гистидином / В.В. Ушанов, В.Г. Штырлин, Г.А. Назмутдинова, А.В. Захаров // Журн. неорган. химии. – 1997. – Т.42, № 12. – С.2019-2035.
89. Brinkley, S.R. Note on the conditions of equilibrium for systems of many constituents / S.R. Brinkley // J. Chem. Phys. – 1946. – V. 14, N 9. – P. 563-564.
90. Brinkley, S.R. Calculation of the equilibrium composition of systems of many constituents / S.R. Brinkley // J. Chem. Phys. – 1947. – V. 15, N 2. – P. 107-110.
91. Зельдович, Я.Б. Доказательство единственности решения уравнений закона действующих масс / Я.Б. Зельдович // Журн. физ. хим. – 1938. – Т. 11, № 5. – С. 685-687.
92. Бугаевский, А.А. Новый проекционный метод расчета равновесного состава растворов / А.А. Бугаевский // Докл. АН СССР. – 1984. – Т. 274, № 1. – С. 94-96.
93. Anderson, G.M. Thermodynamics in Geochemistry / G.M. Anderson, D.A. Crerar. – N.Y.: Oxford Univ. Press, 1993. – 588 p.
94. Бьеррум, Я. Образование амминов металлов в водном растворе: Теория обратимых ступенчатых реакций / Под ред. И.В. Тананаева; Пер. с англ. – М.: Изд-во ин. лит., 1961. – 308 с.
95. Nagypal, I. Analytical evaluation of the derivatives used in equilibrium calculations / I. Nagypal, I. Paika, L. Zekany // Talanta. – 1978. – V. 25, N 9. – P. 549-550.
96. Щербакова, Э.С. Математические вопросы исследования химических равновесий / Э.С. Щербакова, А.А. Бугаевский, И.К. Карпов, В.Н. Кумок, Б.М. Марьянов, Л.Е. Никишина // Томск: Изд-во Томск. ун-та. – 1978. – 232 с.

- 
97. Gampp, H. Calculation of equilibrium constants from multiwavelength spectroscopic data – I. Mathematical considerations / H. Gampp, M. Maeder, C.J. Meyer, A.D. Zuberbuhler // *Talanta*. – 1985. – V. 32, N 2. – P. 95-101.
98. Bro, R. A fast non-negativity-constrained least squares algorithm / R. Bro, S. de Jong // *J. Chemom.* – 1997. – V. 11. – P. 393-401.
99. Kankare, J.J. Computation of equilibrium constants for multicomponent systems from spectrophotometric data / J.J. Kankare // *Anal. Chem.* – 1970. – V. 42, N. 12. – P. 1322-1326.
100. Meloun, M. Critical comparison of methods predicting the number of components in spectroscopic data / M. Meloun, J. Capek, P. Miksik, R. Brereton // *Anal. Chim. Acta*. – 2000. – V. 423, N 1. – P. 51-68.
101. Попель, А.А. Магнитно-релаксационный метод анализа неорганических веществ. – М.: Химия, 1978. – 220 с.
102. Luz, Z. Proton relaxation in dilute solution of cobalt(II) and nickel(II) ions in methanol and the rate of methanol exchange of the solvation sphere/ Z. Luz and S. Meiboom // *J. Chem. Phys.* – 1964. V. 40, N 9. – P. 2686-2692.
103. Swift, T.J. NMR-relaxation mechanisms of  $^{17}\text{O}$  in aqueous solutions of paramagnetic cations and the lifetime of water molecules in the first coordination sphere / T.J. Swift, R.E. Connick // *J. Chem. Phys.* – 1962. – V.37, N 2. – P. 307-320.
104. Захаров, А.В. Быстрые реакции обмена лигандов. Исследование лабильных комплексов переходных металлов / А.В. Захаров, В.Г. Штырлин. – Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 1985. – 128 с.
105. Химмельблау, Д. Прикладное нелинейное программирование / Д. Химмельблау. – М.: Мир, 1975. – 536 с.
106. Kohman, T.P. Least-squares fitting of data with large errors / T.P. Kohman // *J. Chem. Educ.* – 1970. – V. 47, N. 9. – P. 657-658.
107. Hamilton, W.C. Significance tests on the crystallographic R factor / W.C. Hamilton // *Acta Crystallogr.* – 1965. – V. 18, N 3. – P. 502-510.

- 
108. Lampugnani, L. A program for evaluating equilibrium constants from spectrophotometric data by non-linear regression analysis / L. Lampugnani, L. Meites, P. Papoff, T. Rotunno // *Anal. Chim. Acta.* – 1987. – V. 194. – P. 77-89.
109. Bologni, L. Complex formation equilibria between 2-amino-2(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (tris, tham) and nickel(II), nopper(II), ninc(II) and hydrogen ions in aqueous solutions / L. Bologni, A. Sabatini, A. Vacca / *Inorg. Chim. Acta.* – 1983. – V. 69. – P. 71-75.
110. Leggett, D.J. A computational approach to the spectrophotometric determination of stability constants – II. Application to metalloporphyrin-axial ligand interactions in non-aqueous solvents / D.J. Leggett, S.L. Kelly, L.R. Shiue, Y.T. Wu, D. Chang, K.M. Kadish // *Talanta.* – 1983. – V. 30, N 8. – P. 579-586.
111. Захаров, А.В. Исследование реакций обмена лигандов в аминных комплексах меди(II) и никеля(II) методом ядерной магнитной релаксации: Дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 1970. – 149 с.
112. Carr, H.Y. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments / H.Y. Carr, E.M. Purcell // *Phys. Rev.* – 1954. – V.94, N 3. – P. 630-638.
113. Meiboom, S. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times / S. Meiboom, D. Gill // *Rev. Sci. Instrum.* – 1958. – V.29, N 8. – P. 688-691.
114. Krutikov, A.A. New program for computation of the thermodynamic, spectral, and NMR relaxation parameters of coordination compounds in complex systems / A.A. Krutikov, V.G. Shtyrlin, A.O. Spiridonov, N.Yu. Serov, A.N. Il'yin, E.M. Gilyazetdinov, M.S. Bukharov // *Journal of Physics: Conference Series.* – 2012. – V. 394. – 012031 (6 p).
115. <http://www.mcrals.info> .
116. Schmidt, M.W. General Atomic and Molecular Electronic Structure System / M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J.H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K.A. Nguyen, S.J. Su, T.L. Windus, M. Dupuis, J.A. Montgomery // *J. Comput. Chem.* – 1993. – V. 14, N 11. – P. 1347.



- 
- 117 Laikov, D.N. PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possible in the study of molecular systems with the application of parallel computing / D.N. Laikov, Yu.A. Ustynyuk // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2005. – V. 54, N. 3. – P. 820-826.
118. Granovsky, Alex A. Firefly version 7.1.G, [www  
http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html) .
119. Kohn, W. Density functional theory of electronic structure / W. Kohn, A.D. Becke and R.G. Parr // J. Phys. Chem. – 1996. – V. 100, N 31. – P. 12974-12980.
120. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98, N 7. – P. 5648-5652.
121. Lee, C.T. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C.T. Lee, W.T. Yang and R.G. Parr // Phys. Rev. B. – 1998. – V. 37, N 2. – P. 785-789.
122. Perdew, J.P. Generalized gradient approximation made simple / J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // Phys. Rev. Lett. – 1996. V. 77, N. 18. – P. 3865-3868.
123. Schäfer, A. Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr / A. Schäfer, C. Huber and R. Ahlrichs // J. Chem. Phys. – 1994. – V. 100, N 8. – 5829-5835.
124. Cossi, M. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model / M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone // J. Comput. Chem. – 2003. – V. 24, N 6. – P. 669-681.
125. Klochkov, V.V. Spatial structures of tripeptides glycylglycyl-*L*-histidine and glycylglycyl-*L*-tyrosine determined from an analysis of residual dipolar couplings in combination with quantum-chemical computations / V.V. Klochkov, A.V. Klochkov, M.N. Schamsutdinov, S.V. Efimov, A.A. Krutikov, E.M. Gilyazetdinov, Y.I. Zyavkina, V.G. Shtyrlin // Mendeleev Commun. – 2011. – V. 21, N 2. – P. 72-74.
126. Карякин Ю.В. Чистые химические вещества. Руководство по приготовлению неорганических реактивов и препаратов в лабораторных условиях / Ю.В. Карякин, И.И. Ангелов. – М.: Химия, 1974. – С. 253-254.

- 
127. Зявкина, Ю.И. Моделирование равновесий и спектральных параметров комплексов в растворах / Ю.И. Зявкина, В.Г. Штырлин, А.А. Крутиков // Сб. материалов IV Всероссийской молодежной научно-инновационной школы «Математика и математическое моделирование» (19-22 апреля 2010 г., Саров): - Саров, 2010. – С. 58-60.
128. Спиридонов, А.О. Программа STALAB для расчета термодинамических и кинетических параметров равновесий в растворах координационных соединений по данным совокупности физико-химических методов / А.О. Спиридонов, А.А. Крутиков, В.Г. Штырлин, Ю.И. Зявкина, Э.М. Гилязетдинов, М.С. Бухаров, Н.Ю. Серов // Сб. материалов V Всероссийской молодежной научно-инновационной школы «Математика и математическое моделирование» (11-14 апреля 2011 г., Саров): – Саров, 2011. – С. 147-149.
129. <http://qt.digia.com> .
130. <http://eigen.tuxfamily.org> .
131. Coleman, T.F. An interior, trust region approach for nonlinear minimization subject to bounds / T.F. Coleman and Y. Li // SIAM J. Optimization. – 1996. – V. 6, N 2. – P. 418-445.
132. Coleman, T.F. On the convergence of reflective Newton methods for large-scale nonlinear minimization subject to bounds / T.F. Coleman and Y. Li // Math. Prog. – 1994. - V. 67, N 2. – P. 189-224.
133. Forsythe, G.E. Computer Methods for Mathematical Computation / G.E. Forsythe, M.A. Malcolm and C.B. Moler. – N.Y.: Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1977. – 267 p.
134. Wilkinson, J.H. Handbook for Automatic Computation: Linear Algebra / J.H. Wilkinson and C. Reinsch. – Heidelberg: Springer, 1976. – 439 p.
135. Shtyrlin, V.G. Complex formation, chemical exchange, species structure, and stereoselective effects in the copper(II) – *L/DL*-histidine systems / V.G. Shtyrlin, Yu.I. Zyavkina, E.M. Gilyazetdinov, M.S. Bukharov, A.A. Krutikov, R.R. Garipov,

---

A.S. Mukhtarov, A.V. Zakharov // Dalton Trans. – 2012. – V. 41, N 4. – P. 1216-1228.

136. Ливер, Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Цивадзе / Э. Ливер. – М.: Мир, 1987. – Т. 2. – 445 с.

137. Васильев В.П. Термодинамика комплексообразования ионов  $\text{Co}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  с гистидином в водных растворах / В.П. Васильев, Г.А. Зайцева, Н.В. Проворова // Журн. общей химии. – 1979. – Т. 49, Вып. 11. – С. 2608-2614.

138. Sovago, I. Effect of mixed-ligand complex formation on the ionization of the pyrrole hydrogens of histamine and histidine / I. Sovago, T. Kiss, A. Gergely // J. Chem. Soc. Dalton Trans. – 1978. – N 8. – P. 964-968.

139. Басоло, Ф. Механизмы неорганических реакций / Ф. Басоло, Р. Пирсон. – М.: Мир, 1971. – 592 с.