

З. И. Куваева, Д. В. Лопатик, О. П. Попова, А. И. Покровская,
Г. Н. Лысенко, М. М. Маркович

СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИЕ КОМПЛЕКСЫ АРГИНИНА И ЛИЗИНА

Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск

Синтезированы селенсодержащие комплексы L-лизина и L-аргинина. Приведены некоторые физико-химические характеристики полученных селенсодержащих аминокислот.

Селен относится к биологически активным микроэлементам, регулирует метаболизм витаминов А и Е. Дефицит селена ведет к усилению процессов перекисного окисления липидов. Полагают, что биологическая роль селена связана с его антиоксидантными свойствами, обусловленными участием селена в создании глутатионпероксидазы [1, 2]. Препараты селена оказывают хороший профилактический и лечебный эффект при лечении многих заболеваний сердца, печени, легких и почек, облегчают состояние больных после хирургических вмешательств, термических и солнечных ожогов, поражений электрическим током, а также повышают иммунитет и усиливают процессы саморегуляции организма. Суточная потребность человека в селене составляет 50 – 70 мкг [3].

Чаще всего препараты селена применяют в виде натриевых или калиевых селенитов. В России зарегистрирован “Неоселен”, используемый как пищевая добавка, оказывающая положительный эффект при целом спектре заболеваний. Действующим веществом в этом препарате является селенит натрия, применяемый в большом разведении. Однако наибольшее внимание привлекают фармакологические композиции, содержащие соединения селена с биологически активными веществами, в частности, с аминокислотами [4 – 6].

Цель настоящей работы — синтез селенсодержащих комплексных солей аргинина и лизина и определение их физико-химических характеристик.

Экспериментальная часть

Использованные в качестве исходных соединений гидрохлориды L-лизина и L-аргинина переводили в основную форму на колонке с катионообменной смо-

лой КУ-2 × 8. Селенистую кислоту H_2SeO_3 получали из ее моносодовой соли $NaHSeO_3$ с помощью упомянутой смолы в динамических условиях. Содержание селена в синтезированных соединениях определяли по методу [7], Na — на атомном абсорбционном спектрофотометре Varian AA-200. ИК-спектры регистрировали на ИК Фурье спектрофотометре “Protege 460” фирмы Nicolet прессованием смеси исследуемых соединений с KBr в тонкие диски.

Методика синтеза

Для получения селенитов к навеске 14,6 г L-лизина или 17,4 г L-аргинина (0,1 моль) в 10 мл воды постепенно добавляли раствор 15,1 г (0,1 моль) $NaHSeO_3$ в 10 мл воды или 10 мл 10 М H_2SeO_3 при перемешивании и комнатной температуре.

Продукты реакции выделяли после упаривания смеси на ротаторном испарителе при температуре 60 °С до начала кристаллизации с последующим выдерживанием при температуре 10 °С. Характеристики полученных селенитов приведены в таблице.

Результаты и их обсуждение

Поскольку аминокислоты являются амфотерными соединениями, при изучении реакции солеобразования с селенистой кислотой, относящейся к слабым кислотам, следует учитывать константы диссоциации исходных реагентов и pH реакционной среды.

Величина pK_a селенистой кислоты по первой ступени составляет 2,46, по второй — 7,3 [7], pK_a аминогрупп лизина составляет 10,5 и 9,04; аргинина — 12,48 и 8,95, pK_a карбоксильной группы лизина составляет 2,18, аргинина — 2,17 [7]. Изоэлектрическая точка p_i — значение pH, при котором максимальное количест-

Характеристики полученных селенсодержащих аминокислот

№	Исходные вещества		Брутто-формула полученного соединения	Выход %	Темп. пл. или разл., °С	pH 2 %-ного раствора
I	L-Лизин	$NaHSeO_3$	$[C_6H_{14}N_2O_2] \cdot [NaHSeO_3]$	80*	170 – 175	8,75
II		H_2SeO_3	$[C_6H_{14}N_2O_2]_{1,4} \cdot [H_2SeO_3]$	70*	155 – 160	7,2
III	L-Аргинин	$NaHSeO_3$	$[C_6H_{14}N_4O_2] [NaHSeO_3] \cdot 2H_2O$	90	122 – 125	8,15
IV		H_2SeO_3	$[C_6H_{14}N_4O_2]_{1,2} [H_2SeO_3] \cdot H_2O$	62	78 – 80	7,5

* с разложением

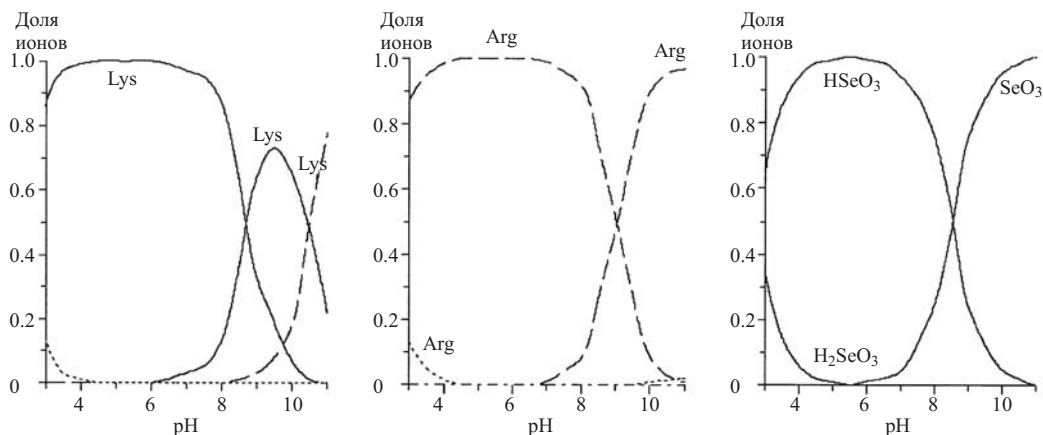


Рис. 1. Зависимость мольных долей различных ионных форм α_1 аргинина (а), лизина (б) и селенистой кислоты (в) от рН раствора

во аминокислоты в растворе находится в виде цвиттер-ионов, для лизина составляет 9,82, для аргинина — 10,76.

На рис. 1 приведены диаграммы распределения ионных форм аргинина и лизина, рассчитанные с использованием их констант диссоциации. Здесь же приведены ионные состояния H_2SeO_3 в широком интервале рН. Из диаграмм распределения следует, что при рН = 7 практически весь лизин и аргинин находится в растворе в виде катиона, а селенистая кислота — в виде аниона $HSeO_3^-$. Исходя из ионного состояния аминокислот и селенистой кислоты на примере лизина (рис. 2) показаны возможные реакции образования селенитов аминокислот (схемы 1 и 2):

Реакция может протекать по схеме (1):

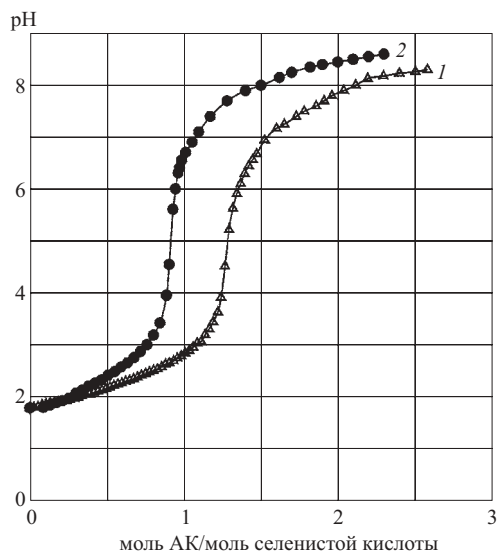
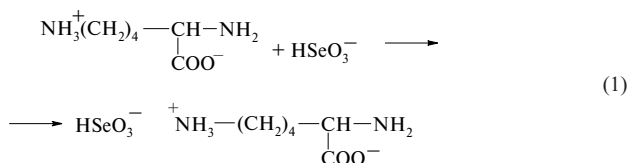
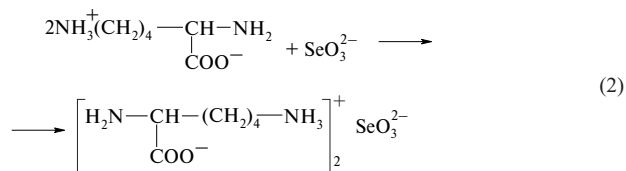


Рис. 2. Кривые потенциометрического титрования селенистой кислоты лизином (1) и аргинином (2)

При рН ≈ 9 аргинин и лизин находятся как в катионной, так и в цвиттер-ионной форме. Это приводит к возможности образования селенитов как по схеме (1), так и с участием цвиттер-ионов аминокислоты (схема 2):



Данные элементного анализа селенитов показали, что соединения II и IV являются смесями моно- и ди-замещенных производных селенистой кислоты с лизином и аргинином. Очевидно, в случае использования L-лизина (соединение II) образуется смесь моно- и дилизинселенитов при мольном соотношении 3:2, а соединение IV представляет собой смесь моно- и диаргининселенитов при соотношении молей 4:1. Натрий-лизин селенит (I) и натрий-аргинин селенит (III) являются комплексными соединениями, строение которых соответствуют предлагаемой в таблице структуре.

Селениты L-лизина — белого цвета с розоватым оттенком. Селениты L-аргинина окрашены в розово-бежевые тона, продукты не имеют запаха, легко растворимы в воде, нерастворимы в спирте, ацетоне и эфире. Селениты аргинина плавятся без разложения, селениты лизина при плавлении разлагаются.

Сняты ИК-спектры полученных селенитов аминокислот. Для сравнения и интерпретации полос поглощения зарегистрированы ИК-спектры аргинина, лизина и $NaHSeO_3$. Наиболее информативными являются участки спектра аминокислотных полос поглощения ($1640 - 1500 \text{ см}^{-1}$) и колебаний $Se=O$ связей в $HSeO_3^-$ анионе ($800 - 500 \text{ см}^{-1}$).

В селенитах аминокислот наблюдается сильное расщепление дублета при $1612 - 1584 \text{ см}^{-1}$, характерное для асимметричных колебаний NH_3^+ иона (1612 см^{-1}) и COO^- группы (1584 см^{-1}). Возрастает как низкочастотная, так и высокочастотная компоненты дублета. Наиболее сильные изменения характерны для участка спектра $HSeO_3^-$ группы. Отнесение полос в этой области можно сделать следующим образом:

$\nu = 820 \text{ см}^{-1}$ и $\nu = 750 \text{ см}^{-1}$ — асимметричные и симметричные колебания Se=O связи соответственно; $\nu = 598 \text{ см}^{-1}$ — колебания одиночной Se-O связи. Согласно [9] асимметричные колебания имеют C_{3v} симметрию и дважды вырождены. В случае участия во взаимодействии SeO_3^- группы вырождение снимается, и вместо одной полосы при 820 см^{-1} обнаруживаются две полосы поглощения. В нашем случае вместо полосы при 820 см^{-1} появляются две полосы поглощения при 812 и 762 см^{-1} . Слабо выраженные симметричные колебания в случае NaHSeO_3 в виде плеча при 750 см^{-1} на максимуме поглощения для селенитов аминокислот проявляются в виде четко выраженного интенсивного поглощения с максимумом при 709 см^{-1} . Колебания одиночной Se-O связи при 598 см^{-1} исчезают, что свидетельствует об ее участии во взаимодействии.

Таким образом, получены селенсодержащие комплексы L-лизина и L-аргинина. Показаны возможные схемы протекания реакции образования селенитов с учетом распределения ионных форм аминокислоты и селенистой кислоты в зависимости от pH. На основании данных элементного анализа определены составы полученных солей. ИК-спектры селенитов аминокис-

лот свидетельствуют о наличии сильного взаимодействия между аминогруппами аминокислоты и селенит-анионом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Н. Филоненко, Е. Н. Вергейчик, *Фармация*, № 3, 36 – 37 (1998).
2. Wendel, *Biochemical Function of selenium, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **67**(1 – 4), 405 – 416 (1992).
3. Karam El-Bayoumy, *Mutation research / Fundamental and molecular mechanisms of of mutagenesis*, **475**(1 – 2), 123 – 139 (2001).
4. Патент США 4335116 (1982); *РЖ Химия*, 80261П (1989).
5. Н. Е. Ganther, *Bioorganic. and Med. Chem.*, **9**, 1459 – 1466 (2001).
6. Z. S. Zhaohui S. Zhou, A. E. April E. Smith and R. G. Roventa G. Matthews, *Bioorganic. Med. Chem. Let.*, **10**(21), 2471 – 2475 (2000).
7. Г. Шарло, *Методы аналитической химии*, Химия, Москва-Ленинград (1965).
8. Л. Беллами, *Инфракрасные спектры сложных молекул*, И. Л., Москва (1963), сс. 334 – 344.
9. К. Накамото, *Инфракрасные спектры неорганических молекул и координационных соединений*, Москва (1966), сс. 128 – 129.
10. Г. Цундель, *Гидратация и межмолекулярное взаимодействие*, Москва (1972), сс. 350 – 353.

Поступила 26.02.04

SELENIUM-CONTAINING COMPLEXES OF ARGININE AND LYSINE

Z. I. Kuvaeva, D. V. Lopatik, O. P. Popova, A. I. Pokrovskaya, G. N. Lisenko, and M. M. Markovich

Institute of Physico-Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

A series of selenium-containing complex salts of L-lysine and L-arginine have been synthesized. Some physicochemical characteristics of selenium-containing amino acids are reported.