

Г. М. Бобиев¹, Т. Суфиев¹, А. Н. Шахматов², Х. Ш. Абдулов²**ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЕБРА И ТРИПТОФАНА**¹ Центр по государственному надзору за фармацевтической и медицинской деятельностью (с правом службы), Душанбе, Таджикистан;² ООО "Занд", Душанбе, Таджикистан

С использованием метода изомолярных серий показано, что при получении координационных соединений Ag^+ и Трп как непосредственным взаимодействием AgNO_3 и Трп, так и через образование промежуточного гидроксида серебра образуются координационные соединения с молярным соотношением серебра и триптофана 1:2, 1:1 и 2:1. Методом рН-метрического титрования показано, что при образовании координационных соединений Ag^+ и Трп через промежуточную Ag_2O образуются 4 комплексные формы со следующими значениями логарифмов констант устойчивости комплексных форм: $\lg\beta_{[\text{Ag}(\text{HL}^\pm)]^+} = -5,824$, $\lg\beta_{[\text{Ag}(\text{HL}^\pm)_2]^+} = -3,523$, $\lg\beta_{[\text{AgL}]^0} = 4,103$, $\lg\beta_{[\text{AgL}_2]^-} = 6,805$, $\lg\beta_{[\text{AgL}(\text{HL})]} = 5,771$.

Применение антибиотиков наряду с большими успехами в борьбе со многими бактериальными инфекциями привело к возникновению штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, что стало мировой проблемой [1]. В связи с этим внимание ученых вновь привлекли препараты серебра, обладающего высокой бактерицидной активностью по отношению к аэробным и анаэробным микроорганизмам (в том числе и антибиотикорезистентным), некоторым вирусам и грибам [2, 3]. Показано [4], что серебро значительно повышает специфическую защиту организма, обладает иммуномодулирующими свойствами, особенно при низкой иммунной реактивности. Однако ионное серебро быстро инактивируется под действием света и неспособно проникать в глубину тканей и внутрь клеток макроорганизма, за счет образования прочных соединений с тканевыми белками [5]. Избежать этого предлагалось добавлением стабилизатора — диметилсульфоксида (димексида, ДМСО) [6, 7] за счет возможного комплексообразования серебра и ДМСО. Для стабилизации ионного серебра и одновременного повышения его иммуномодулирующих свойств мы решили использовать в качестве лиганда триптофан (Трп), обладающий иммуностропной активностью [8].

Предметом данного сообщения являются результаты предварительных исследований состава координационных соединений серебра и Трп с использованием методов изомолярных серий и рН-метрического титрования.

Экспериментальная химическая часть

Для спектрофотометрического исследования получали растворы изомолярной серии с концентрацией $3,075 \cdot 10^{-4}$ М при молярных соотношениях Трп и серебра от 6:1 до 1:5. В качестве исходных использовали 0,1 М растворы AgNO_3 и NaOH , точную концентрацию которых устанавливали титриметрически согласно [9]. Остальные растворы получали разбавлением

исходных растворов в рассчитанное количество раз для получения необходимой концентрации. При получении координационных соединений непосредственным взаимодействием растворов нитрата серебра и Трп смесь рассчитанных количеств растворов реагентов выдерживали при 60 °С в течение 30 мин. Координационные соединения получали также через образование промежуточного оксида серебра(I). В этом случае также готовили растворы с концентрацией изомолярной серии, равной $3,075 \cdot 10^{-4}$ М.

УФ-спектры полученных растворов снимали на спектрофотометре СФ-46, вторые производные рассчитывали по специальной программе. По полученным данным строили кривые зависимости выхода комплекса от состава раствора изомолярной серии.

При проведении рН-метрического титрования для определения экспериментальных констант кислотной диссоциации Трп проводили титрование его 0,01 М раствором 0,1 М растворами NaOH и HCl ; рН растворов измеряли с помощью рН-иономера MS-20 (Чехия) с использованием стеклянного и хлорсеребряного электродов, откалиброванных по буферным растворам.

Для получения координационных соединений использовали следующие соотношения металла и лиганда: $C_{\text{Трп}}/C_{\text{Ag}} = 4:1$ ($C_{\text{Трп}} = 0,0068$ М, $C_{\text{Ag}} = 0,0017$ М), $C_{\text{Трп}}/C_{\text{Ag}} = 3:1$ ($C_{\text{Трп}} = 0,006$ М, $C_{\text{Ag}} = 0,002$ М). Растворы координационных соединений титровали 0,01 М раствором NaOH . Координационные соединения в этом случае получали через образование промежуточного оксида серебра(I).

Результаты и их обсуждение

Первым признаком образования координационных соединений при непосредственном взаимодействии нитрата серебра и триптофана было отсутствие качественной реакции на ион серебра с хроматом калия. В этом случае появление в растворе изомолярной серии свободных ионов серебра отмечалось при соотношении триптофана и серебра 3:1, при более высоком со-

держании триптофана свободные ионы серебра в реакционной смеси отсутствовали.

Признаком образования координационных соединений при получении через образование промежуточного оксида серебра(I) являлось растворение образующегося при добавлении гидроксида натрия осадка, после добавления раствора триптофана. Известно [10], что при взаимодействии нитрата серебра со щелочами в водном растворе образуется I:

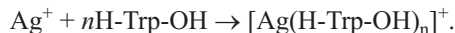


Также известно [10, 11], что I реагирует с водой с образованием гидроксида серебра:



Значение ПР для I составляет $2,0 \cdot 10^{-8}$ и константа кислотности равна $1,02 \cdot 10^{-12}$ [12]. Следовательно, в растворе $[\text{Ag}^+] = [\text{OH}^-] = 1,41 \cdot 10^{-4}$ моль/л. При проведении спектрофотометрических исследований $[\text{Ag}^+]$ изменялась в пределах от $0,44 \cdot 10^{-4}$ до $2,56 \cdot 10^{-4}$ моль/л. При проведении рН-метрических исследований использовали следующие соотношения металла и лиганда: $C_{\text{Тр}}/C_{\text{Ag}} = 4:1$ ($C_{\text{Тр}} = 0,0068$ М, $C_{\text{Ag}} = 0,0017$ М), $C_{\text{Тр}}/C_{\text{Ag}} = 3:1$ ($C_{\text{Тр}} = 0,006$ М, $C_{\text{Ag}} = 0,002$ М).

Присутствие ионов серебра в растворе позволяет заключить, что реакция образования комплексного иона протекает по следующей схеме:



Кривые зависимости выхода комплекса от состава раствора изомолярной серии, полученного непосредственным взаимодействием AgNO_3 и Тр, при различных длинах волн приведены на рис. 1.

На кривых, полученных с использованием данных УФ-спектров, при длинах волн, на которых максимум поглощения имел наибольший сдвиг в коротковолновую область, отмечается 2 размытых перекрывающихся максимума — при соотношениях Тр и Ag^+ , равных соответственно 1:3 и 1:1.

На кривой, полученной с использованием вторых производных УФ-спектров (рис. 1, б), при 232 нм максимум расположен при соотношении Тр и Ag^+ , равном 1:2, при 284 нм — 1:2 и 1:1, при 293 нм — 1:1. Это свидетельствует, на наш взгляд, об одновременном образовании координационных соединений различного состава, что согласуется с данными [13–15] о том, что ионы Ag^+ с аргинином и глутаминовой кислотой образуют комплексы с соотношением серебра и аминокислоты, равным 2:1, с гистидином — 1:2 и 1:1, с триптофаном — 1:1 и 1:2.

На рис. 1, в показана кривая зависимости выхода комплекса от состава раствора изомолярной серии, рассчитанная при получении координационных соединений по второй схеме. Максимум кривой наблюдается при молярном соотношении Тр и Ag^+ , равном 1:1. Поскольку в этом случае при различных длинах волн отмечался максимум только при одном соотношении

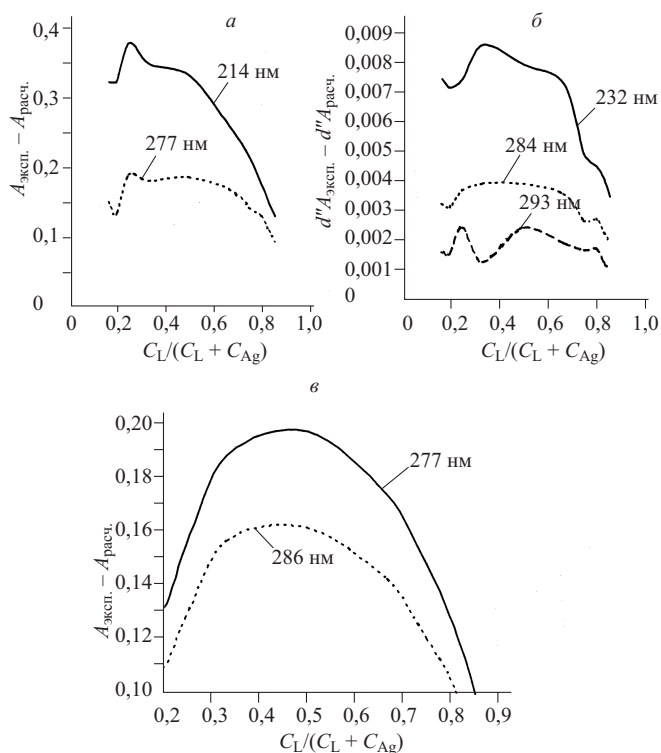
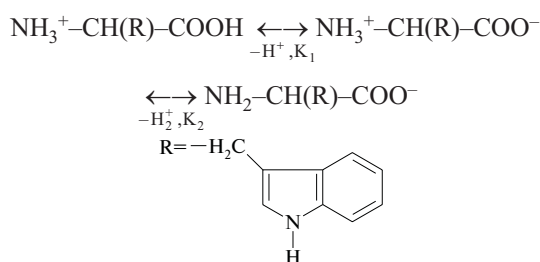


Рис. 1. Кривые зависимости выхода комплекса от состава раствора изомолярной серии: *a* — при взаимодействии AgNO_3 и Тр при расчете по УФ-спектрам, *б* — при взаимодействии AgNO_3 и Тр при расчете по вторым производным УФ-спектров, *в* — при получении через промежуточную гидроокись серебра при расчете по УФ-спектрам.

лиганда и иона серебра, то расчет вторых производных УФ-спектров не проводили. Однако размытость этого максимума может служить свидетельством того, что в растворе также присутствуют координационные соединения с соотношением Тр и Ag^+ 1:2 и 2:1.

Для определения констант образования координационных соединений использовали метод рН-метрического титрования.

Константы кислородной диссоциации Тр были рассчитаны для каждой точки кривой титрования и обработаны статистически. При этом использовали следующую модель протонирования Тр:



Для Тр были получены следующие значения констант кислотной диссоциации: $K_1 = 6,39 \cdot 10^{-3}$ ($\text{pK}_1 = 2,19 \pm 0,083$), $K_2 = 9,40 \cdot 10^{-10}$ ($\text{pK}_2 = 9,4 \pm 0,17$) (литературные значения pK_1 и pK_2 соответственно: 2,44 и 9,38 [16], 2,38 и 9,39 [17]).

Координационное число иона Ag^+ в комплексных соединениях с различными лигандами равно 2 и 4. По-

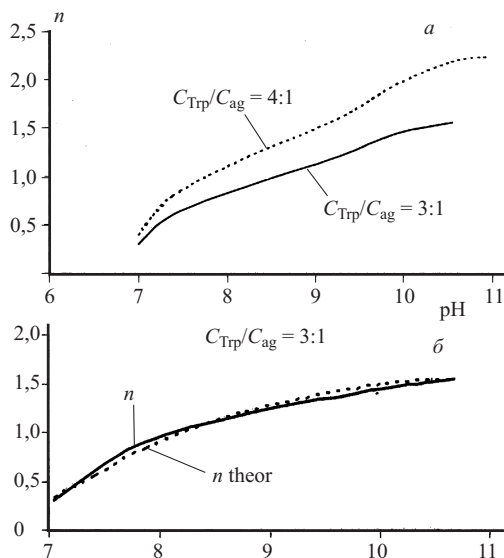


Рис. 2. Экспериментальные функции образования: *a* — рассчитанные по данным рН-метрического титрования; *b* — сходимость рассчитанных экспериментальной и теоретической функций образования.

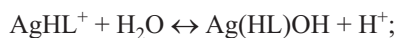
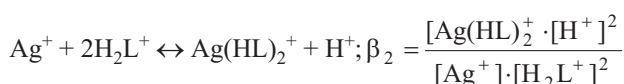
этому мы изучили состав равновесной смеси при 3 и 4-кратном избытке аминокислоты.

Координационные соединения Ag^+ и Trp получали через образование промежуточной окиси серебра Ag_2O . Об образовании координационных соединений свидетельствовали растворение осадка окиси серебра после добавления к реакционной смеси раствора Trp и отсутствие в полученных растворах качественной реакции на ион серебра с хроматом калия. Это свидетельствует о том, что концентрация свободных ионов серебра в растворе не превышает $1,049 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ($\text{IP}_{\text{Ag}_2\text{CrO}_4} = 1,1 \cdot 10^{-12}$ [18]).

При расчете состава системы учитывали протекающие следующие реакции:



$$\beta_1 = \frac{[\text{AgHL}^+] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{Ag}^+] \cdot [\text{H}_2\text{L}^+]}$$



$$\beta_3 = \frac{[\text{Ag}(\text{HL})\text{OH}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{AgHL}^+]}$$

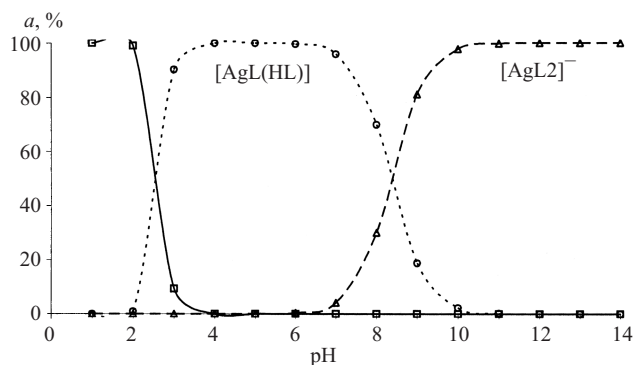
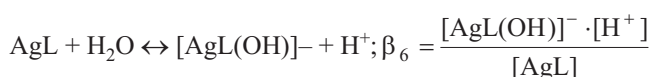
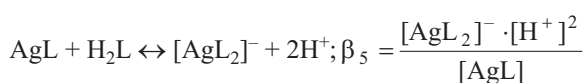
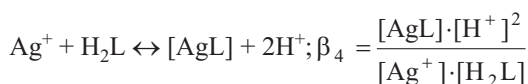
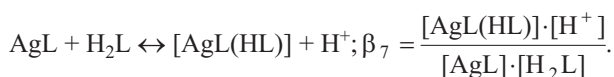


Рис. 3. Диаграмма распределения комплексных форм образующихся при получении координационных соединений серебра и Trp через образование промежуточной окиси серебра Ag_2O .



Для расчета констант устойчивости образующихся комплексных форм рассчитывали функцию образования n по формуле [11]:

$$\bar{n}_L = \frac{\text{CNaOH} + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-]}{\text{CMe}}$$

Графическое изображение экспериментальных функций образования приведено на рис. 2, *a*.

С использованием приведенных выше уравнений для констант устойчивости комплексных форм и уравнений материального баланса была рассчитана теоретическая функция образования.

$$n = (\beta_1 K_1 [\text{H}_2\text{L}^+] \cdot [\text{H}^+]^3 + 2\beta_2 K_1^2 [\text{H}_2\text{L}^+]^2 \cdot [\text{H}^+]^2 + \beta_3 K_1 [\text{H}_2\text{L}^+] \cdot [\text{H}^+]^2 + \beta_4 K_1 K_2 [\text{H}_2\text{L}^+] \cdot [\text{H}^+]^2 + 2\beta_5 K_1^2 K_2^2 [\text{H}_2\text{L}^+]^2 + \beta_6 K_1 K_2 [\text{H}_2\text{L}^+] [\text{H}^+] + 2\beta_7 K_1^2 K_2 [\text{H}_2\text{L}^+]^2 \cdot [\text{H}^+]) / ([\text{H}^+]^4 + K_{[\text{AgOH}]} \cdot [\text{OH}^-] \cdot [\text{H}^+]^4 + \beta_1 K_1 [\text{H}_2\text{L}^+] \cdot [\text{H}^+]^3 + 2\beta_2 K_1^2 [\text{H}_2\text{L}^+]^2 \cdot [\text{H}^+]^2 + \beta_3 K_1 [\text{H}_2\text{L}^+] \cdot [\text{H}^+]^2 + \beta_4 K_1 K_2 [\text{H}_2\text{L}^+] \cdot [\text{H}^+]^2 + 2\beta_5 K_1^2 K_2^2 [\text{H}_2\text{L}^+]^2 + \beta_6 K_1 K_2 [\text{H}_2\text{L}^+] \cdot [\text{H}^+] + 2\beta_7 K_1^2 K_2 [\text{H}_2\text{L}^+]^2 \cdot [\text{H}^+])$$

Константы устойчивости образующихся комплексных форм были рассчитаны методом последовательных приближений. При расчете значения констант варьировались от $1 \cdot 10^{-40}$ до $1 \cdot 10^{40}$. Изменения значений констант устойчивости гидроксокомплексов и окиси серебра не влияли на функцию образования. Поэтому последние в дальнейшем считали равными 0. В результате были получены следующие значения логарифмов констант устойчивости комплексных форм:

$$\lg \beta_{[\text{Ag}(\text{HL}^+)]}^- = -5,824, \lg \beta_{[\text{Ag}(\text{HL}^+)_2]^+} = -3,523,$$

$$\lg \beta_{[\text{AgL}]^0} = 4,103, \lg \beta_{[\text{AgL}_2]^-} = 6,805, \lg \beta_{[\text{AgL}(\text{HL})]} = 5,771.$$

Для примера на рис. 2, *b* показаны экспериментальная и теоретическая функции образования для молярного соотношения лиганда и серебра, равного 3:1.

Ранее в [12] изучили взаимодействие Ag^+ и Трп при взаимодействии растворов AgNO_3 и аминокислоты и установили образование комплексных форм $[\text{AgL}]$ и $[\text{AgL}_2]^-$, где L^- — анион триптофана. Значения логарифмов констант образования комплексов $[\text{AgL}]$ и $[\text{AgL}_2]^-$ равны соответственно $3,53 \pm 0,10$ и $4,94 \pm 0,12$. Однако при этом авторы не учитывали образования протонированных, смешаннолигандных гидроксокомплексов, с чем, видимо, и связано отличие в полученных нами значениях констант образования координационных соединений.

С использованием рассчитанных констант была построена диаграмма распределения комплексных форм в зависимости от рН (рис. 3). Как видно из полученной диаграммы, до рН 2 образование комплексных форм не происходит. С рН 2 преимущественно образуется смешаннолигандная комплексная форма $[\text{AgL}(\text{HL})]$, которая является преобладающей в пределах рН 4 – 7. В области рН 1 – 4 происходит также образование комплексных форм $[\text{Ag}(\text{HL})]^+$, $[\text{Ag}(\text{HL})_2]^+$ и $[\text{AgL}]$. Максимальное содержание комплексной формы $[\text{Ag}(\text{HL})]^+$, равное $9,49 \cdot 10^{-5} \%$, отмечается при рН 2, при рН 3 отмечается максимальное содержание комплексных форм $[\text{Ag}(\text{HL})_2]^+$ (0,12 %) и $[\text{AgL}]$ (0,3 %). В области рН выше 8 преобладающей становится комплексная форма $[\text{AgL}_2]^-$.

Таким образом, при образовании координационных соединений серебра и триптофана через промежуточную окись серебра преобладающими являются комплексные формы $[\text{AgL}(\text{HL})]$ и $[\text{AgL}_2]^-$.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Дехнич, И. А. Эдельштейн, А. Д. Нарезкина и др., *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, № 4, 325 – 336 (2002).

- Э. Ш. Савадян, *Хирургия*, № 8, 135 – 139 (1989).
- Э. Ш. Савадян, В. М. Мельникова, Г. П. Беликов, *Антибиот. и химиотер.*, **34**(11), 874 – 878 (1989).
- Г. И. Нежинская, В. В. Копейкин, В. Е. Гмиро, Препринт № 4 “Серебро в медицине и технике”, Издательство СО РАМН, Новосибирск (1995), сс. 151 – 153.
- Б. А. Вицын, А. Т. Осташевский, Е. М. Блажитко, *Хирургия*, № 11, 129 – 132 (1976).
- В. Н. Иванов, Г. М. Ларионов, Н. И. Кулиш и др., Препринт № 4 “Серебро в медицине и технике”, Издательство СО РАМН, Новосибирск (1995), сс. 53 – 62.
- П. Р. Пульнященко, Н. П. Безлюда, Г. М. Ларионов и др., *Клин. хирургия*, № 1, 35 – 36 (1990).
- Г. А. Белокрылов, О. Я. Попова, Е. И. Сорочинская, *Бюл. exper. биол. мед.*, **127**(6), 674 – 676 (1999).
- Государственная фармакопея СССР, Вып. 2, Медицина, Москва (1990).
- Р. А. Лидин, В. А. Молочко, Л. Л. Андреева, *Химические свойства неорганических веществ*, Учеб. пособие для вузов, Химия, Москва (2000).
- Химическая энциклопедия*, Т. 4, Н. С. Зефирова (ред.), Большая Российская энциклопедия, Москва (1995).
- Р. А. Лидин, Л. Л. Андреева, В. А. Молочко (ред.), *Константы неорганических веществ: справочник*, Дрофа, Москва (2006).
- Е. В. Леглер, А. С. Казаченко, В. И. Казбанов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(9), 35 – 36 (2001).
- Е. В. Леглер, В. И. Казбанов, А. С. Казаченко, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(1), 158 – 161 (2002).
- Е. В. Леглер, В. И. Казбанов, А. С. Казаченко, *Журн. неорган. химии*, **47**(2), 341 – 343 (2002).
- Х. Д. Якубке, Х. Ешкайт, *Аминокислоты. Пептиды. Белки*, Мир, Москва (1985), сс. 10.
- CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 66th ed., CRC Press, Boca Raton, Florida (1985).
- Ю. Ю. Лурье, *Справочник по аналитической химии*, Химия, Москва (1971).

Поступила 15.06.07

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF COORDINATION COMPOUNDS OF SILVER AND TRYPTOPHAN

G. M. Bobiev¹, T. Sufiev¹, A. N. Shakhmatov², and Kh. Sh. Abdulov²

¹ State Supervision Center for Pharmaceutical and Medical Activity, Dushanbe, Tajikistan;

² Zand Joint-Stock Company, Dushanbe, Tajikistan

Using the isomolar series method, it is shown that the synthesis of coordination compounds of silver and tryptophan, both by direct interaction of AgNO_3 with tryptophan and via the formation of an intermediate silver hydroxide, yields target compounds with the silver to tryptophan molar ratios 1 : 2, 1 : 1, and 2 : 1 formed. It is established by the pH-metric titration method that, during the formation of the coordination compounds of silver and tryptophan via the intermediate silver hydroxide, four complexes are formed with the logarithms of the stability constants $\lg \beta_{[\text{Ag}(\text{HL})]^+} = \pm 5,824$, $\lg \beta_{[\text{Ag}(\text{HL})_2]^+} = -3,523$,

$\lg \beta_{[\text{AgL}]^0} = 4,103$, $\lg \beta_{[\text{AgL}_2]^-} = 6,805$, $\lg \beta_{[\text{AgL}(\text{HL})]} = 5,771$.