

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ В ЦИСТЕИН-СЕРЕБРЯНОМ РАСТВОРЕ

М.В. Минина, В.Г. Алексеев

Тверской государственный университет, г. Тверь

Потенциометрическим методом с использованием двух индикаторных электродов: стеклянного и серебряного – исследовано комплексообразование ионов Ag^+ с анионами L-цистеина (Cys^{2-}) при 25 °С на фоне 0.1 моль/л KNO_3 . Обнаружено образование растворимых комплексов состава $\lg\beta(\text{AgCys}) = 9.58 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{Ag}_2\text{Cys}) = 16.88 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{AgHCys}) = 19.04 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{Ag}_2\text{HCys}) = 23.66 \pm 0.09$.

Ключевые слова: комплексы серебра, комплексы цистеина, гидрогель

Бактерицидное действие серебра и его соединений известно с давних времен. Антимикробные свойства серебра объясняются способностью его ионов блокировать SH-группы ферментов бактерий. Соединяясь с аминокислотой цистеином, входящей в состав фермента, ионы серебра препятствуют его нормальной работе. Существенное преимущество соединений серебра по сравнению с органическими антибиотиками состоит в отсутствии эффектов развития грибковых заболеваний и «привыкания» болезнетворных микроорганизмов. Поэтому в последние годы растет интерес к комплексным соединениям серебра с различными биологически активными молекулами и изучению антимикробных свойств этих комплексов, как потенциальных антимикробных средств широкого спектра действия [1]. Помимо давно известного ляписа (раствора нитрата серебра), выпускаются и применяются препараты «Колларгол» (коллоидное серебро), «Протаргол» (протеинат серебра, комплексное соединение ионов серебра с белками), «Аргосульфам» и его аналоги, представляющие собой серебряные производные сульфаниламидов сульфатиазола и сульфадиазина. Запатентован препарат «Аргакрил» (комплекс серебра(I) с полиакриловой кислотой) [2; 3]. Предложены к применению комплексные соединения серебра с аминокислотами [4–6].

Цистеин является одной из важнейших аминокислот, входит в состав почти всех белков и занимает центральное место в обмене серосодержащих соединений, он выполняет защитную функцию, связывая токсичные ионы тяжелых металлов. Было установлено, что при определенных условиях в растворе, содержащем нитрат серебра и L-цистеин (цистеин-серебряном растворе, ЦСР) происходит

постепенное структурирование с образованием низкоконцентрированного (менее 3 ммоль/л) тиксотропного геля [7]. Гель на основе ЦСР может служить антисептической матрицей для создания новых лекарственных препаратов, что открывает широкие возможности для включения в его пространственную сетку различных биологически активных веществ и, тем самым, создания новых лекарственных препаратов [30].

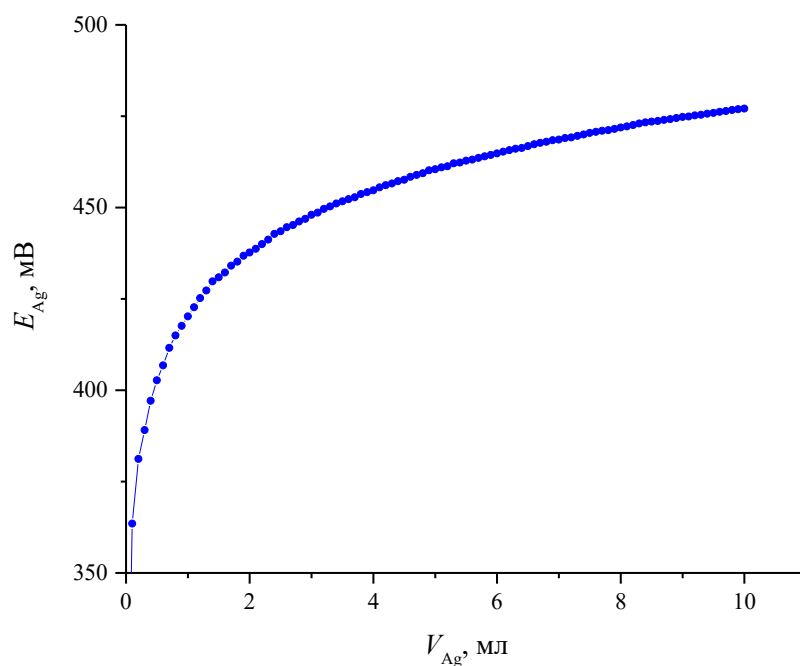
Целью данной работы было потенциометрическое исследование состава и устойчивости комплексов, которые возникают при взаимодействии ионов серебра с L-цистеином в ЦСР.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

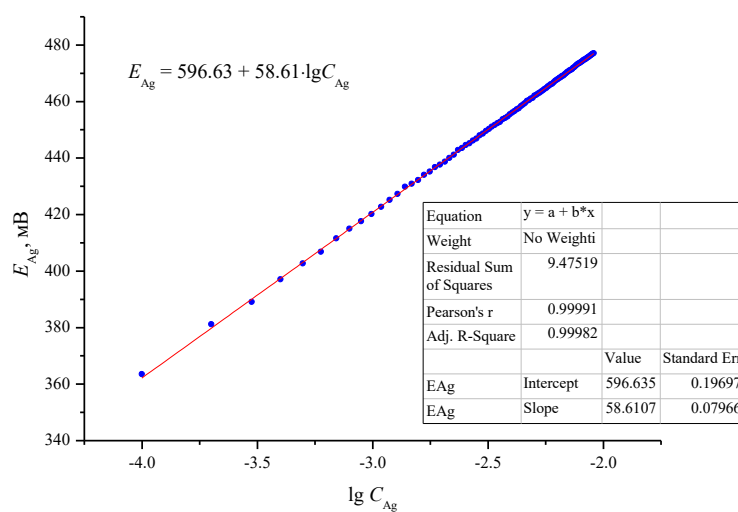
Для измерения ЭДС использовали иономеры И-160МП, Ag-селективный серебряный электрод, рН-селективный стеклянный электрод ЭСЛ 43-07 и насыщенные хлорсеребряные электроды сравнения ЭВЛ 1МЗ. Серебряный электрод был изготовлен самостоятельно и представлял собой отрезок серебряной проволоки, впаянный в стеклянную трубку. Поверхность электрода перед экспериментом очищали концентрированной азотной кислотой.

Для проверки обратимости серебряного электрода, использованного при исследовании комплексообразования, и определение уравнения его электродной функции 100 мл 0.001 моль/л раствора HNO_3 титровали 0.1 моль/л раствором AgNO_3 , регистрируя изменение потенциала серебряного электрода E_{Ag} в зависимости от объема V_{Ag} добавленного раствора AgNO_3 . 0.001 моль/л раствор HNO_3 использован во избежание гидролиза ионов Ag^+ . Полученная экспериментальная зависимость E_{Ag} от V_{Ag} представлена на рис.1, зависимость E_{Ag} от $\lg C_{\text{Ag}}$ – на рис.2. Математический анализ зависимости E_{Ag} от $\lg C_{\text{Ag}}$ показал, что она практически линейна. Статистические параметры линейной регрессии, найденные с использованием программы Origin, представлены на рис.2. Таким образом, использованный электрод является хорошо обратимым и имеет уравнение электродной функции (в мВ):

$$E_{\text{Ag}} = 596.63 + 58.61 \lg C_{\text{Ag}}$$



Р и с . 1 . Изменение потенциала серебряного электрода, погруженного в 0.001 моль/л раствор HNO_3 , при добавлении 0.1 моль/л AgNO_3 .



Р и с . 2 . Электродная функция серебряного электрода

Исследование комплексообразование цистеина с серебром(I) было проведено потенциометрическим методом с использованием двух индикаторных электродов: стеклянного и серебряного. При проведении

эксперимента в стакан с титруемым раствором помещали серебряный электрод и стеклянный электрод для контроля pH раствора. Электроды сравнения помещали в другой стакан с 0.1 моль/л раствором нитрата калия. Стаканы соединяли электролитическим ключом – силиконовой трубкой, заполненной гелем агар-агара, приготовленным на 0.1 моль/л растворе KNO_3 , во избежание диффузии ионов хлора в титруемый раствор. Оба стакана при этом находились в термостатируемых ячейках для поддержания температуры 25 °С. Настройка pH-метра для измерения pH стеклянным электродом была проведена по буферным растворам $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (pH = 9.18 при 25 °С) и $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)_2$ (pH = 1.65 при 25 °С). Точность измерения pH ± 0.02 , потенциала серебряного электрода ± 2 мВ.

Для приготовления всех растворов использовали бидистиллированную воду. При проведении исследования использовали KNO_3 , AgNO_3 , HNO_3 квалификации «х.ч.» и L-цистеин («Across»). В качестве титранта использовали стандартный бескарбонатный раствор NaOH .

Раствор для титрования готовили аналогично раствору, используемому для приготовления геля [9], смешивая растворы цистеина и AgNO_3 в мольном соотношении $\text{Ag}^+ : \text{H}_2\text{Cys} = 1.27 : 1$. Наблюдали появление легкой опалесценции, которая в течение 30–40 мин исчезала с образованием прозрачного желтоватого раствора. После этого в раствор вводили необходимые объемы 1 моль/л KNO_3 для создания ионной силы 0.1 и 0.1 моль/л HNO_3 для возможности перехода цистеина в форму катиона H_3Cys^+ и учета, таким образом, всех возможных равновесий протонирования в системе. Введение фонового электролита в исходные растворы цистеина и AgNO_3 приводило к тому, что при их сливании происходило формирование объемистого осадка цистеината серебра, который далее уже не растворялся ни при перемешивании, ни при умеренном нагревании. Вероятнее всего, под действием фонового электролита происходит коагуляция образующихся коллоидных частиц цистеината серебра. Введение KNO_3 в ЦСР спустя 40 мин после его приготовления (т.е. после исчезновения опалесценции) не приводит к разрушению гомогенной системы, что свидетельствует о происходящем с течением времени изменении состава и структуры продуктов взаимодействия цистеина и Ag^+ . Важно отметить, что введение титранта не нарушает гомогенности раствора, осаждения цистеината серебра не происходит.

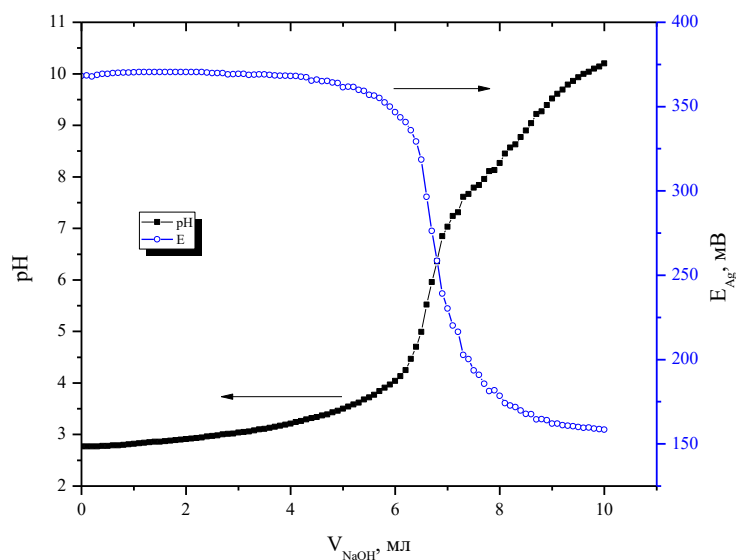


Рис. 3. Усредненные экспериментальные зависимости pH от V_{NaOH} и E_{Ag^+} от V_{NaOH} для титрования цистеин-серебряного раствора 0.0417 моль/л раствором NaOH.

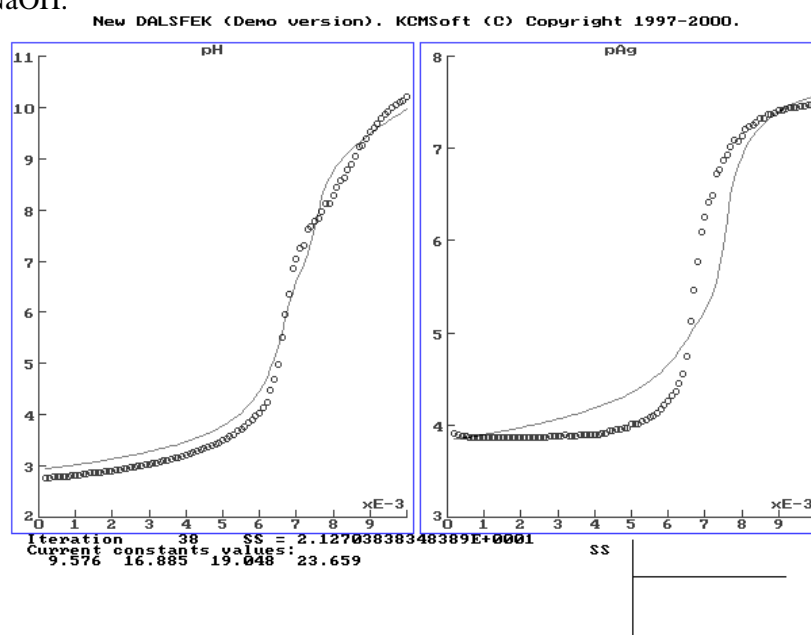


Рис. 4. Скриншот результатов расчета комплексообразования в системе серебро(I)-цистеин в программе New DALSFЕК. Точки – экспериментальные данные, линии – результат расчета.

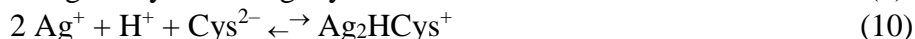
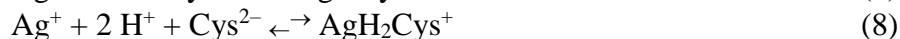
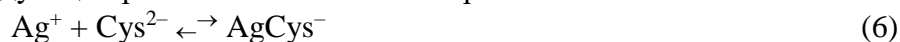
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис.3 приведены усредненные экспериментальные кривые титрования для системы цистеин–Ag(I). Для определения состава и устойчивости образующихся комплексов был проведен математический анализ результатов титрования с использованием специализированной программы расчета химических равновесий New DALSFЕК [10] с использованием двух откликов: pH и pAg. Скриншот представлен на рис. 4. При расчете были учтены кислотно-основные равновесия:



Использованы литературные значения констант протонирования аниона Cys^{2-} : $\lg\beta(\text{HCys}) = 10,37$, $\lg\beta(\text{H}_2\text{Cys}) = 18,60$, $\lg\beta(\text{H}_3\text{Cys}) = 20,58$ [11], и константы гидролиза $\lg\beta(\text{AgOH}) = 3.0$ [12]. Также было учтено соответствующее условиям эксперимента (25 °С, 0.1 моль/л фоновый раствор KNO_3) значение $\text{p}K_w = 13.78$ [13].

Константы образования комплексов были найдены в ходе расчета. Учитывая возможность координации атома серы аниона Cys^{2-} как с одним, так и с двумя ионами Ag^+ , и протонирования аминной и карбоксилатной групп Cys^{2-} , была рассмотрена возможность следующих равновесий комплексообразования:



Образование билигандных комплексов не учитывалось ввиду избытка в системе ионов Ag^+ (мольное соотношение $\text{Ag}:\text{Cys} = 1.27$).

Критерием адекватности набора учитываемых равновесий происходящим в растворе процессам была минимальная сумма квадратов отклонений (SS) при расчете теоретической кривой титрования. Расчет показал, что наиболее адекватной является модель, включающая равновесия (1)–(7), (9) и (10). Дипротонированные формы AgH_2Cys^+ и $\text{Ag}_2\text{H}_2\text{Cys}^+$ программа оценивает как незначимые и исключает из расчета.

Результат расчета показал, что в системе образуются комплексы состава: AgCys^- , Ag_2Cys , AgHCys и Ag_2HCys^+ . Определены их константы образования: $\lg\beta(\text{AgCys}) = 9.58 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{Ag}_2\text{Cys}) = 16.88 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{AgHCys}) = 19.04 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{Ag}_2\text{HCys}^+) = 23.66 \pm 0.09$. Исходя из

констант образования комплексов, были рассчитаны равновесные их концентрации в зависимости от pH. Результат представлен на рис.5.

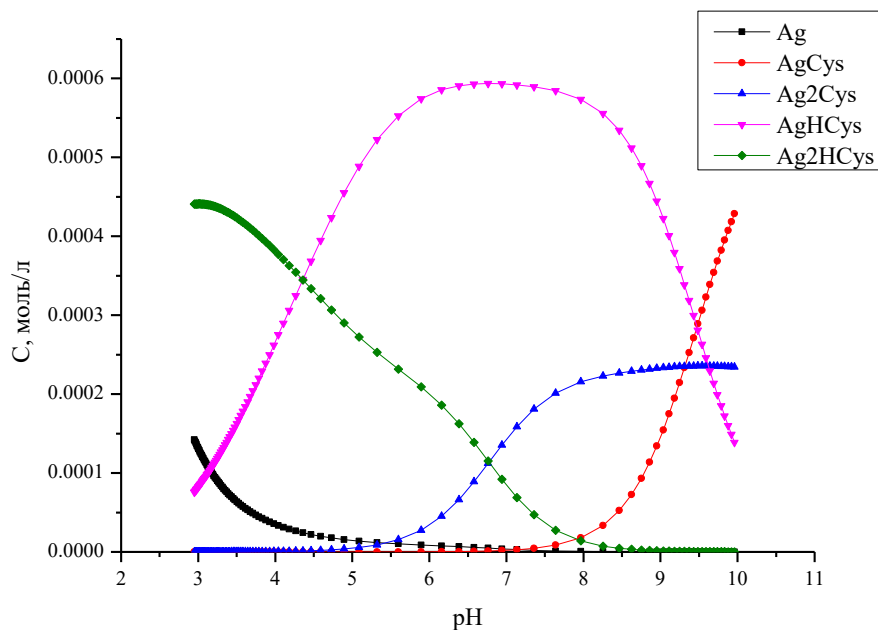
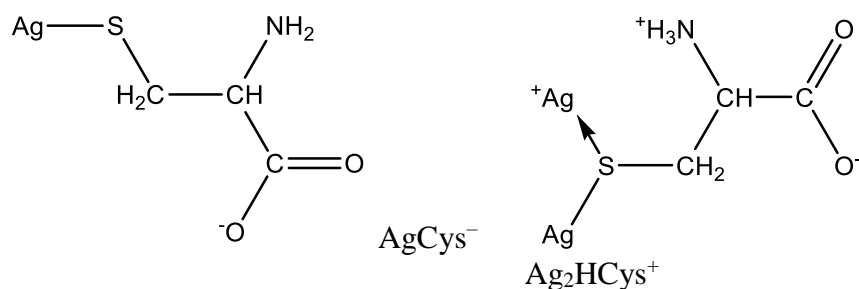
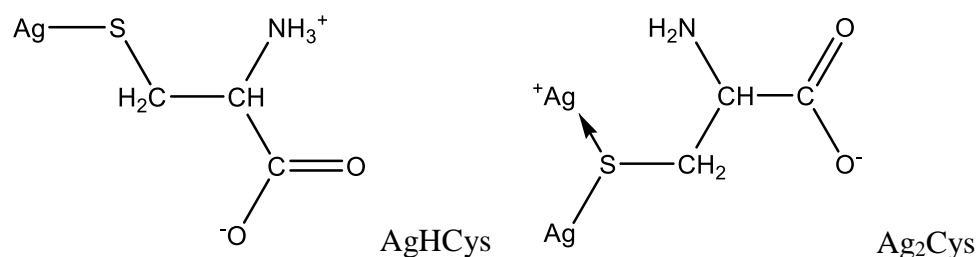


Рис. 5. Равновесные концентрации ионов серебра и их комплексов в цистеин-серебряном растворе в зависимости от pH.

Видно, что в слабокислом цистеин-серебряном растворе, образующем гель, сосуществуют протонированные (по аминогруппе) моно- и биядерные комплексы, полимеризация которых, очевидно, и приводит к желированию системы. Можно предполагать следующую структуру комплексов:





В целом результаты, полученные с использованием потенциометрического метода с двумя индикаторными электродами, совпадают с результатами ранее проведенного рН-метрического исследования [14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Clement J.L., Jarret P.S. // *Metal-based Drugs*. 1994. V. 1. № 5–6. P. 467.
2. Воронков М.Г., Коган А.С., Антоник Л.М., Лопырев В.А., Фадеева Т.В., Марченко В.И., Абзаева К.А. // *Хим.-фарм. журнал*. 2001. Т.35. №5. С. 19.
3. Воронков М.Г., Антоник Л.М., Коган А.С., Лопырев В.А., Фадеева Т.В., Марченко В.И., Абзаева К.А. // *Хим.-фарм. журнал*. 2002. Т.36. № 2. С. 27–29.
4. Казаченко А.С., Леглер Е.В., Перьянова О.В. // *Хим.-фарм. журнал*. – 2000. – Т.34. – № 5. – С.34–35.
5. Леглер Е.В., Казаченко А.С., Казбанов В.И. // *Хим.-фарм. журнал*. 2001. Т.35. № 9. С.35–36.
6. Бобиев Г.М., Суфиев Т.Д., Шахматов А.Н. // *Хим.-фарм. журнал*. – 2008. – Т.42. – № 11. – С. 10–11.
7. Комаров П.В., Михайлов И.В., Алексеев В.Г., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. // *Журнал структурной химии*. 2012. Т. 53. № 5. С. 1006-1023.
8. Овчинников М.М., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Михайлова Е.С., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. // *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия*. 2016. № 1. С. 140-151.
9. Пахомов П.М., Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Рощина О.А., Комаров П.В. // *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2011. Т. 53. № 9. С. 1574-1581.
10. <http://sinisha.chat.ru>.
11. Berthon G. // *Pure Appl. Chem*.1995.V.67.P.1117.
12. Назаренко В.А., Антонович В.П., Невская Е.М. *Гидролиз ионов металлов в разбавленных растворах*. М.: Атомиздат, 1979. 191 с.
13. Jameson R.F., Wilson M.F. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. 1972. P. 2607.
14. Алексеев В.Г., Семенов А.Н., Пахомов П.М. // *Журнал неорганической химии*. 2012. Т. 57. № 7. С. 1115–1118.

POTENTIOMETRIC STUDY OF COMPLEX FORMATION IN CYSTEINE-SILVER SOLUTION

M. V. Minina, V. G. Alekseev

Tver state University, Tver

The complexation of Ag^+ ions with L-cysteine anions (Cys^{2-}) at 25 °C against 0.1 mol/l KNO_3 background was studied by potentiometric method using two indicator electrodes: glass and silver. The formation of soluble complexes of the complexes $\lg\beta(\text{AgCys}) = 9.58 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{Ag}_2\text{Cys}) = 16.88 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{AgHCys}) = 19.04 \pm 0.08$, $\lg\beta(\text{Ag}_2\text{HCys}) = 23.66 \pm 0.09$ was found.

Keywords: *silver complexes, cysteine complexes, hydrogel*

Об авторах:

МИНИНА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры неорганической и аналитической химии, Тверской государственной университет (ТвГУ). e-mail: Minina.maria13@gmail.com

АЛЕКСЕЕВ ВЛАДИМИР ГЕОРГИЕВИЧ – доктор химических наук, доцент, профессор кафедры неорганической и аналитической химии, ТвГУ. email: Alekseev.VG@tversu.ru

Поступила в редакцию 25 сентября 2018 г.