

УДК 544.02+546.06

**БИС- И РАЗНОЛИГАНДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Cu(II) С L-ЦИСТИНОМ**© Т. В. Берестова<sup>1\*</sup>, Л. А. Низаметдинова<sup>1</sup>, К. Н. Носенко<sup>1</sup>,  
Э. М. Хамитов<sup>2</sup>, А. Г. Мустафин<sup>1</sup><sup>1</sup>Башкирский государственный университет  
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.<sup>2</sup>Уфимский институт химии УФИЦ РАН  
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, просп. Октября, 71.

Тел./факс: +7 (347) 229 96 97.

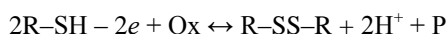
\*Email: berestovatv@gmail.com

Методом ИК-спектроскопии многократного нарушенного полного отражения и квантовохимическим моделированием изучены бис- и разнолигандные комплексы Cu(II) с L-цистином. Проведено сравнение расчетных и экспериментальных характеристических полос поглощения полученных комплексов в области валентных колебаний карбонильной группы и аминогруппы в средневолновой области ИК-спектра. Установлено, что комплексообразование Cu(II) с L-цистином проходит по бис-глициновому типу.

**Ключевые слова:** бис- и разнолигандные комплексы Cu(II), L-цистин, глицин, DL-валин, ИК-спектроскопия, квантовохимическое моделирование.

**Введение**

Окислительно-восстановительные процессы тиолов с образованием дисульфидных связей  $2R-SH \leftrightarrow R-SS-R$  играют важную роль в биологических системах [1]. Поэтому выявление ключевых интермедиатов и факторов, оказывающих влияние на смещение равновесия в данных процессах, является важной и актуальной задачей [2]. Так, обратимая окислительно-восстановительная реакция:



( $O_x$  – окислитель,  $P$  – продукт восстановления) [3] осуществляется в организме за счет различных эндогенных окислителей [4] и важна для понимания процессов внутриклеточной сигнализации и окислительной модификации серосодержащих белков. Каталитическую функцию в данной реакции способны выполнять соединения Cu(II) за счет редокс-пары Cu(I)/Cu(II) [5–6].

Комплексы Cu(II) с L-цистином вызывают большой интерес, связанный с изучением влияния лигандного окружения иона Cu(II) и его функциональной активности в биологических системах.

В свою очередь, дисульфидные мостики участвуют в формировании третичной структуры белка [7]. Пару L-цистин/L-цистеин используют как модель при изучении роли дисульфидной связи и тиольных групп в различных биологических объектах. В качестве методов исследования подобных соединений применяется ИК- и УФ-спектроскопия, а также вольтамперометрические методы [8]. Изучение системы L-цистин/L-цистеин может осложняться комплексообразованием серосодержащих аминокислот с ионами переходных металлов, например, Cu(II) или Ni(II). Так, в литературе имеются сведения о комплексах L-цистина с Ni(II) [9]. Структура комплекса L-цистина с Ni(II) установлена методом ИК-спектроскопии [10].

Таким образом, изучение структуры бис- и разнолигандных комплексов d-металлов с L-цистином, способных к существованию в биологических системах и, по-видимому, относящихся к важным интермедиатам биохимических реакций, является актуальной задачей.

Данная работа посвящена экспериментальному и теоретическому изучению бис- и разнолигандных комплексов Cu(II) с L-цистином.

**Экспериментальная часть**

Для синтеза бис- и разнолигандных комплексов **1–3** использовали аминокислоты глицин, DL-валин, L-цистин квалификации «х.ч.» («АВИЛОН-КОМПАНИХИМ», Россия). Растворы CuSO<sub>4</sub>, NaOH готовили из CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, и NaOH «ч.д.а.» («АВИЛОН-КОМПАНИХИМ», Россия). Для приготовления всех растворов использовали дистиллированную воду.

ИК спектры многократного нарушенного полного отражения (МНПВО) регистрировали в диапазоне 800–4000 см<sup>-1</sup> с использованием Фурье-спектрометра FTIR-8400S (Shimadzu) при комнатной температуре. Приставка МНПВО (PIKE, USA) включала в себя элемент МНПВО (с кристаллом из Ge и углом падения в 45°) и прижимное устройство с максимальной силой прижатия 60 Н. Разрешение – 4 см<sup>-1</sup>, количество сканирований 20.

Квантовохимическое моделирование комплексов **1–3** было выполнено с использованием теории функционала плотности (функционал M06 [11] в сочетании с поляризационным базисным набором тройного валентного расщепления, дополненного набором sp-диффузных функций – 6-311+G(d) [12–16] с учетом диэлектрической континуальной среды, создаваемой молекулами воды.

Квантовохимические расчеты выполнены на суперкомпьютере Уфимского института химии УФИЦ

РАН с использованием программы Gaussian 09. Визуализация выполнена с помощью программы ChemCraft [17].

### Синтез комплекса [Cu(*L*-цистин)]

Синтез проводили на основе методик [18–19]. В колбе 100 мл на магнитной мешалке растворяли *L*-цистин 0.3 г (1.3 ммоль) в этаноле (30 мл) при нагревании до 40 °С, с последующим добавлением 1М раствора NaOH. К полученной смеси добавляли 10 мл раствора, содержащего 0.222 г (1.3 ммоль) CuCl<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O. Перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре до появления взвеси. После формирования осадка, полученный комплекс дважды промывали на фильтре водой. Получали мелкокристаллический порошок светло-голубого цвета комплекса **1** с выходом 70%.

ИК (порошок), см<sup>-1</sup> [Cu(*L*-цистин)] (**1**): 3217–3302 ( $\nu_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$ ); 2783–2991 ( $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}, \text{CH}_2)$ ); 1624 ( $\nu_{\text{as,s}}(\text{C}=\text{O})$ ); 1391 ( $(\nu_{\text{as,s}}(\text{C}-\text{O}) + \delta(\text{CH}))$ ); 1138–1105 ( $\nu(\text{C}-\text{N}) + \delta(\text{NH}_2) + \delta(\text{CH})$ ).

### Синтез разнолигандных комплексов Cu(II) с *L*-цистином

Синтез проводили на основе методик [18–19]. В колбе 100 мл на магнитной мешалке растворяли *L*-цистин 0.3 г (1.3 ммоль) в этаноле (25–30 мл) при нагревании до 50 °С, с последующим добавлением раствора 1 М NaOH. К полученному раствору добавляли раствор депротонированного глицина 0.098 г (1.3 ммоль) или *DL*-валина 0.152 г (1.3 ммоль). Пере-

мешивали в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли 10 мл раствора, содержащего 0.222 г (1.3 ммоль) CuCl<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O. Перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре до появления взвеси. После формирования осадка, полученные комплексы дважды промывали на фильтре водой. Получали мелкокристаллические порошки светло-голубого цвета комплексов **2–3** с выходом 75% и 84%, соответственно.

ИК (порошок), см<sup>-1</sup> [Cu(gly)(*L*-cyst)] (**2**): 3005–3281( $\nu_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$ ); 2808–2989 ( $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}, \text{CH}_2)$ ); 1624 ( $\nu_{\text{as,s}}(\text{C}=\text{O})$ ); 1391 ( $(\nu_{\text{as,s}}(\text{C}-\text{O}) + \delta(\text{CH}))$ ); 1138–1105 ( $\nu(\text{C}-\text{N}) + \delta(\text{NH}_2) + \delta(\text{CH})$ ).

ИК (порошок), см<sup>-1</sup> [Cu(*DL*-val)(*L*-cyst)] (**3**): 3001–3300 ( $\nu_{\text{as,s}}(-\text{NH}_2)$ ); 2910( $\nu_{\text{as,s}}(-\text{CH}, \text{CH}_2)$ ); 1624 ( $\nu_{\text{as,s}}(\text{C}=\text{O})$ ); 1389 ( $(\nu_{\text{as,s}}(\text{C}-\text{O}) + \delta(\text{CH}))$ ); 1140–1107 ( $\nu(\text{C}-\text{N}) + \delta(\text{NH}_2) + \delta(\text{CH})$ ).

### Обсуждение результатов

Комплексообразование труднорастворимого в воде *L*-цистина с Cu(II) оказалось возможным лишь в водно-этанольных растворах. ИК спектры *L*-цистина в твердофазном состоянии характеризуются наличием двух полос поглощения в области асимметрических валентных колебаний карбоксилат-иона  $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$  при 1621 и 1585 см<sup>-1</sup> и двух полос поглощения в области симметрических валентных колебаний  $\nu_{\text{as,s}}(\text{COO})$  при 1408 и 1398 см<sup>-1</sup>, что может свидетельствовать о наличии в порошке *L*-цистина как цвиттер-иона, так и молекулярной формы аминокислоты (рис. 1).

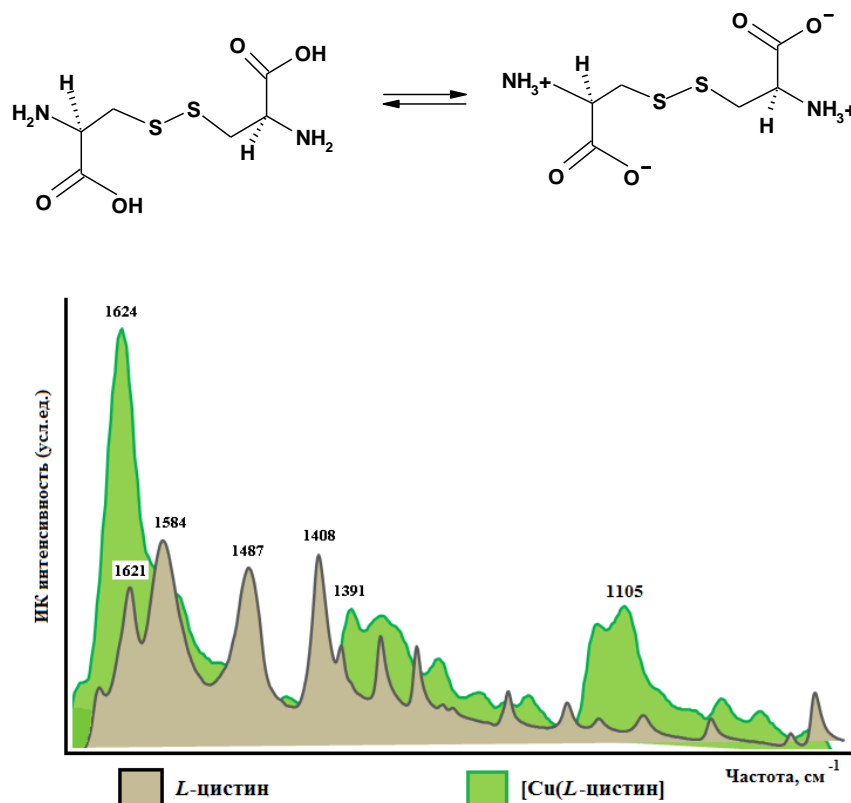


Рис. 1. Фрагменты ИК спектров *L*-цистина и комплекса [Cu(*L*-цистин)] (**1**).

Таблица

Характеристические полосы поглощения исходных аминокислот и комплексов **1–3** в средневолновой области ИК спектра

Соединение	Полосы поглощения функциональных групп, см <sup>-1</sup>	
	$\nu_{as}(\text{COO})$ ( $\nu_{as,s}(\text{C=O})$ )	$\nu_s(\text{COO})$ ( $\nu_{as,s}(\text{C-O})+\delta(\text{CH})$ )
<i>L</i> -цистин ( <i>L</i> -цистин)	1621, 1584	1487, 1408
глицин (glyH)	1608	1412
( <i>DL</i> )-валин (( <i>DL</i> )-valH)	1595	1418
[Cu( <i>L</i> -цистин) <sub>2</sub> ] ( <b>1</b> )	1624	1391
[Cu( <i>L</i> -цистин)(gly)] ( <b>2</b> )	1624	1391
[Cu( <i>L</i> -цистин)( <i>DL</i> -val)] ( <b>3</b> )	1624	1389

Взаимодействие Cu(II) с *L*-цистином в соотношении 1:1 приводит к образованию комплексного соединения [Cu(*L*-цистин)] (**1**), о чем свидетельствует изменение характеристических полос поглощения карбоксилат-иона исходной аминокислоты. Так, при взаимодействии *L*-цистина с ионами Cu(II) характеристические полосы поглощения существенно изменяются (рис. 1, табл.). Смещение максимумов полос поглощения в ИК спектрах **1** свидетельствуют о комплексообразовании Cu(II)

с *L*-цистином с N,O-координацией лигандов, т.е. по бис-глициновому типу [20–21].

Для описания структуры комплексов **1–3**, проведено квантовохимическое моделирование (метод M06/6-311+G(d) [22] в условиях диэлектрической континуальной среды, создаваемой молекулами воды) (рис. 2). Установлено, что ИК характеристики расчетной модели комплекса [Cu(*L*-цистин)] (**1**) хорошо коррелируют с экспериментальными данными (рис. 3).

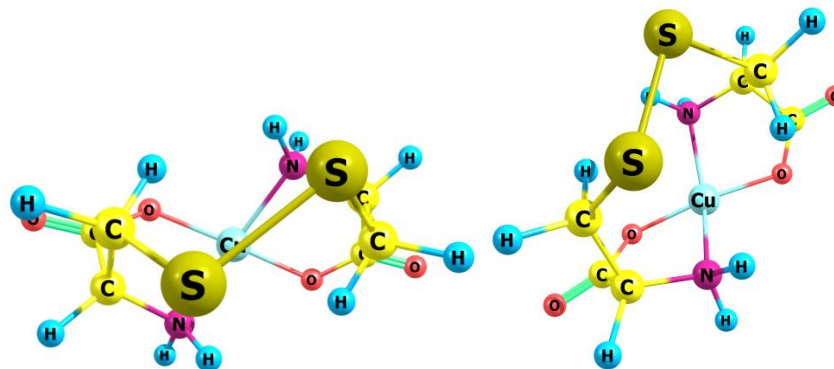


Рис. 2. Структура комплекса [Cu(*L*-цистин)] (**1**) по данным квантовохимического моделирования.

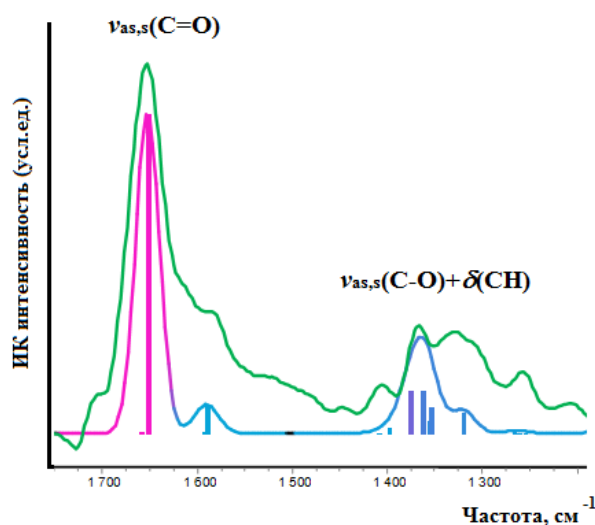


Рис. 3. Фрагменты теоретического и экспериментального ИК спектров комплекса [Cu(*L*-цистин)] (**1**) в средневолновой области.

Таким образом, методом ИК-спектроскопии МНПВО и квантовохимическим моделированием выявлены характеристические полосы поглощения в средневолновой области комплексов Cu(II) с *L*-цистином **1–3**, образование которых осуществляется по бис-глициновому типу.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Jordan P. A., Gibbins J. M. Extracellular disulfide exchange and the regulation of cellular function // *Antioxidants & redox signaling*. 2006. 8. P. 3–4.
- Мартинович Г. Г., Черенкевич С. Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. М.: БГУ, 2008. С. 159.
- Singh R., Whitesides G. M. Thiol-disulfide interchange / Ed. Patai S., Rappoport Z. John Wiley & Sons. 1993. P. 633.
- Еремин А. В., Никифоров А. А., Медведский Н. Л., Беляев А. Н. Влияние координационного окружения на реакционную способность комплексов никеля(II) // *Известия СПбГИ (ТУ)*. 2012. 17(43). С. 3.
- Smith R. C., Reed V. D., Hill W. E. Oxidation of thiols by copper(II) // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 1994. 90. P. 147–154.
- Pecci L., Montefoschi G., Musci G., Cavallini D. Novel findings on the copper catalysed oxidation of cysteine // *Amino acids*. 1997. 13. No. 3–4. P. 355.
- URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/цистин>
- Шайдарова Л. Г., Гедмина А. В., Челнокова И. А. Вольтамперометрическое определение цистеина на электроде, модифицированном пленкой политетрасульфоталочанина никеля (II) // *Ученые записки Казанского ун-та*, 2010. Т. 152. С. 228.
- URL: <http://earthpapers.net/sintez-smeshannoligandnyh/>
- Nakamoto K. *Infra-red and Raman spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry // *J. Chem. Educ.* 2000. 77. 9. P. 1122.
- Zhao Y., Truhlar D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functional // *Theor. Chem. Acc.* 2008. 120. P. 215–241.
- McLean A. D., Chandler G. S. Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, Z=11–18 // *J. Chem. Phys.* 1980. 72. P. 5639–5648.
- Raghavachari K., Binkley J. S., Seeger R., Pople J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 20. Basis set for correlated wave-functions // *J. Chem. Phys.* 1980. 72. P. 650–654.
- Wachters A. J. H. Gaussian basis set for molecular wavefunctions containing third-row atoms // *J. Chem. Phys.* 1970. 52. P. 1033.
- Hay P. J. Gaussian basis sets for molecular calculations – representation of 3D orbitals in transition-metal atoms // *J. Chem. Phys.* 1977. 66. P. 4377–4384.
- Raghavachari K., Trucks, G. W. Highly correlated systems: Excitation energies of first row transition metals Sc-Cu // *J. Chem. Phys.* 1989. 91. P. 1062–1065.
- Andrienko G. A. Chemcraft version 1.8. URL: [www.chemcraftprog.com](http://www.chemcraftprog.com)
- Шагиева Л. С., Берестова Т. В. Характеристические частоты поглощения в ИК-спектрах бис- и разнолигандных комплексов [Ni<sup>b</sup>L<sub>1</sub><sup>b</sup>L<sub>2</sub>] (<sup>b</sup>L<sub>1</sub>, <sup>b</sup>L<sub>2</sub> – gly, *L*-ala, *DL*-val) // *Вестник БашГУ*. 2016. Т. 21. С. 41–46.
- Берестова Т. В., Амантаева Г. Ю., Мифтахова Г. В., Кузина Л. Г., Массалимов И. А. ИК-характеристики стереоизомеров *транс*- бис- и разнолигандных комплексов Cu(II) с *DL*-треонином // *Вестник ТвГУ, серия химическая*. 2015. №2. С. 118–124.
- Болотин С., Буков Н., Волынкин В., Паниюшкин В. Координационная химия природных аминокислот. М.: изд-во ЛКИ. 2008. С. 240.
- Berestova T. V., Kuzina L. G., Amineva N. A., Faizrahmanov I. S., Massalimov I. A., Mustafin A. G. ATR-FTIR Spectroscopic Investigation of the Cis- and Trans-Bis-(*α*-Amino Acids) Copper(II) Complexes // *J. Mol. Struct.* 2017. 1137. P. 260–266.
- Zhao Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functional // *Theor. Chem. Acc.* 2008. 120. P. 215–241.

Поступила в редакцию 03.07.2018 г.

**BIS- AND MIXED LIGAND COMPLEXES OF Cu(II) WITH L-CYSTINE**

© T. V. Berestova<sup>1\*</sup>, L. A. Nizametdinova<sup>1</sup>, K. N. Nosenko<sup>1</sup>,  
E. M. Khamitov<sup>2</sup>, A. G. Mustafin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State University  
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

<sup>2</sup>Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS  
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Phone: +7 (347) 229 96 97.

\*Email: berestovatv@gmail.com

It is known that oxidation-reduction processes of thiols, proceeding with the formation of disulfide bonds  $2R-SH \leftrightarrow R-SS-R$ , play an important role in biological systems. Therefore, the identification of factors and key intermediates that affect the influence of the equilibrium in these processes is an important and relevant task. Thus, the redox reaction  $2R-SH - 2e + Ox \leftrightarrow R-SS-R + 2H^+ + P$  (Ox-oxidizing agent, P-product of recovery) occurs in the organism with various endogenous oxidizing agents. This reaction is important for understanding the processes of intracellular signaling and oxidative modification of sulfur-containing proteins. It is known that the of catalytic function in the considered reaction can be carried out by Cu(II) compounds due to the redox pair Cu(I)/Cu(II) in this reaction. Complexes of Cu(II) with L-cystine are also of great interest for the study of the influence of the ligand environment of the Cu(II) ion and of its functional activity in biological systems. The authors of the article studied bis- and mixed ligand complexes of Cu(II) with L-cystine by the methods of ATR-FTIR and quantum-chemical modeling. The calculated and experimental characteristic absorption bands located in the stretching vibrations region of the carbonyl group and the amino group in the IR spectra were compared. It was found that the complexation of Cu(II) with L-cystine related to bis-glycine type of reactions.

**Keywords:** L-cystine, ATR-FTIR, Cu(II) complexes, complexation.

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

**REFERENCES**

1. Jordan P. A., Gibbins J. M. Antioxidants & redox signaling. 2006. 8. Pp. 3–4.
2. Martinovich G. G., Cherenkevich S. N. Okislitel'no-vosstanovitel'nye protsessy v kletkakh [Redox processes in cells]. Moscow: BGU, 2008. Pp. 159.
3. Singh R., Whitesides G. M. Thiol-disulfide interchange. Ed. Patai S., Rappoport Z. John Wiley & Sons. 1993. Pp. 633.
4. Eremin A. V., Nikiforov A. A., Medvedskii N. L., Belyaev A. N. Izvestiya SPBGTI (TU). 2012. 17(43). Pp. 3.
5. Smith R. C., Reed V. D., Hill W. E. Phosphorus, Sulfur, and Silicon. 1994. 90. Pp. 147–154.
6. Pecci L., Montefoschi G., Musci G., Cavallini D. Amino acids. 1997. 13. No. 3–4. Pp. 355.
7. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/tsistin>
8. Shaidarova L. G., Gedmina A. V., Chelnokova I. A. Uchenye zapiski Kazanskogo un-ta, 2010. Vol. 152. Pp. 228.
9. URL: <http://earthpapers.net/sintez-smeshannoligandnyh/>
10. Nakamoto K. J. Chem. Educ. 2000. 77. 9. Pp. 1122.
11. Zhao Y., Truhlar D. G. Theor. Chem. Acc. 2008. 120. Pp. 215–241.
12. McLean A. D., Chandler G. S. J. Chem. Phys. 1980. 72. Pp. 5639–5648.
13. Raghavachari K., Binkley J. S., Seeger R., Pople J. A. J. Chem. Phys. 1980. 72. Pp. 650–654.
14. Wachters A. J. H. J. Chem. Phys. 1970. 52. Pp. 1033.
15. Hay P. J. J. Chem. Phys. 1977. 66. Pp. 4377–4384.
16. Raghavachari K., Trucks, G. W. J. Chem. Phys. 1989. 91, Pp. 1062–1065.
17. Andrienko G. A. Chemcraft version 1.8. URL: [www http://www.chemcraftprog.com](http://www.chemcraftprog.com)
18. Shagieva L. S., Berestova T. V. Vestnik BashGU. 2016. Vol. 21. Pp. 41–46.
19. Berestova T. V., Amantaeva G. Yu., Miftakhova G. V., Kuzina L. G., Massalimov I. A. Vestnik TvGU, seriya khimicheskaya. 2015. No. 2. Pp. 118–124.
20. Bolotin S., Bukov N., Volynkin V., Panyushkin V. Koordinatsionnaya khimiya prirodnikh aminokislot [Coordination chemistry of natural amino acids]. Moscow: izd-vo LKI. 2008. Pp. 240.
21. Berestova T. V., Kuzina L. G., Amineva N. A., Faizrahmanov I. S., Massalimov I. A., Mustafin A. G. J. Mol. Struct. 2017. 1137. Pp. 260–266.
22. Zhao Y.; Truhlar, D. G. Theor. Chem. Acc. 2008. 120. Pp. 215–241.

Received 03.07.2018.