

УДК 544.122.2

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2020.4.18

## СТРУКТУРНАЯ КОНФОРМАЦИОННАЯ ИЗОМЕРИЯ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ Cu(II)

© Р. Р. Гизатов, М. Н. Галимов, Т. В. Берестова\*

Башкирский государственный университет  
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

Тел./факс: +7 (347) 229 96 97.

\*Email: berestovatv@gmail.com

Методом теории функционала плотности M06/6-311+G(d) проведено квантовохимическое моделирование структурных конформационных транс- и цис-изомеров хелатных аминокислотных комплексов Cu(II) на основе S- и R,S-валина и S- и R,S-фенилаланина.

Установлено, что аминокислотные бис-хелаты Cu(II) представляют собой конформационные изомеры «ванна» или «кресло» в плоско-квадратной конфигурации. Подобные отличия возникают благодаря искажению хелатных колец относительно друг друга в плоскости и зависят от абсолютной конфигурации (R,S)-хирального центра при аминокислотных заместителях, которые могут принимать как аксиальное, так и экваториальное положение в пространстве.

**Ключевые слова:** аминокислотные комплексы Cu(II), структурная изомерия, конформация, DFT-моделирование.

### Введение

Известно, что взаимодействие металлов с аминокислотами играет важную роль в реакциях переноса электрона и депротонирования [1–3] в молекулярных системах. Кроме того, структурная организация аминокислотных комплексов Cu(II) влияет на процессы сворачивания/разворачивания и агрегации белков [4].

Ионы металлов связываются с аминокислотами путем N,O-хелатирования, образуя пятичленное хелатное кольцо [5–7].

В свою очередь, медь – это один из самых известных переходных элементов в биологических системах [8–9]. Медь также входит в состав нескольких ферментов, таких как индофеноксидаза, цитохром-с-оксидаза и тирозиназа [10].

Было установлено, что участие иона Cu(II) в комплексообразовании с N,O-лигандами приводит в основном к плоско-квадратной структуре [11]. При этом возможна как цис-, так и транс-конфигурация образующихся соединений [12–13].

Конформационный анализ позволил выявить наиболее оптимальные конформеры [13], образование которых возможно благодаря аксиальной или экваториальной ориентации заместителей относительно плоско-квадратной конфигурации хелатных колец.

Классификация подобных конформеров описана в работе Markovic [14], где детально изучена структура транс- и цис-комплексов бис-Cu(L-val)<sub>2</sub>. Эти данные в дальнейшем подтверждены квантовохимическими расчетами [13]. В соответствии с рентгено-структурным анализом (РСА) и с помощью расчетных методов установлено, что для

транс-изомера наиболее оптимальным является конформер *ta1-te2*, а для цис-изомера – *ca2-ce2* [14].

В данной работе было изучено влияние абсолютной конфигурации хирального центра лиганда (R,S) на структурные изменения в плоско-квадратной конфигурации оптически активных и рацемических бис-валинатов и бис-фенилаланинатов Cu(II).

### Экспериментальная часть

Комплексы [(S-val)(S-val)Cu(II)], [(R-val)(S-val)Cu(II)], [(S-phe)(S-phe)Cu(II)] и [(R-phe)(S-phe)Cu(II)] получены на основе методик, описанных в работах [12–13]. Твердые образцы продуктов реакций анализировали методом FTIR-спектроскопии МНПВО. ИК-спектры поглощения регистрировали в диапазоне 450–3700 см<sup>-1</sup> с использованием Фурье-спектрометра FTIR-8400S (Shimadzu) при комнатной температуре. Разрешение – 4 см<sup>-1</sup>, количество сканирований 20.

Расчеты проведены методом квантовохимического моделирования (метод M06, базисный набор 6-311+G(d)) на суперкомпьютере Института химии УНЦ РАН с использованием программы Gaussian 09. Визуализацию строения комплексов и колебательных спектров осуществляли с помощью программы ChemCraft 1.8 [15].

### Обсуждение результатов

С помощью квантовохимических расчетов (метод M06, базисный набор 6-311+G(d)) были изучены структурные транс- и цис- изомеры хелатных аминокислотных комплексов Cu(II) на основе S- и R,S-валина.

Было обнаружено, что транс-изомер [(S-val)(S-val)Cu(II)] (*ta2-te2*) [14] имеет плоско-квад-

ратную конформацию «кресло», а аналогичный комплекс  $[(R\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$  (*ta2-te2*) – конформацию «ванна».

Подобная закономерность была обнаружена и для *цис*-изомеров  $[(S\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$  (*ca2-ce1*),  $[(R\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$  (*ca2-ce1*) [14], где также было обнаружено искажение структуры плоско-квadrat-

ных хелатных колец в конформацию «ванна» или «кресло» соответственно (табл. 1, рис. 1).

Таким образом, конформация «ванна» соответствовала *транс*-изомеру  $[(R\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$  и *цис*-изомеру  $[(S\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$ . А конформация «кресло» была характерна для *транс*- $[(S\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$  и *цис*- $[(R\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$ .

Таблица 1

| Название комплекса  | Конформер      | Конформация | Конформация | Конформер      | Название комплекса  |
|---|----------------|-------------|-------------|----------------|---|
| <i>транс</i> - $[(S\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$ | <i>ta2-te2</i> | кресло      | ванна       | <i>ta2-te2</i> | <i>транс</i> - $[(R\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$ |
| <i>цис</i> - $[(S\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$   | <i>ca2-ce1</i> | ванна       | кресло      | <i>ca2-ce1</i> | <i>цис</i> - $[(R\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$   |

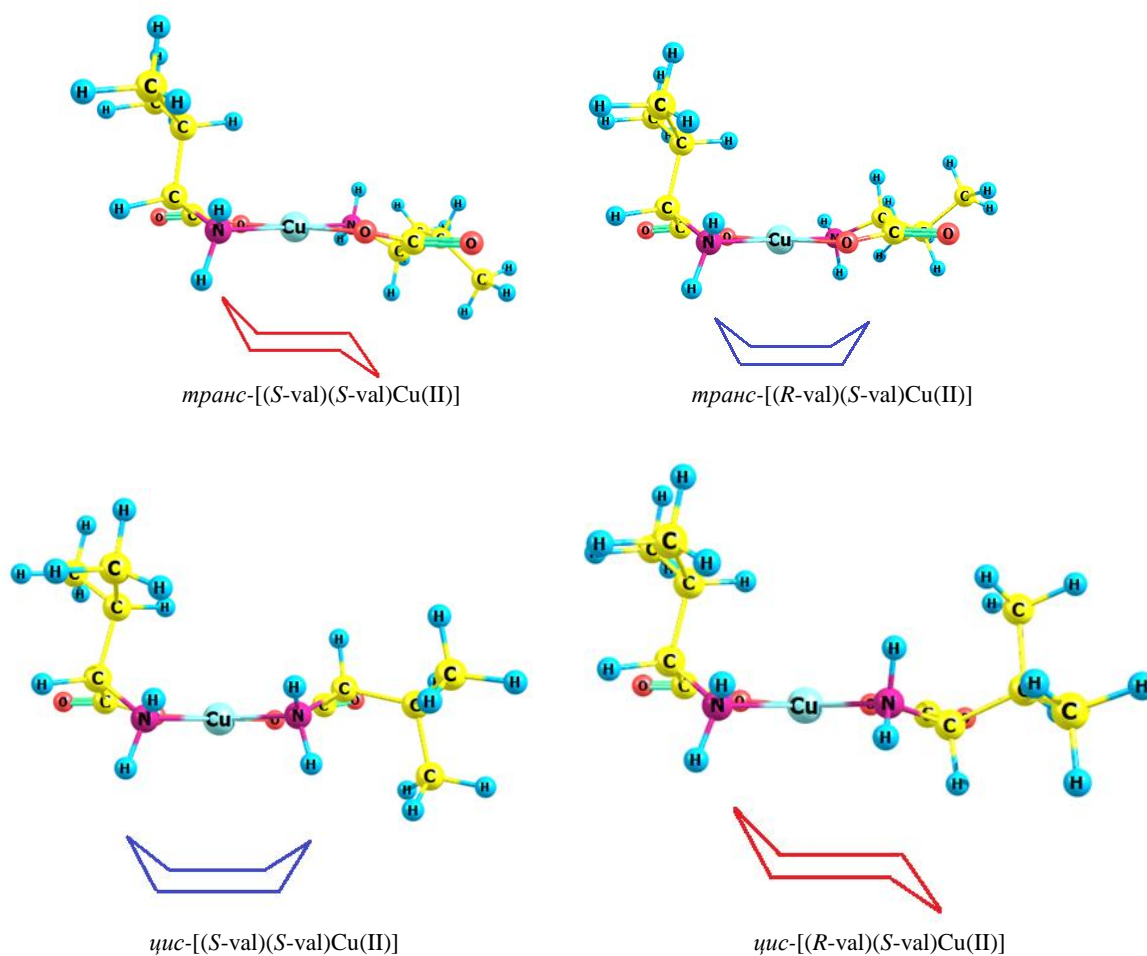


Рис. 1. Искажение плоско-квadratной конформации хелатных колец комплексов  $[(S\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$  и  $[(R\text{-val})(S\text{-val})\text{Cu}(\text{II})]$  в зависимости от абсолютной конфигурации хирального центра и структуры геометрического изомера.

Таблица 2

| Название комплекса  | Конформер      | Конформация | Конформация | Конформер      | Название комплекса  |
|---|----------------|-------------|-------------|----------------|---|
| <i>транс</i> - $[(S\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu}(\text{II})]$ | <i>ta1-te1</i> | кресло      | ванна       | <i>ta1-te1</i> | <i>транс</i> - $[(R\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu}(\text{II})]$ |
| <i>цис</i> - $[(S\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu}(\text{II})]$   | <i>ca1-ce1</i> | ванна       | кресло      | <i>ca1-ca1</i> | <i>цис</i> - $[(R\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu}(\text{II})]$   |

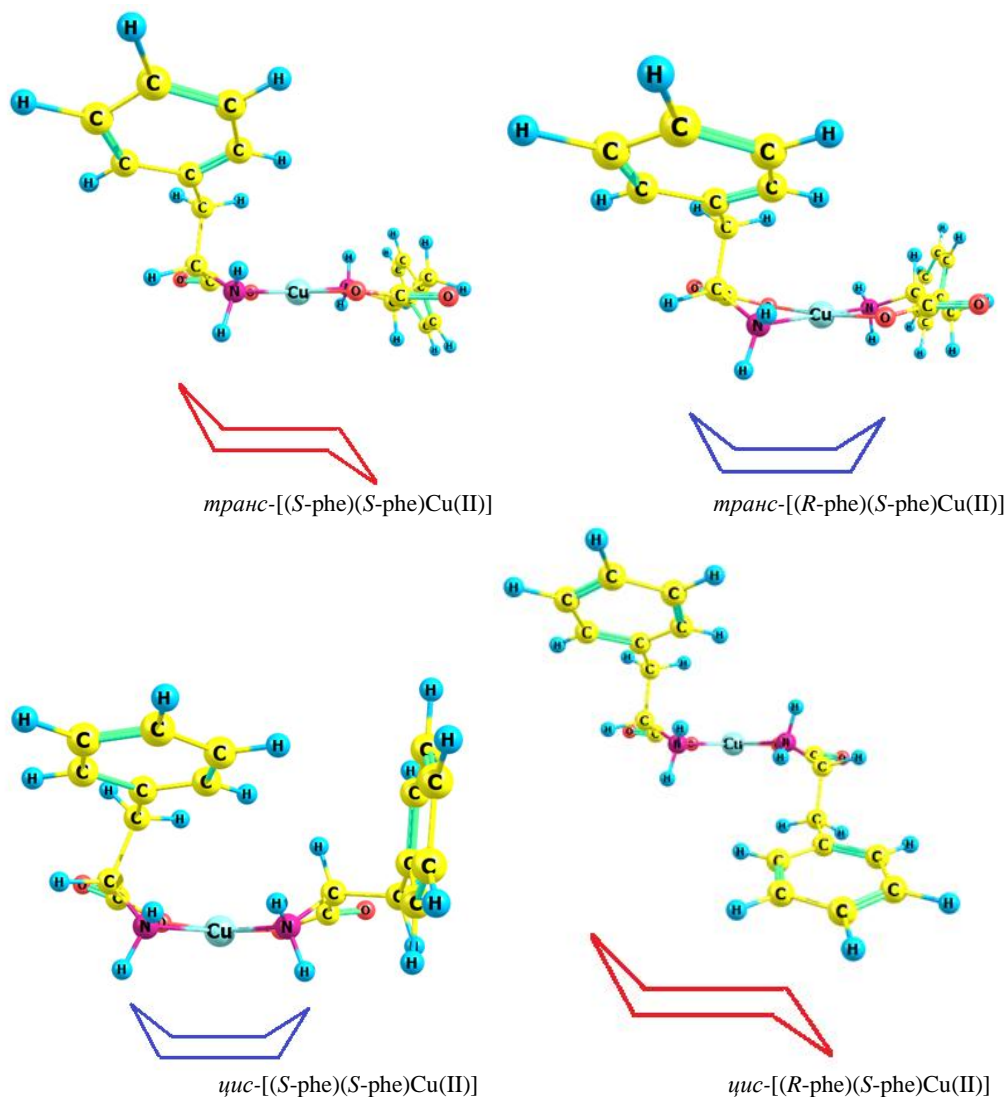


Рис.2. Искажение плоско-квадратной конформации хелатных колец комплексов  $[(S\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu(II)}]$  и  $[(R\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu(II)}]$  в зависимости от абсолютной конфигурации хирального центра и структуры геометрического изомера.

Похожую картину мы наблюдали при изучении структурных *транс*- и *цис*-изомеров фенилаланинатных комплексов Cu(II). Было обнаружено, что *транс*-изомер  $[(S\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu(II)}]$  (*tal-te1*) имеет конформацию «кресло» в плоско-квадратной конфигурации, а аналогичный комплекс  $[(R\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu(II)}]$  (*tal-te1*) – конформацию «ванна» (табл. 2, рис. 2).

Такая же закономерность была обнаружена и для соответствующих комплексов с *цис*-конфигурацией  $[(S\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu(II)}]$  *cal-ce1* и  $[(R\text{-phe})(S\text{-phe})\text{Cu(II)}]$  *cal-ce1*.

Сравнение аминокислотных комплексов Cu(II) с *S*- и *R,S*-phe с различной конформацией «ванна» и «кресло» представлено в табл. 2 и на рис. 2.

Таким образом, в результате проведенных исследований методом квантовохимического моделирования было выявлено, что искажение структуры хелатных колец в положение «ванна» и «кресло» определяется абсолютной конфигурацией

хирального центра и ориентацией заместителя в пространстве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Spezia R., Tournois G., Tortajada J., Cartailier T., Gaigeot M. P. Toward a DFT-based molecular dynamics description of Co(II) binding in sulfur-rich peptides // *J. Chimie-Physique*. A. 2006. Vol. 8. Pp. 2040–2050.
2. Wang J., El-Sayed M. A. The Effect of Metal Cation Binding on the Protein, Lipid and Retinal Isomeric Ratio in Regenerated Bacteriorhodopsin of Purple Membrane // *J. Photochem. Photobiol. A*. 2001. Vol. 73. Pp. 564–571.
3. Joyce G. F. Directed evolution of nucleic acid enzymes // *J. Biochem. A*. 2004. Vol. 73. Pp. 791–836.
4. Binolfi A. S., Rodriguez E. E., Valensin D., D'Amelio N., Ippoliti E., Obal G. Bioinorganic Chemistry of Parkinson's Disease: Structural Determinants for the Copper-Mediated Amyloid Formation of Alpha-Synuclein // *J. Inorg. Chem. A*. 2010. Vol. 49. Pp. 10668–10679.
5. Laurie S. H. in *Comprehensive Coordination Chemistry*, ed. G. Wilkinson, R. D. Gillard and J. A. McCleverty, Pergamon Press, Oxford, 1987. Vol. 2. Pp. 739–776.

6. Laurie S. H., Berthon G., Dekker Marcel. Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids: Bioinorganic Chemistry // A. 1995. Vol. 1. Pp. 603–619.
7. Kiss T., Burger K., Horwood E., Chichester. Biocoordination Chemistry: Coordination Equilibria in Biologically Active Systems // A. 1990. Vol. Pp. 56–134.
8. Pasquarello A., Petri I., Salmon P. S., Parisel O., Car R., Toth E. First Solvation Shell of the Cu(II) Aqua Ion: Evidence for Fivefold Coordination // A. 2001. Vol. 291. No. 5505. Pp. 856–859.
9. Rimola A., Rodriguez-Santiago L., Sodupe M. Cation- $\pi$  Interactions and Oxidative Effects on Cu<sup>+</sup> and Cu<sup>2+</sup> Binding to Phe, Tyr, Trp, and His Amino Acids in the Gas Phase. Insights from First-Principles Calculations // J. Phys. Chem. A. 2006. Vol. 110. No. 47. Pp. 24189–24199.
10. Siegbahn P. E. M. Modeling aspects of mechanisms for reactions catalyzed by metalloenzymes // J. Comput. Chem. A. 2001. Vol. 22. Pp. 1634–1645.
11. Rulisek L.r., Vondrasek J. Coordination geometries of selected transition metal ions (Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, and Hg<sup>2+</sup>) in metalloproteins // J. Inorg. Biochem. A. 1998. Vol. 71. Pp. 115–127.
12. Berestova T. V., Kuzina L. G., Amineva N. A., Faizrakhmanov I. S., Massalimov I. A., Mustafin A. G. ATR-FTIR Spectroscopic Investigation of the Cis- and Trans-Bis-( $\alpha$ -Amino Acids) Copper(II) Complexes // J. Mol. Struct. 2017. 1137. P. 260–266.
13. Berestova T. V., Khursan S. L., Mustafin A. G. Experimental and Theoretical Substantiation of Differences of Geometric Isomers of Copper(II)  $\alpha$ -Amino Acid Chelates in ATR-FTIR spectra // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular. 2020. V. 229. 117950.
14. Markovic M., Judas N., Sabolovic J. Combined Experimental and Computational Study of cis-trans Isomerism in Bis(l-valinato)copper(II) // Inorg. Chem. 2011. 50. 8. P. 3632–3644.
15. Chemcraft version 1.8. URL: <http://www.chemcraftprog.com>

*Поступила в редакцию 20.10.2020 г.*

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2020.4.18

## STRUCTURAL CONFORMATIONAL ISOMERISM OF Cu(II) CHELATE COMPLEXES

© R. R. Gizatov, M. N. Galimov, T. V. Berestova\*

Bashkir State University  
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Phone: +7 (347) 229 96 97.  
\*Email: berestovatv@gmail.com

It is known that the interaction of metals with amino acids plays an important role in the electron transfer reactions and deprotonation of the action centers in the molecular systems. Metal ions interact with amino acids by N,O-chelation, forming a five-membered chelate ring. Also, Cu(II) ion is one of the most famous transition elements in biological systems. It was found that the participation of the Cu(II) ion in the complexation with N,O-ligands leads mainly to a square-planar structure. In this case, *cis*- or *trans*-configuration of the resulting complexes are possible. The conformational analysis allows identifying the most optimal conformers, which are formed as a result of different orientations of ligands in space. By DFT modeling (method M06, 6-311G(d)), the structural conformational *trans*- and *cis*-isomers of chelate complexes Cu(II) with *S*- and *R,S*-valine and *S*- and *R,S*-phenylalanine were studied. It was found that amino acid bis-chelates of Cu(II) are formed as conformational isomers of “bath” or “chair” in a square-planar configuration. This differences arise due to distortion of chelate rings relative to each other in the plane and depend on the absolute configuration of the chiral center (*R,S*) of amino acid substituent, which can take axial or equatorial position in space.

**Keywords:** ATR-FTIR, amino acid Cu(II) complexes, structural isomerism, conformation, DFT modeling.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin\_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

## REFERENCES

1. Spezia R., Tournois G., Tortajada J., Cartailier T., Gageot M. P. J. *Chimie-Physique*. A. 2006. Vol. 8. Pp. 2040–2050.
2. Wang J., El-Sayed M. A. J. *Photochem. Photobiol. A*. 2001. Vol. 73. Pp. 564–571.
3. Joyce G. F. J. *Biochem. A*. 2004. Vol. 73. Pp. 791–836.
4. Binolfi A. S., Rodriguez E. E., Valensin D., D’Amelio N., Ippoliti E., Obal G. J. *Inorg. Chem. A*. 2010. Vol. 49. Pp. 10668–10679.
5. Laurie S. H. in *Comprehensive Coordination Chemistry*, ed. G. Wilkinson, R. D. Gillard and J. A. McCleverty, Pergamon Press, Oxford, 1987. Vol. 2. Pp. 739–776.
6. Laurie S. H., Berthon G., Dekker Marcel. *Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids: Bioinorganic Chemistry*. A. 1995. Vol. 1. Pp. 603–619.
7. Kiss T., Burger K., Horwood E., Chichester. *Biocoordination Chemistry: Coordination Equilibria in Biologically Active Systems*. A. 1990. Vol. Pp. 56–134.
8. Pasquarello A., Petri I., Salmon P. S., Parisel O., Car R., Toth E. A. 2001. Vol. 291. No. 5505. Pp. 856–859.
9. Rimola A. J. *Phys. Chem. A*. 2006. Vol. 110. No. 47. Pp. 24189–24199.
10. Siegbahn P. E. M. J. *Comput. Chem. A*. 2001. Vol. 22. Pp. 1634–1645.
11. Rulisek L.r., Vondrasek J. J. *Inorg. Biochem. A*. 1998. Vol. 71. Pp. 115–127.
12. Berestova T. V., Kuzina L. G., Amineva N. A., Faizrakhmanov I. S., Massalimov I. A., Mustafin A. G. J. *Mol. Struct.* 2017. 1137. Pp. 260–266.
13. Berestova T. V., Khursan S. L., Mustafin A. G. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular*. 2020. Vol. 229. 117950.
14. Markovic M., Judas N., Sabolovic J. *Inorg. Chem.* 2011. 50. 8. Pp. 3632–3644.
15. Chemcraft version 1.8. URL: <http://www.chemcraftprog.com>

Received 20.10.2020.