

Строение биядерного тетранитрозильного комплекса железа с пиримидин-2-илом « μ_2 -S-типа» и влияние pH на его NO-донорную способность в водных растворах*

Н. А. Санина,* Г. В. Шилов, С. М. Алдошин, А. Ф. Шестаков, Л. А. Сырцова, Н. С. Ованесян, Е. С. Чудинова, Н. И. Шкондина, Н. С. Емельянова, А. И. Котельников

Институт проблем химической физики Российской академии наук,
Российская Федерация, 142432 Черноголовка Московской обл., просп. Акад. Семенова, 1.
E-mail: sanina@icp.ac.ru

Новый биядерный тетранитрозильный комплекс железа с пиримидин-2-илом « μ_2 -S-типа» $[\text{Fe}_2(\text{SC}_4\text{H}_3\text{N}_2)_2(\text{NO})_4]$ (**1**) синтезирован реакцией обмена тиосульфатных лигандов в анионе $[\text{Fe}(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_2]^{3-}$ на пиримидин-2-ильные. Кристаллографическая структура комплекса **1** исследована методом РСА на монокристалле. По данным метода РСА пиримидин-2-ил координируется с атомом железа в тиольной форме. Согласно квантово-химическим расчетам малая стабильность комплекса **1** обусловлена возможностью образования координационной связи атома железа с атомом пиримидинового цикла лиганда после отрыва NO-группы. Способность комплекса **1** донировать NO и кинетика его гидролиза в водных растворах изучены методом электрохимического анализа с помощью сенсорных электродов amINO-700, спектрофотометрическим методом в интервале pH = 6.0–7.76 и в реакции с гемоглобином. Комплекс **1** наиболее стабилен в нейтральной среде и более интенсивно выделяет NO в кислой и щелочной средах.

Ключевые слова: доноры NO, сера-нитрозильные комплексы железа, пиримидин-2-тиол, рентгеноструктурный анализ, мессбауэровская спектроскопия, нитрозильный гемоглобин.

Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что монооксид азота (NO) является важным агентом биорегуляции разнообразных физиологических процессов^{1,2}. Это стимулирует интерес к синтезу и изучению новых соединений, которые могут легко доставлять NO к биологическим мишеням при физиологических значениях pH (см. лит.³) и служить основой для нового поколения лекарств. К их числу относятся тиолатные нитрозильные комплексы железа $[\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{NO})_4]$, которые подобно S-нитрозотиолам⁴ и diazeniumдидалатам^{5,6} гидролизуются с образованием NO в протонных средах⁷ и составляют новый класс универсальных доноров NO для фармакологических применений^{8–10}. Ранее^{7,11} нами было установлено, что сера-нитрозильные комплексы железа в отсутствие активации разлагаются с выделением NO в протонных средах, содержащих гемоглобин (Hb), причем константы скорости реакций зависят от молекулярного строения комплексов. Хотя в большинстве случаев экзогенные NO-доноры используют при физиологических значениях pH, исследование зависимости этих констант скорости реакции от pH среды представляет значительный интерес как с точки зрения ста-

бильности NO-доноров во время приготовления и хранения, так и с точки зрения получения важной информации о механизмах реакций нитрозилирования *in vivo*. Кроме того, поведение *in vivo* сера-нитрозильных комплексов железа при пониженных значениях pH (например, во многих опухолях) требует детального изучения влияния pH среды на константу скорости реакции выделения NO. Такая информация является значимой не только для фармакологических применений нитрозильных комплексов железа в качестве NO-доноров, но и в общем плане химической биологии NO.¹²

В настоящей работе синтезирован новый тетранитрозильный биядерный комплекс железа с пиримидин-2-илом $[\text{Fe}_2(\text{SC}_4\text{H}_3\text{N}_2)_2(\text{NO})_4]$ (**1**). Лиганд, входящий в состав комплекса, является антиметаболитом, широко используемым для синтеза новых противоопухолевых препаратов^{13–16}.

В работе изучено строение синтезированного комплекса **1** методами РСА, мессбауэровской и ИК-спектроскопии. NO-Донорная активность комплекса **1** в водных растворах исследована с помощью сенсорного электрода amINO-700 при pH = 6.0–7.7, а также по его реакции с Hb. Для анализа электронной структуры и реакционной способности комплекса **1** проведены квантово-химические расчеты методом функционала плотности B3LYP и PBE.

* Посвящается академику И. И. Моисееву в связи с его 80-летием.

Экспериментальная часть

Для синтеза комплекса **1** использовали коммерческие реактивы $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, КОН и 2-меркаптопиримидин («Aldrich»). Комплекс $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\mu_2\text{-S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ получили по известному методу¹⁷. Все операции по приготовлению растворов, проведению реакции и выделению комплекса **1** осуществляли в атмосфере чистого азота. Абсолютный *n*-бутиловый спирт и дихлорметан очищали согласно описанным ранее методикам¹⁸. Растворитель ДМСО («х.ч.», «Химмед», Россия) дополнительно очищали перегонкой при 10 Торр, собирая фракцию с т. кип. 73—75 °С. Воду очищали последовательной перегонкой в дистилляторе Д-4 и аппарате из пирекса — пураторе «Vi/Duplex» (Германия).

Использовали гемоглобин бычий («MP Biomedicals», Германия), сефадезан G-25 («Pharmacia», Швейцария), дитионит натрия («Merck», Германия), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ («MP Biomedicals», Германия).

μ_2 -S-[Бис(пиримидин-2-тиolato)тетранитрозилдиджелезо] (1). К 20 мл водного раствора смеси 0.496 г (2 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 0.5740 г (1 ммоль) $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ добавили 20 мл нагретой до 70 °С водной смеси 0.3 г (7.5 ммоль) КОН с 0.6408 г (5 ммоль) 2-меркаптопиримидина. Реакционную массу продували током аргона 10 мин и добавили 40 мл горячего дихлорметана. Органическую фракцию отделили на делительной воронке и упарили до объема 10 мл, затем добавили 1—1.5 мл *n*-бутилового спирта и раствор упарили до полного удаления дихлорметана. При охлаждении раствора до 20 °С наблюдали выпадение мелкокристаллического порошка черного цвета с характерным блеском. Осадок отфильтровали на бумажном фильтре и высушили на воздухе (2—2.5 ч). Выход комплекса **1** — 0.27 г (51.0%).

Для элементного анализа содержания N, S и Fe методом электронно-зондового микроанализа применяли энергодисперсионный спектрометр «INCA Energy 450». Расчеты выполняли с использованием программы INCA версия 4.07 (разработка фирмы «Oxford Instruments Ltd.», Великобритания) с последующим

Таблица 1. Кристаллографические данные и характеристики эксперимента для комплекса **1**

Параметр	Значение
Брутто-формула	$\text{C}_8\text{H}_6\text{Fe}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$
Молекулярная масса	454.02
<i>T</i> /К	200(2)
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 1
<i>a</i> /Å	6.4170(10)
<i>b</i> /Å	7.6200(10)
<i>c</i> /Å	8.348(2)
α /град	75.550(10)
β /град	80.800(10)
γ /град	85.200(10)
<i>V</i> /Å ³	389.79(12)
<i>Z</i>	1
$\rho_{\text{calc}}/\text{г} \cdot \text{см}^{-3}$	1.934
$\mu/\text{мм}^{-1}$	2.162
θ /град	2.55—25.00
Общее число отражений	1607
Число независимых отражений	1214
R_{int}	0.0357
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	912
GOOF	1.008
$R(I > 2\sigma(I))$	$R_1 = 0.0356$, $wR_2 = 0.0732$
R (все отражения)	$R_1 = 0.0620$, $wR_2 = 0.0817$

пересчетом получаемых результатов с помощью пакета программ, разработанных в Институте экспериментальной минералогии РАН. Элементы С и Н определяли в Аналитическом центре Института проблем химической физики РАН по известным методикам¹⁹. Найдено (%): С, 2.00; Н, 1.17; Fe, 24.47; N, 23.83; S, 13.96. Вычислено (%): С, 2.12; Н, 1.34; Fe, 24.59; N, 24.68; S, 14.15.

Рентгеноструктурный эксперимент проводили с помощью дифрактометра «Bruker P-4» ($T = 200$ К, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, $\theta/2\theta$ -сканирование) на монокристалле черного цвета размером $0.12 \times 0.05 \times 0.02$ мм. Кристаллографические данные и основные параметры уточнения представлены в таблице 1. Структура расшифрована прямым методом. Позиции и температурные параметры неводородных атомов уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении полноматричным МНК. Позиции атомов водорода выявлены из разностных синтезов и уточнены в изотропном приближении. Все расчеты выполнены с использованием комплекса программ SHELXL-97.²⁰ Координаты атомов приведены в таблице 2, межатомные расстояния и углы — в таблице 3.

ИК-спектры регистрировали на фурье-спектрометре «Spectrum BX-II». Образцы готовили в виде таблеток с KBr (1 мг исследуемого вещества на 300 мг KBr). ИК-спектр комплекса **1**, $\nu_{\text{max}}/\text{см}^{-1}$: 3472 (с), 1797 (оч.с), 1746 (оч.с), 1551 (ср), 1425 (сл), 1376 (ср), 1191 (сл), 1151 (ср), 1070 (сл), 811 (сл), 774 (сл), 739 (сл), 629 (сл), 550 (сл); 480 (сл); ν_{NO} 1797, 1746.

Мессбауэровские ⁵⁷Fe-спектры поглощения снимали на установке WissEl, работающей в режиме постоянного ускорения. Источником служил ⁵⁷Co в матрице Rh. Измерения спектров при низких температурах проводили с помощью проточного гелиевого криостата CF-506 («Oxford Instruments») с регулируемой температурой. Мессбауэровские спектры обрабатывали МНК в предположении лоренцевой формы индивидуальных спектральных компонент.

Теоретическое исследование строения и распада комплекса **1** выполнено методом функционала в двух вариантах: метод B3LYP в базисе 6-31G* с использованием программы GAUSSIAN 98²¹ и метод PBE с псевдопотенциалом SBK и расширенным базисом с использованием программы PRIRODA. При сравнении энергий оптимизированных структур учитывали вклад энергии нулевых колебаний. При этом для вычисления полных энергий в методе B3LYP использовали базис 6-311++G**.

Техника работы в атмосфере азота описана в работах^{7,11}.

Количество образовавшегося NO оценивали спектрофотометрически по количеству образовавшегося HbNO согласно известной методике⁷.

Гомогенный раствор бычьего гемоглобина готовили из коммерческого препарата («MP Biomedicals») по описанному ранее методу¹⁴.

Таблица 2. Координаты атомов в комплексе **1**

Атом	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>U</i> _{ср}
Fe(1)	647(1)	11(1)	6476(1)	20(1)
S(1)	757(2)	−2382(1)	5301(1)	22(1)
N(1)	−1089(6)	−430(5)	8224(5)	25(1)
N(2)	3136(7)	359(5)	6593(4)	26(1)
O(1)	−2058(6)	−753(5)	9568(4)	42(1)
N(3)	−3093(7)	−3800(5)	6089(5)	29(1)
O(2)	4781(6)	545(5)	6940(5)	45(1)
C(1)	−1254(8)	−3818(6)	6605(5)	22(1)
N(5=4)	−588(7)	−4840(5)	7986(5)	32(1)
C(4)	−1992(10)	−5995(7)	8941(7)	36(1)
C(3)	−3939(9)	−6135(7)	8538(6)	30(1)
C(2)	−4428(10)	−5005(7)	7101(7)	34(1)

Таблица 3. Измеренные и рассчитанные межатомные расстояния (d) и углы (ω) в комплексе 1

Параметр	Эксперимент	Расчет		Параметр	Эксперимент	Расчет	
		B3LYP	BBE			B3LYP	BBE
Связь	$d/\text{Å}$			Угол	$\omega/\text{град}$		
Fe(1)—N(2)	1.663(4)	1.630	1.657	N(1)—Fe(1)—S(1)	107.2(1)	109.4	109.7
Fe(1)—N(1)	1.668(4)	1.630	1.657	S(1) ^{#1} —Fe(1)—S(1)	105.87(4)	109.6	106.9
Fe(1)—S(1) ^{#1}	2.257(1)	2.220	2.240	N(2)—Fe(1)—Fe(1) ^{#1}	121.9(1)	122.0	121.1
Fe(1)—S(1)	2.267(1)	2.220	2.240	N(1)—Fe(1)—Fe(1) ^{#1}	118.9(1)	122.0	121.7
Fe(1)—Fe(1) ^{#1}	2.727(1)	2.560	2.664	S(1) ^{#1} —Fe(1)—Fe(1) ^{#1}	53.10(4)	54.8	53.5
N(1)—O(1)	1.170(5)	1.169	1.172	S(1)—Fe(1)—Fe(1) ^{#1}	52.76(4)	54.8	53.4
N(2)—O(2)	1.166(5)	1.169	1.172	C(1)—S(1)—Fe(1) ^{#1}	111.6(2)	110.1	109.6
S(1)—C(1)	1.800(5)	1.806	1.828	C(1)—S(1)—Fe(1)	104.4(1)	110.1	109.2
N(3)—C(1)	1.317(6)	1.334	1.339	Fe(1) ^{#1} —S(1)—Fe(1)	74.13(4)	70.4	73.0
N(3)—C(2)	1.343(6)	1.338	1.343	O(1)—N(1)—Fe(1)	170.3(4)	168.0	169.2
C(1)—N(5)	1.331(6)	1.333	1.339	O(2)—N(2)—Fe(1)	169.5(4)	168.0	169.2
N(5)—C(4)	1.333(6)	1.338	1.343	C(1)—N(3)—C(2)	114.2(4)	115.8	115.3
C(4)—C(3)	1.364(8)	1.394	1.398	N(3)—C(1)—N(5)	128.6(4)	127.4	128.1
C(3)—C(2)	1.356(8)	1.394	1.398	N(3)—C(1)—S(1)	119.0(3)	116.2	115.8
Угол	$\omega/\text{град}$			N(5)—C(1)—S(1)	112.3(3)	116.2	116.0
N(2)—Fe(1)—N(1)	119.2(2)	116.0	117.0	C(1)—N(5)—C(4)	114.2(4)	115.8	115.3
N(2)—Fe(1)—S(1) ^{#1}	110.8(1)	109.5	109.1	N(5)—C(4)—C(3)	123.1(5)	122.3	122.4
N(1)—Fe(1)—S(1) ^{#1}	106.6(1)	106.2	106.8	C(2)—C(3)—C(4)	116.8(5)	116.3	116.6
N(2)—Fe(1)—S(1)	106.5(1)	106.1	106.8	N(3)—C(2)—C(3)	123.1(6)	122.4	122.3

^{#1} $-x, -y, -z + 1$.

Кинетика взаимодействия Hb с комплексом 1. В анаэробную опытную кювету объемом 4 мл с длиной оптического пути 1 см вводили 2.8 мл 0.05 M фосфатного буфера с pH 7.0, 0.1 мл раствора Hb до концентрации $2.26 \cdot 10^{-5}$ моль \cdot л⁻¹ и регистрировали спектр поглощения. К навеске нитрозильного комплекса 1 в сосуде, заполненном азотом, прибавляли анаэробный абсолютный ДМСО с таким расчетом, чтобы получить раствор комплекса 1 с концентрацией $6 \cdot 10^{-3}$ моль \cdot л⁻¹. Далее раствор перемешивали 3—5 мин до полного растворения комплекса 1 и вводили по 0.1 мл полученного раствора в опытную кювету с Hb и в кювету сравнения, содержащую 2.9 мл анаэробного буфера. Конечная концентрация нитрозильного комплекса 1 — $2 \cdot 10^{-4}$ моль \cdot л⁻¹, ДМСО — 3.3%. Затем регистрировали разностные спектры поглощения, первый через 0.5 мин от начала реакции, последующие через интервалы в 3 мин. Регистрацию спектров проводили до полного превращения Hb в HbNO, когда спектр переставал изменяться.

Эксперименты по исследованию скорости гидролиза соединения 1 в зависимости от pH (6.0—7.76) проводили в атмосфере азота. В откачанную опытную кювету объемом 4 мл с длиной оптического пути 1 см вводили 2.9 мл анаэробного 0.05 M фосфатного буфера (pH 6.0, 7.0 или 7.76). Кювету инкубировали 5—10 мин при 25 °C. В кювету с фосфатным буфером выбранного значения pH (6.0—7.76) вводили по 0.1 мл раствора комплекса 1 с концентрацией $6 \cdot 10^{-3}$ моль \cdot л⁻¹. Конечная концентрация комплекса 1 — $2 \cdot 10^{-4}$ моль \cdot л⁻¹, ДМСО — 3.3%. Далее регистрировали спектры поглощения в видимой области ($\lambda = 450$ —650 нм): первый через 0.5—1 мин от начала реакции, следующие через интервалы в 2 мин в течение первых 10 мин реакции, затем с интервалами в 5, 10, 20 и 30 мин. Регистрацию спектров проводили 4—5 ч.

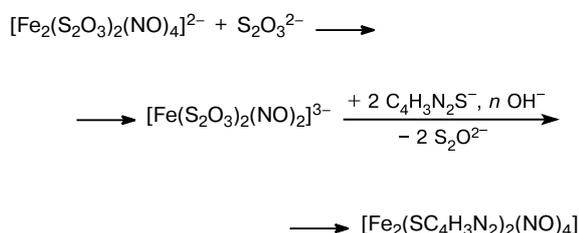
Для электрохимического определения концентрации NO, генерируемого комплексом 1 в исследуемых растворах, использовали сенсорный электрод «amiNO-700» системы «inNO Nitric Oxide Measuring System» («Innovative Instruments», Inc., Tampa, FL, USA). Концентрацию NO фиксировали в течение ~200 с (с шагом 0.2 с) в 1%-ном водном растворе ДМСО с комплексом 1 (0.1 мкмоль \cdot л⁻¹). Для калибровки электрохимического сен-

сора использовали стандартный водный раствор NaNO₂ (100 мкмоль \cdot л⁻¹), который добавляли в смесь водных растворов KI (18 мл, 0.12 моль \cdot л⁻¹) и H₂SO₄ (2 мл, 1 моль \cdot л⁻¹). Эксперименты проводили в анаэробных и аэробных растворах при 25 °C. Значения pH растворов измеряли с помощью мембранного pH-метра HI 8314 («HANNA Instruments», Germany). Буферные растворы готовили по описанной ранее методике²².

Обсуждение полученных результатов

Комплекс 1 синтезировали реакцией обмена²³ тиосульфатных лигандов на гетероциклические (схема 1).

Схема 1



Вследствие высокой координирующей способности 2-меркаптопиримидина существует несколько возможных способов координации атомов железа тиолом^{24–27}. При низких значениях pH 2-меркаптопиримидин координируется к атому железа через атом азота пиримидинового кольца, а при его увеличении преимущественно образуются комплексы, в которых лиганды связываются с атомом железа через меркаптогруппу²⁸. При теоретическом анализе ИК-спектров установлено, что C₄H₃N₂SH в твердом состоянии содержит обе таутомерные формы соединения, тионовую

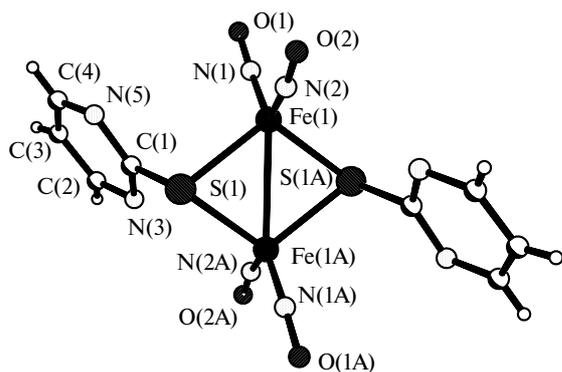


Рис. 1. Молекулярные структуры комплекса 1.

и тиольную²⁹, что способствует реализации различных мод координации лиганда.

Согласно данным PCA комплекс 1 (рис. 1) образован двумя структурными единицами $[\text{Fe}(\text{SC}_4\text{H}_3\text{N}_2)(\text{NO})_2]$, связанными между собой центром инверсии. Комплекс диамагнитен, так же как ранее полученный пиридиновый нитрозильный комплекс железа « μ_2 -S-типа» $[\text{Fe}_2(\mu_2\text{-SC}_5\text{H}_4\text{N})_2(\text{NO})_4]$ (2)³⁰. Геометрия комплекса 1 сходна с таковыми для нейтральных комплексов состава $[\text{Fe}_2(\mu_2\text{-SR})_2(\text{NO})_4]$ с R = Me, Et, *n*-C₅H₁₁, Bu¹; атомы железа, координированные двумя NO-группами, связаны друг с другом мостиковыми атомами серы^{31,32} и формируют centrosymmetric димер.

В комплексе 1 атомы железа имеют тетраэдрическую координацию и находятся на расстоянии 2.727(1) Å, атомы серы имеют пирамидальную конфигурацию. Сумма углов при атоме S(1) равна 290.1°. В комплексе 1 отсутствует дополнительная координация атомов железа атомами азота пиридиновых циклов (Fe(1)...N(3) 4.77 Å, Fe(1)...N(5) 3.71 Å, Fe(1A)...N(3) 3.46 Å и Fe(1A)...N(5) 4.54 Å). Торсионный угол Fe(1)—S(1)—C(1)—N(3) составляет 101°. Угол между плоскостями Fe(1)S(1)Fe(1A)S(1A) и плоскостью азазетероцикла C(1)N(5)...N(3) равен 110.1°. При таком расположении пиридиновых циклов внутримолекулярный N...N-контакт пиридиновых циклов и нитрозильных групп (N(3)...N(2A) и N(3A)...N(2)) составляет 2.995 Å.

В комплексе 1 длины связей Fe—S (2.267(1) и 2.257(1) Å) близки к таковым в других комплексах « μ_2 -S-типа»: для нейтрального комплекса 2 и анионных тиосульфатных комплексов $[\text{Me}_4\text{N}]_2\text{Fe}_2(\mu\text{-S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4$ (3), $[\text{Bu}^n_4\text{N}]_2\text{Fe}_2(\mu\text{-S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4$ (4), $[\text{Ph}_4\text{P}]_2\text{Fe}_2(\mu\text{-S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4$ (5) они равны^{33–35} 2.280(1), 2.259(2), 2.251(4) и 2.248(3) Å соответственно. Длина связи C—S в комплексе 1 составляет 1.800(5) Å, что также совпадает с аналогичным значением для исследованного ранее³⁶ нейтрального комплекса 2 (1.810(1) Å) и свидетельствует о том, что пиридин-2-ил координирован железом в тиольной форме.

В пиридиновом цикле связи N(5)—C(1) и N(5)—C(4) (1.331(6) и 1.333(6) Å) симметричны, тогда как связи с участием атома N(3), имеющего сокращенный контакт с атомом азота нитрозильной группы

N(2A), слегка различаются (N(3)—C(1) 1.317(6) Å и N(3)—C(2) 1.343(6) Å). Рентгеноструктурные исследования анионных^{33–35} и нейтральных комплексов^{34,37,38} свидетельствуют о существенном разбросе длин связей в нитрозильных группах. Анализ структурных фрагментов Fe—N—O в комплексе 1 показал, что координация обеих NO-групп одинакова в пределах экспериментальных ошибок. Расстояния Fe(1)—N(1) и Fe(1)—N(2) составляют соответственно 1.668(4) и 1.663(4) Å, N(1)—O(1) и N(2)—O(2) — 1.170(5) и 1.166(5) Å, углы Fe—N—O равны 170.3(4) и 169.5(4)°. Ввиду отмеченной выше асимметрии пиридинового цикла неясно, почему короткие внутримолекулярные контакты N...N не отражаются на координации NO-лигандов. Наблюдаемая неравноценность длин связей C—C в пиридиновом цикле (1.356(8) и 1.364(8) Å) не выходит за пределы статистической ошибки σ.

Расчет геометрической структуры комплекса 1 в изолированном состоянии, выполненный методом функционала плотности, дает структуру симметрии C_{2h}.²⁹ При этом имеется достаточно хорошее описание экспериментальных длин связей и валентных углов (см. табл. 3), несколько лучшее для функционала PBE, чем для функционала B3LYP. Пиридиновые кольца располагаются симметрично относительно атомов Fe при внутримолекулярных расстояниях Fe...N 3.58 Å. Торсионный угол Fe(1)—S(1)—C(1)—N(3) составляет 129.8° и отличается от экспериментального (110.1°). В результате внутримолекулярные контакты между атомами азота пиридиновых и нитрозильных групп увеличиваются до 3.16 Å. Изменение энергии при вращении пиридиновых циклов вокруг связей C—S составляет незначительную величину (<1 ккал·моль⁻¹), поэтому положение плоскостей этих циклов будет весьма чувствительным к эффектам упаковки. В то же время из анализа распределения длин связей N—C пиридинового цикла в симметричной рассчитанной структуре следует, что теоретические длины связей C—N одинаковы в пределах 0.005 Å, что вполне соответствует близости экспериментальных расстояний N(5)—C(1) и N(5)—C(4). При сокращении длины связи C(1)—N(3) вследствие внутримолекулярных контактов N...N одновременно происходит некоторое вращение Fe(NO)₂-фрагментов вокруг связей Fe—Fe, что, по-видимому, и является причиной одинаковых геометрических параметров обеих NO-групп.

Координационное окружение атомов Fe(1) и Fe(1A) в комплексе 1 не отличается от координационного окружения атомов железа в комплексе 2. Мессбауэровский ⁵⁷Fe-спектр поликристаллов 1 имеет вид одиночного дублета, что подтверждает структурную эквивалентность атомов железа при комнатной температуре. В комплексе 1 наблюдается небольшое уменьшение значения изомерного сдвига δ_{Fe} ($\Delta E_{\text{Q}} = 1.264(1)$ мм·с⁻¹, $\delta_{\text{Fe}} = 0.169(2)$ мм·с⁻¹) по сравнению с таковым для комплекса 2 ($\Delta E_{\text{Q}} = 1.262(1)$ мм·с⁻¹, $\delta_{\text{Fe}} = 0.177(2)$ мм·с⁻¹) при практически постоянной величине квадрупольного расщепления ΔE_{Q} . Это свидетельствует о возрастании 4s-электронной плотности

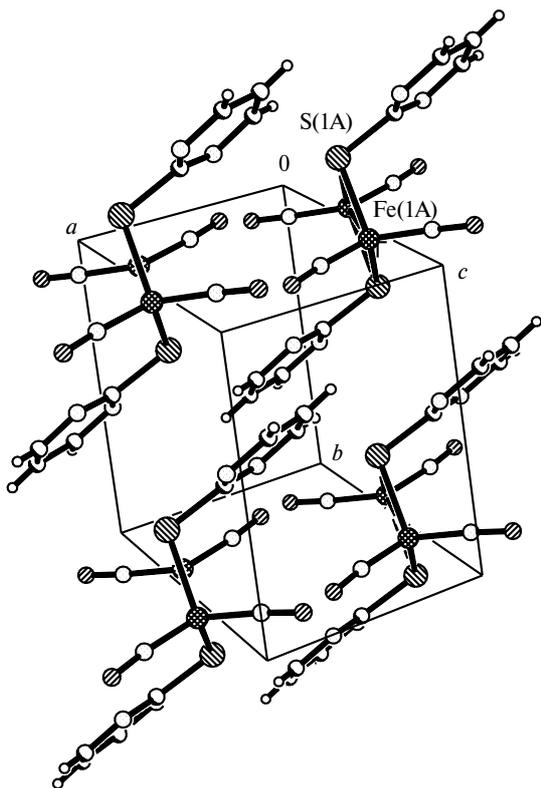


Рис. 2. Проекция кристаллической структуры 1.

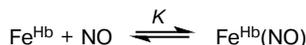
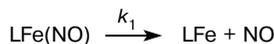
на атоме железа в комплексе 1 и согласуется с уменьшением длины связи Fe—S (2.262(1) Å) по сравнению с таковой в комплексе 2 (2.280(1) Å). Можно отметить корреляцию между положениями полос поглощения (ПП) колебаний NO-групп в ИК-спектрах (1748, 1797 см⁻¹ для комплекса 1 и 1734, 1792 см⁻¹ для комплекса 2) с величинами изомерного сдвига: уменьшение изомерного сдвига сопровождается увеличением частот валентных колебаний NO-групп.

На элементарную ячейку в комплексе 1 приходится одна биядерная структурная единица. Кристаллическая структура образуется размножением этой структурной единицы трансляциями вдоль осей элементарной ячейки. Проекция кристаллической структуры 1 показана на рисунке 2. В кристалле 1 биядерные комплексы связаны между собой ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. В структуре наблюдаются сокращенные контакты между NO-лигандами в стопках вдоль направления оси *a* (N(1)...O(2) 2.984 Å) и между атомами углерода пиримидиновых лигандов соседних стопок, расположенных в направлении диагонали (0 -1 1) (C(3)...C(3) 3.384 Å).

При хранении на свету в отсутствие влаги комплекс 1 менее устойчив, чем комплекс 2. При хранении комплекса 1 в условиях повышенной влажности наблюдается его заметное разложение, сопровождающееся изменением окраски и кристалличности. Комплекс хорошо растворяется в CH₂Cl₂, CHCl₃ и CCl₄, хуже — в ТГФ и ДМСО, плохо растворяется в спиртах и ацетонитриле, а в ацетоне и диметиловом эфире мгновенно разлагается.

Для исследования кинетики образования NO, генерируемого комплексом 1 в водных растворах, использовали несколько подходов. Как известно^{39,40}, Hb реагирует с первой молекулой NO с константой скорости $1.02 \cdot 10^8$ л·моль⁻¹·с⁻¹, близкой к диффузионной, и обладает очень высокой константой связывания NO — $3 \cdot 10^{10}$ л·моль⁻¹. Согласно данным литературы с такой же скоростью (или быстрее) присоединяются последующие молекулы NO к остальным гемовым комплексам Hb. Поэтому в присутствии донора NO молекулы NO, появляющиеся в растворе, практически необратимо будут связываться с Hb до тех пор, пока не исчезнут свободные центры для координации NO. Для упрощения анализа будем считать, что образование любого из гемовых комплексов NO в системе происходит независимым образом и константы равновесия при этом одинаковы для связывания каждой из четырех молекул NO. Этому случаю отвечает схема 2.

Схема 2



Здесь Fe^{Hb} — один из четырех гемовых центров Hb, его концентрация в любой момент времени *t* удовлетворяет условию

$$x(t) = K[a - x(t)]\{b[1 - \exp(-k_1 t)] - x(t)\},$$

где $a = 4[\text{Hb}]_0$ и $b = [\text{LFe(NO)}]_0$. Кинетическую зависимость $x(t)$ легко выразить в аналитическом виде, но ее также удобно аппроксимировать эффективной кинетической кривой первого порядка⁷

$$x(t) \approx \tilde{b}[1 - \exp(-\tilde{k}_1 t)].$$

Подгоночные константы \tilde{b} и \tilde{k}_1 выбирают на основе условия наилучшего описания экспериментальных данных. Однако при этом значение \tilde{b} может отличаться от величины $[\text{LFe(NO)}]_0$. Вместе с тем начальный линейный участок зависимости $x(t)$ с учетом большого значения константы равновесия *K* определяется только произведением

$$bk_1 x(t) \sim Kabk_1 t / (1 + Ka) \sim bk_1 t.$$

Поэтому должно выполняться соотношение $\tilde{b}\tilde{k}_1 \approx bk_1$.

Кинетика изменения разностных спектров поглощения во времени при взаимодействии комплекса 1 с Hb при нейтральном pH представлена на рисунке 3. Наблюдается падение поглощения при 565 нм и его увеличение в области 450—540 нм и при 575 нм, что свидетельствует об образовании HbNO. Из анализа этих спектров поглощения получены данные по кинетике образования HbNO в присутствии комплекса 1

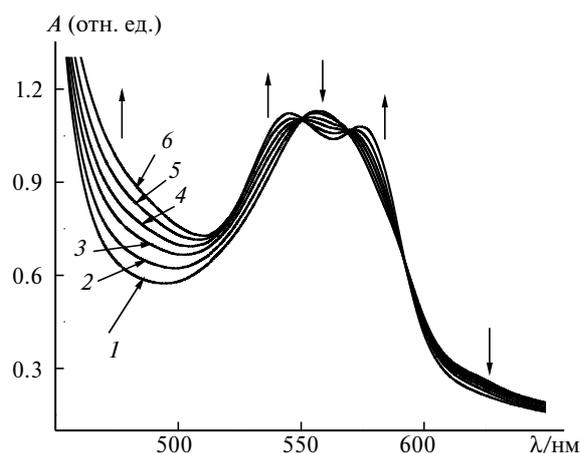


Рис. 3. Кинетика изменения разностных спектров поглощения при взаимодействии комплекса **1** ($2 \cdot 10^{-4}$ моль \cdot л $^{-1}$) с Hb ($2.26 \cdot 10^{-5}$ моль \cdot л $^{-1}$). Спектры зарегистрированы через 0.8 (1), 6 (2), 17 (3), 29 (4), 46 (5) и 85 мин (6) после начала реакции.

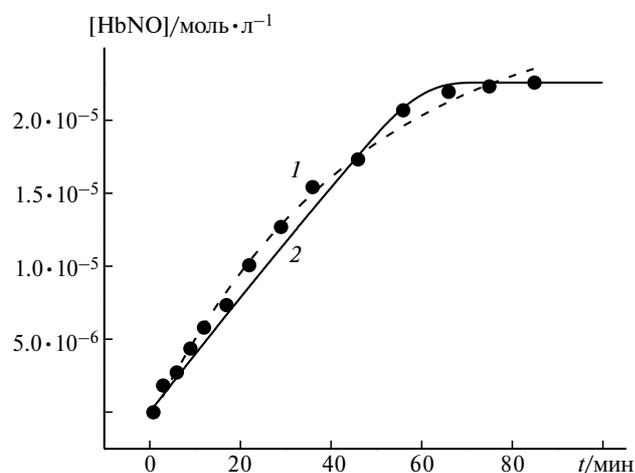


Рис. 4. Кинетика образования HbNO при взаимодействии комплекса **1** ($2 \cdot 10^{-4}$ моль \cdot л $^{-1}$) с Hb ($2.26 \cdot 10^{-5}$ моль \cdot л $^{-1}$) по результатам спектральных исследований (см. рис. 3). Точки — эксперимент, теоретические кривые построены на основании кинетики псевдопервого порядка (1) и в рамках полной схемы 2 (2).

(рис. 4). Как и для ранее изученных соединений^{7,11}, они хорошо описываются в рамках формализма реакций псевдопервого порядка, который дает для константы скорости выделения NO в раствор величину $3.7 \cdot 10^{-4}$ с $^{-1}$. Близкое значение ($3.5 \cdot 10^{-4}$ с $^{-1}$) получается и при обработке всей кинетической кривой в рамках полной схемы 2.

Зависимость скорости гидролиза комплекса **1** от pH среды изучена также путем регистрации изменения спектров поглощения раствора **1** в водных буферных растворах в интервале pH 6.0–7.76 (рис. 5). Измеренные значения оптической плотности A на длине волны 450 нм обрабатывали согласно кинетике реакции первого порядка, аппроксимируя их уравнением

$$A = A_{\infty} + (A_0 - A_{\infty}) \exp(-k_2 t).$$

Полученные величины k_2 приведены в таблице 4. Зависимость k_2 от pH носит явно выраженный экстремальный характер. Наиболее медленное изменение

спектров происходит в нейтральной среде, и гидролиз сильно ускоряется при повышении или понижении pH. Как видно из таблицы 4, константы скорости выделения NO k_2 при pH 7 и константа k_1 ($3.7 \cdot 10^{-4}$ с $^{-1}$), определенная также по данным реакции с Hb (см. рис. 3), заметно различаются.

Для анализа и интерпретации этих данных рассмотрим сначала результаты прямых анаэробных измерений концентрации NO при гидролизе комплекса **1**

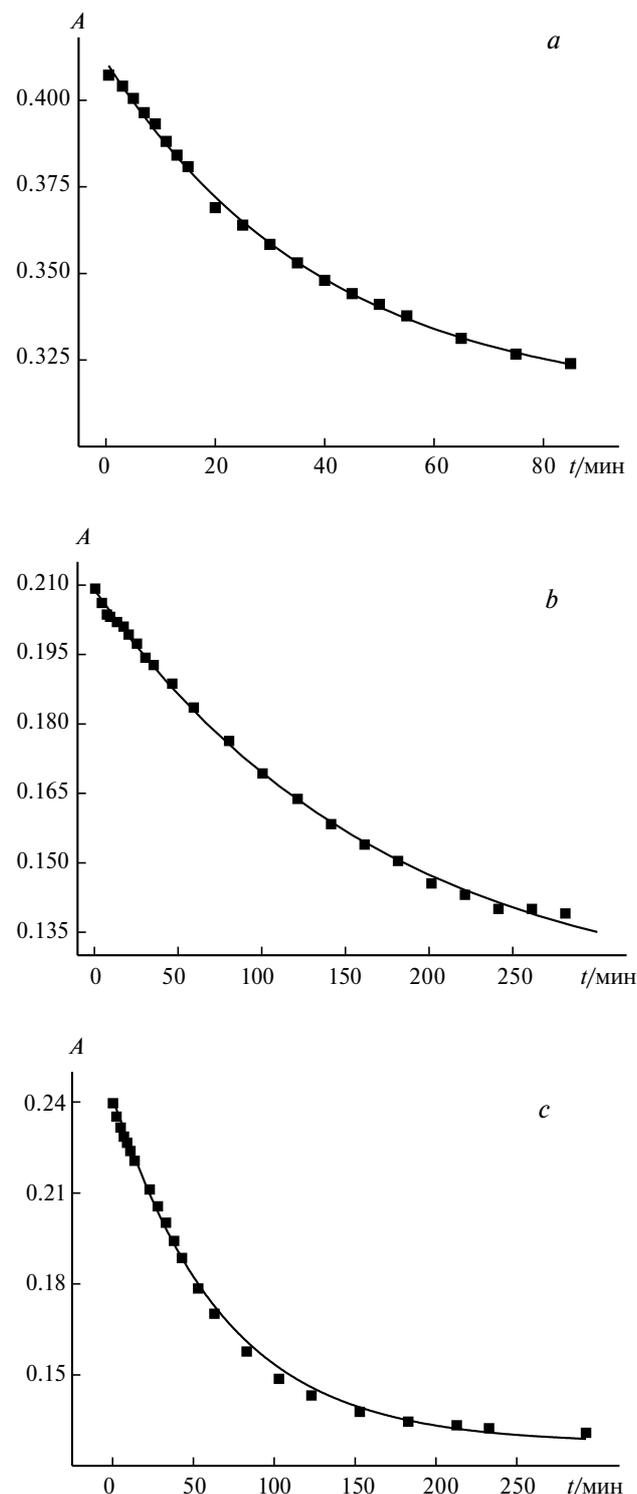


Рис. 5. Кинетические кривые гидролиза комплекса **1** при pH 6.0 (a), 7.0 (b) и 7.76 (c); указаны A для $\lambda = 450$ нм.

Таблица 4. Кинетические параметры (k/c^{-1}), полученные спектрофотометрическим (I) и электрохимическим (II) методами при исследовании комплекса **1** ($2 \cdot 10^{-4}$ моль \cdot л $^{-1}$) при pH 6.0–7.76 и 25 °С

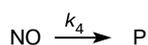
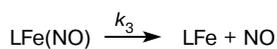
pH	I, k_2	II		
		c^a	k_3^b	k_4
6.0	$(4.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$	0.853	0.0146 (0.0147)	$4.29 \cdot 10^{-4}$
7.0	$(9.7 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$	0.0983	0.00796 (0.00897)	$\sim 1 \cdot 10^{-7}$
7.43	—	0.249	0.0213 (0.0209)	$8.16 \cdot 10^{-4}$
7.76	$(2.5 \pm 0.15) \cdot 10^{-4}$	—	(0.0439)	—

^a Число молей [NO] на 1 моль комплекса. ^b В скобках — результат расчета по схеме 3.

электрохимическим методом. Кинетические изменения количества NO, выделившегося в раствор при различных pH в тех же условиях, но в отсутствие Hb, представлены на рисунке 6. Эти кинетические зависимости имеют качественно иной вид из-за наличия максимума, появление которого можно связать с дальнейшим превращением NO. Для их описания была использована простейшая двухстадийная схема 3, которая дает функциональную зависимость концентрации NO от времени следующего вида:

$$[\text{NO}] = ck_3[\exp(-k_4t) - \exp(-k_3t)]/(k_3 - k_4).$$

Схема 3



L = $[\text{Fe}(\mu_2\text{-SC}_4\text{H}_3\text{N}_2)_2(\text{NO})_3]$, P — продукты

Величины c , k_3 и k_4 , найденные по экспериментальным данным методом наименьших квадратов, приведены в таблице 4. Следует отметить, что точность определения константы скорости k_4 в нейтральной среде невысока из-за отсутствия максимума на кинетической кривой до 500 с. Физический смысл константы c — предельная концентрация NO, которая реализовалась бы в отсутствие его дальнейшей трансформации. Отметим, что предельное количество молекул NO, приходящееся на один железонитрозильный комплекс, меньше минимального стехиометрического, равного единице. Какие причины могут обуславливать этот результат?

Рассмотрим природу возможных реакций, приводящих к исчезновению NO в системе. Основываясь на наблюдениях возникновения закиси азота в растворах динитрозильных комплексов железа^{41,42}, можно полагать, что конечным продуктом трансформации NO является N₂O. Образование закиси азота указывает на процесс образования связи N—N. Две молекулы NO не дают прочного связывания между собой и для

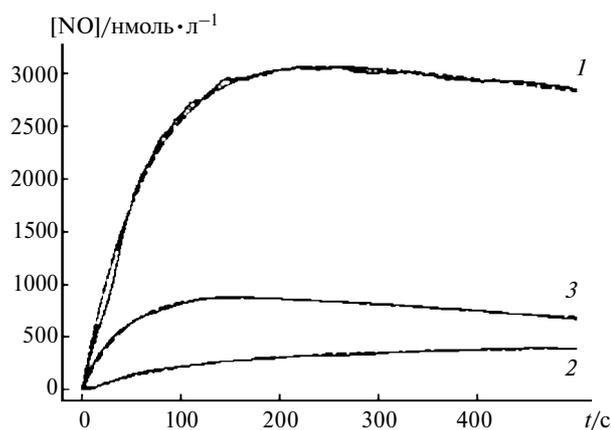


Рис. 6. Зависимость концентрации NO от времени при распаде комплекса **1** ($4 \cdot 10^{-6}$ моль \cdot л $^{-1}$) в анаэробных условиях при температуре 25 °С для различных значений pH водных растворов: pH = 6.0 (1), 7.0 (2) и 7.43 (3). Штриховые линии — результаты аппроксимации кинетических кривых.

его осуществления необходимо иметь молекулу NO в восстановленной форме. Как известно, взаимодействие NO и NO⁻ происходит с высокой скоростью⁴³ и приводит к образованию гипонитритного анионрадикала ONNO⁻, обладающего сильными окислительными свойствами⁴⁴. При его дальнейших превращениях образуется закись азота. Два нитроксила HNO (протонированная форма NO⁻) димеризуются с образованием непрочной молекулы HONNOH, которая разлагается на N₂O и H₂O. Однако протонирование NO⁻ является реакцией, запрещенной по спину, поэтому наиболее вероятной элементарной стадией, приводящей к закиси азота, следует считать взаимодействие NO и NO⁻.

Для образования NO⁻ из NO необходим восстановитель. Стандартный редокс-потенциал NO составляет⁴⁵ $-0.8(\pm 0.2)$ В. Мы полагаем, что в качестве такого восстановителя выступает комплекс **1** после диссоциации связи Fe—NO и координации молекулы растворителя (воды) по свободному координационному месту. Усиление его восстановительных свойств по сравнению с исходным комплексом — следствие увеличения электронной плотности на атоме Fe из-за координации донорной молекулы воды. Косвенным подтверждением такой точки зрения является возрастание в несколько раз количества выделяющегося NO в аэробных условиях. Данные по количеству выделяющегося NO в водном растворе комплекса **1** в аэробных и анаэробных условиях в одной и той же среде приведены на рисунке 7. Как видно из рисунка, на начальных стадиях процесса количество NO, выделившегося в аэробных условиях, больше. Это можно объяснить более быстрым переносом электрона на молекулу кислорода от восстановленного комплекса. Как известно, O₂⁻ также обладает восстановительными свойствами и стандартный редокс-потенциал O₂/O₂⁻ составляет близкую величину -0.61 В. В результате появления этого конкурирующего редокс-процесса уменьшается доля восстановленных молекул NO, которые исчезают в последующих реакци-

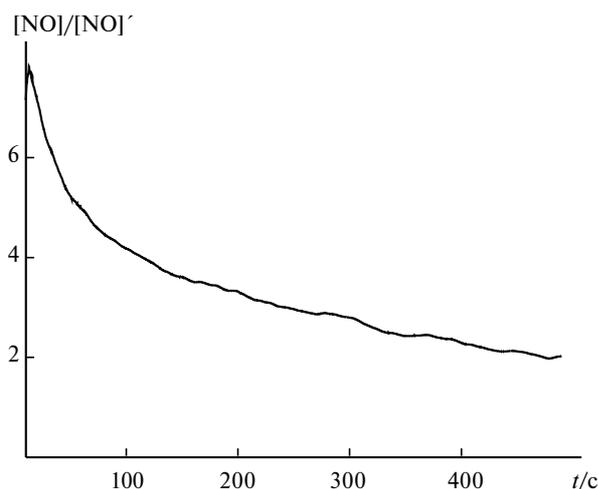


Рис. 7. Зависимость отношения концентрации NO в аэробных и анаэробных условиях ($[NO]$ и $[NO]'$ соответственно) от времени в водном растворе при распаде комплекса **1** ($4 \cdot 10^{-6}$ моль \cdot л $^{-1}$) при pH 6.0 и температуре 25 °С.

ях, и таким образом возрастает наблюдаемая концентрация NO.

Маршрутом, альтернативным внешнесферному переносу электрона на NO, является прямое взаимодействие NO из раствора с отрицательно заряженным NO-лигандом (табл. 5) нитрозильного комплекса железа, в результате которого образуется гипонитритный лиганд в координационной сфере. В этом процессе фактически тоже происходит перенос электрона на молекулу NO, но без выхода ее из координационной сферы. Именно такой маршрут предполагается в качестве

элементарной стадии восстановления NO до закиси азота и воды с участием биядерного комплекса железа в активном центре флавопротеина А-типа из *Moorella thermoacetica*⁴⁶. Вполне очевидно, что при реализации указанного механизма в случае достаточно быстрых реакций образования гипонитритного лиганда его описание в рамках схемы 3 приведет к уменьшению c — предельного количества молекул NO. Кроме того, в рамках этой простой кинетической схемы не учитывается, что исчезновение NO вследствие образования гипонитритного анион-радикала $ONNO^-$ фактически является реакцией второго порядка по $[NO]$. Поэтому ее вероятность усиливается по мере разложения комплекса, что при аппроксимации кинетики расходования NO эффективным законом первого порядка может быть описано лишь за счет снижения эффективного предельного количества молекул NO, образующихся при разложении одного комплекса. Ясно также, что протолитические равновесия могут приводить к заряженным формам нитрозильных комплексов железа, обладающим измененными физико-химическими свойствами, что меняет соотношение двух маршрутов трансформации NO. Поэтому неудивительно, что параметр c (см. схему 3) зависит от pH. Причины, по которым эта зависимость, как и зависимости k_1 и k_2 от pH, также экстремального характера, представляются неясными, и для их выяснения необходимы дополнительные исследования. Тем не менее в предположении ключевого участия протона или гидроксил-иона в процессе диссоциации связи Fe—NO можно формально описать влияние pH, вводя парциальные константы скорости второго порядка для распада

Таблица 5. Электронные характеристики^a комплексов $[Fe_2(\mu-SC_4H_3N_n)_2(NO)_2]$

Комплекс	E_{rel} /ккал \cdot моль $^{-1}$	Fe		NO		S		$\langle S^2 \rangle$	$\langle S^2 \rangle^b$
		I	II	I	II	I	II		
Расчет методом B3LYP/6-31G*									
1	0 ^c	0.61	-2.41	-0.21	0.85	-0.15	0.00	2.60	10.72
6a	10.1	0.87	-3.20	-0.26	1.20, 1.16	-0.30	-0.03	4.56	15.05
		0.77	3.26	-0.36	-1.37				
6b	13.6	0.85	3.21	-0.25	-1.19, 1.18	-0.29	0.06	3.93	12.54
			1.52	-0.40	-1.42				
7	26.1	0.85	-3.20	-0.26	1.20, 1.19	-0.29	-0.04	4.66	15.39
		0.87	3.28	-0.40	-1.40				
		0.65	1.33	-0.33	-1.26				
		0.85	-3.22	-0.26	1.17, 1.20	-0.36	-0.03	4.57	15.08
		0.78	3.27	-0.36	-1.37				
Расчет методом PBE/SBK									
1		0.50	—	-0.21	—	-0.03	—	—	—
6a	7.4	0.54	-1.16	-0.24	0.32, 0.34	-0.12	-0.03	—	—
		0.69	2.09	-0.40	-0.49				
6b	0	0.63	1.19	-0.30	-0.36, -0.36	-0.13	0.05	—	—
		0.68	0.46	-0.49	-0.1				
7		0.51	-1.09	-0.25	0.30, 0.31	-0.13	-0.04	—	—
		0.76	2.06	-0.41	-0.52				

^a I — заряд, II — спиновая плотность. ^b Среднее значение квадрата спина после аннигиляции компоненты волновой функции, имеющей спин 1 и 3/2 для синглета и дублета соответственно. ^c Характеристики синглетного состояния с нарушенной симметрией.

комплекса и трансформации NO под действием $[H^+]$ или $[OH^-]$:

$$k_3 = k_{3H}[H^+] + k_{3OH}[OH^-],$$

$$k_{3H} = 2.72 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}, k_{3OH} = 2.54 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}.$$

Аналогичным образом можно представить и константу k_4 :

$$k_4 = k_{4H}[H^+] + k_{4OH}[OH^-],$$

$$k_{4H} = 1.36 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}, k_{4OH} = 7.58 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}.$$

Такое формальное представление позволяет с хорошей точностью описать измеренные зависимости скорости генерации NO от pH (см. величины в скобках в табл. 4). Расчет показывает, что минимальное значение k_3 достигается в нейтральной среде, а k_4 — при pH = 6.63 и составляет 0.0064 с⁻¹.

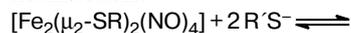
Для нейтральных сред можно сопоставить константу скорости появления NO в растворе k_3 , измеренную электрохимическим способом, и константу скорости диссоциации нитрозильного комплекса железа в системе с Hb (см. табл. 4). Видно, что они различаются на порядок. Причина этого несоответствия может заключаться в том, что, как показано нами ранее¹¹, не только молекулы NO, но и сами нитрозильные комплексы железа способны связываться с Hb. В результате может измениться их NO-донорная способность. Однако для объяснения столь большой величины эффекта необходимо принять, что одна белковая глобула Hb способна связать ~10 молекул комплекса **1**. Для выявления точной причины указанного несоответствия необходимы дальнейшие исследования. Во всяком случае, полученные данные свидетельствуют о том, что в присутствии Hb меняется химизм и механизм разложения изучаемого нитрозильного комплекса железа.

Исследование спектральных изменений при гидролизе в отсутствие Hb (см. рис. 5) показывает, что их скорость также экстремальным образом зависит от pH (см. табл. 4). При этом экстремальным образом меняется и величина экстинкции исходного раствора комплекса **1** при длине волны 450 нм, что непосредственно указывает на изменения его состояния как в кислых, так и в щелочных средах. Однако спектральные изменения в отсутствие Hb также происходят гораздо медленнее (константа скорости $k_2 = (9.7 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$ с⁻¹), чем накопление NO в растворе при pH = 7 (константа скорости $k_3 = 7.96 \cdot 10^{-3}$ с⁻¹). Более того, согласно полученным данным для нейтральных сред накопление нитрозилированного Hb происходит более чем в 3 раза быстрее, чем спектральные изменения на длине волны 450 нм.

Для выяснения причин указанных различий спектр поглощения в области 450–653 нм в ходе распада комплекса при pH = 7.0 разложим на линейно независимые компоненты. Оказалось, что с хорошей точностью весь спектр в произвольный момент времени описывается линейной комбинацией только двух компонент. С учетом близости значений k_2 и k_4 и полученных данных по разложению спектров на компоненты

можно предложить следующее объяснение этого несоответствия. Мы полагаем, что спектр комплекса **1** в области 450–650 нм практически не меняется при диссоциации связи Fe—NO, а все изменения происходят только при его последующих реакциях с молекулами NO в растворе. Поскольку, по нашим представлениям, при этом происходит изменение зарядового состояния комплекса, то вполне естественно ожидать и больших изменений в его спектре поглощения.

В отличие от ранее исследованных нитрозильных комплексов железа «μ-N—C—S-типа»,⁷ разложение комплекса **1** происходит с меньшей на порядок скоростью. Таким образом, исследуемый комплекс «μ₂-S-типа», как и комплекс **2**,¹¹ генерирует NO в раствор более пролонгированно. По имеющимся представлениям в родственных комплексах «μ₂-S-типа» — «эфирах красной соли Русина» $[Fe_2(\mu_2-SR)_2(NO)_4]$ (R = Alk) — в результате атаки нуклеофильных частиц рвется связь Fe—S и в растворе формируются моноядерные парамагнитные частицы⁴⁷. Например, в присутствии избытка тиолат-анионов образуются моноядерные комплексы:



Вслед за разрывом $[2Fe-2S]$ -цикла идет быстрое замещение обоих RS^- -лигандов на ацидолиганды с образованием монозамещенных интермедиатов $[Fe(SR)X(NO)_2]^-$, которые затем превращаются в дизамещенные анионы $[Fe(X)_2(NO)_2]^-$ (X = Br⁻, I⁻, SCN⁻, N₃⁻, NCO⁻, NO₂⁻)^{48,49}. Однако в отсутствие тиолат-анионов в щелочных средах «эфир красной соли Русина» вполне устойчивы, по-видимому, из-за меньшей нуклеофильности OH⁻ по сравнению с RS⁻. В кислых и нейтральных водных растворах комплексы $[Fe_2(\mu_2-SAlk)_2(NO)_4]$ также устойчивы и не генерируют NO. Известно⁵⁰, что для генерации NO в растворах этих соединений требуется наличие сильного восстановителя или фототоактивация.

С помощью квантово-химического моделирования с использованием методов функционала плотности мы изучили энергетику реакций диссоциации связи Fe—NO и замещения NO на аквалиганд в комплексе **1**. Для комплексов с тремя NO-группами рассматривали дублетное состояние системы, так как дополнительные расчеты показали, что квартетное состояние является вышележащим. Дублетное состояние возникает в результате антипараллельной ориентации спина 1 Fe(NO)-узла и спина 1/2 Fe(NO)₂-узла (см. табл. 5). В результате оптимизации биядерного комплекса **1** при удалении NO-лиганда получены структуры **6a, b** (рис. 8). Их особенностью является образование дополнительных координационных связей у атома Fe с одним NO-лигандом с атомами азота пиримидиновых циклов. В результате координационное число возрастает до 4 (для **6a**) или 5 (для **6b**) и координационный полиэдр становится искаженным тетраэдром или тригональной бипирамидой соответственно. При увеличении координационного числа от 4 до 5 выигрывается 7.8 ккал·моль⁻¹. Таким образом, можно

оценить, что эффекты внутримолекулярной стабилизации промежуточного трехкоординационного состояния комплекса Fe после диссоциации связи Fe—NO приводят в общей сложности к выигрышу энергии ~15 ккал·моль⁻¹. Эти эффекты, естественно, снижают энергетические затраты на удаление нитрозильного лиганда, что качественно объясняет невысокую устойчивость комплекса **1**.

Однако при расчете энергии связи N—O встречаются определенные трудности. При теоретическом исследовании распада моноядерного динитрозильного комплекса железа методом V3LYP (см. лит.⁵¹) получена энергия диссоциации 29.2 ккал·моль⁻¹ (при этом в продукте — мононитрозильном комплексе железа — реализуется трехкоординационное состояние). На основании указанного значения с учетом эффектов внутримолекулярной стабилизации в комплексе **1** можно было ожидать снижения энергии связи N—O до 14 ккал·моль⁻¹. Из сравнения локальных спинов, а также среднего значения квадрата спина для исходного комплекса **1** и денитрозилированных продуктов **6a** и **6b** (см. табл. 5) следует, что найденное решение с нарушенной симметрией для комплекса **1** все же не обладает необходимой спиновой структурой, хотя и является внутренне стабильным. Легко показать, что для однодетерминантной функции, содержащей n_a неспаренных электронов со спином α и n_b неспаренных электронов со спином β , среднее значение квадрата спина равно

$$\langle S^2 \rangle = (n_a + n_b)/2 + (n_a - n_b)^2/4.$$

Для исходного комплекса $n_a = n_b = 5$, а после удаления одной NO-группы $n_b = 4$. Таким образом, следует ожидать величин $\langle S^2 \rangle = 5$ и 4.75 для **1** и **6a,b** соответственно. Первая из них плохо согласуется с данными расчета (2.60), в то время как вторая вполне удовлетворительно согласуется с величинами 4.56 и 4.67. Для структур **6a,b** найдены также решения, отвечающие низкоспиновому состоянию атома Fe с одним NO-лигандом. В этом случае энергия системы повышается на 11 ккал·моль⁻¹, а величина $\langle S^2 \rangle$ снижается до 3.93, что вполне согласуется с простой оценкой 3.75 при уменьшении числа неспаренных электронов на одном атоме Fe (это дает $n_a = 4$, $n_b = 3$). Данный анализ показывает, почему расчетное значение энергии реакции распада комплекса (выигрыш энергии 10 ккал·моль⁻¹) заметно отличается от приведенной выше оценки — проигрыш 14 ккал·моль⁻¹.

При замещении NO на молекулу воды образуется комплекс **7** с внутримолекулярной водородной связью (см. рис. 8). Оба атома Fe имеют координационное число 4. Энергия связи H₂O составляет незначительную величину — 3 ккал·моль⁻¹, поскольку при диссоциации связи Fe—O образуются две новые координационные связи Fe—N. Расчет энергии связи молекулы воды методом PBE также дает величину, близкую к 0.

Таким образом, на основании проведенного расчета можно ожидать, что прямой процесс замещения нитрозильного лиганда на аквалиганд в комплексе **1**

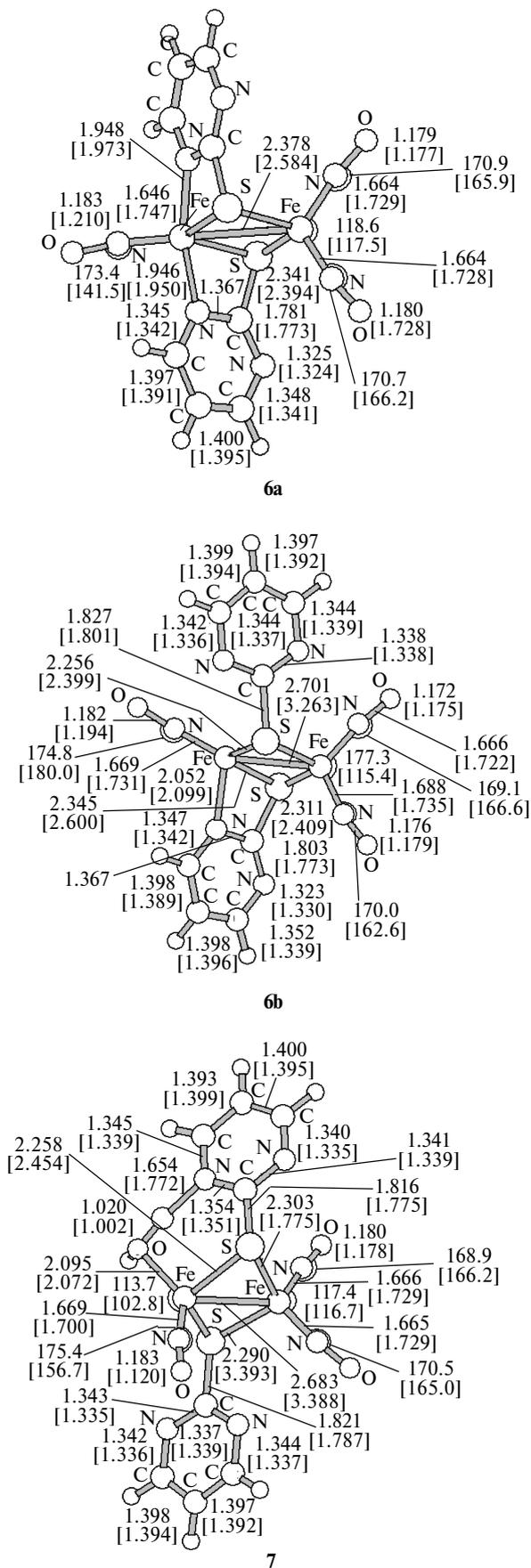


Рис. 8. Структуры биядерных промежуточных комплексов **6a,b** и **7** при диссоциации связи Fe—NO, рассчитанные методом V3LYP и PBE (в квадратных скобках); указаны углы в градусах и длины связи в Å.

будет маловероятным. Это качественно согласуется с наибольшей устойчивостью комплекса. Увеличение координационного числа у атома Fe до 5 создает предпосылки для изучения ассоциативного механизма замещения NO на молекулу воды. Однако найдено, что при взаимодействии комплекса **1** и H₂O образуется лишь внешнесферный комплекс с выигрышем энергии 5.4 ккал·моль⁻¹, в котором одновременно реализуются слабые водородные связи с атомом азота пиримидинового цикла и мостиковым атомом серы. Вместе с тем установлено, что гидроксил-ион способен координироваться по атому Fe. Из-за больших сольватационных эффектов изменение энергии в этом процессе подлежит специальному изучению. Тем не менее можно ожидать снижения энергии связывания NO-лиганда с пятикоординированным атомом Fe в комплексе с гидроксил-ионом. В то же время зарегистрированный эффект образования водородной связи между мостиковым атомом S и молекулой воды свидетельствует, что этот атом способен протонироваться. В таком случае можно ожидать электрофильного содействия для нуклеофильной атаки по атому Fe, приводящей в конечном итоге к диссоциации на два моноядерных комплекса. Приведенные факты указывают на возможную роль влияния pH на скорость разложения комплекса **1**.

Более интенсивная генерация NO в кислой среде по сравнению с щелочной (см. рис. 6) свидетельствует о большей эффективности электрофильной атаки — атаки протона — по сравнению с нуклеофильной атакой гидроксил-иона. Гидролиз комплекса **1** при pH ≤ 7, по-видимому, протекает подобно гидролизу дианиона «красной соли Русина» [Fe₂(μ₂-S)₂(NO)₄]²⁻ (**8**). В последнем мостиковые атомы серы имеют больший отрицательный заряд: -0.43 (см. лит.⁵⁰) или -0.70 (расчет⁵² методом B3LYP/6-31G*). Поэтому следует ожидать более быстрого разложения соединения **8** в кислой среде. Однако в нейтральной и кислой среде «красная соль Русина» выделяет меньше NO в расчете на 1 моль комплекса⁷, чем комплекс **1**. Причиной этого является образование устойчивых полиядерных кластерных анионов [Fe₄(μ₃-S)₃(NO)₇]⁻, [Fe₅(μ₃-S)₄(NO)₈]⁻ или [Fe₇(μ₃-S)₆(NO)₁₀]⁻, которые, в свою очередь, формируются в результате агрегации образовавшихся первоначально при гидролизе протонированных интермедиатов [Fe₂(μ₂-S)(μ₂-SH)(NO)₄]⁻ и [Fe₂(μ₂-SH)₂(NO)₄]⁻.^{53–55} В щелочной среде «красная соль» стабильна и генерации NO не происходит (в отличие от исследуемого комплекса **1**), что логично связать с ее устойчивостью к нуклеофильной атаке из-за большого отрицательного заряда.

Проведенное теоретическое исследование показывает, что наблюдаемый эффект pH можно объяснить диссоциацией комплекса на два моноядерных в кислой среде под действием электрофильной атаки протона на атом S и ассоциативным механизмом замещения NO на гидроксил-ион в щелочной среде. Более подробное рассмотрение вопроса с анализом других вариантов выходит за рамки настоящей работы.

Рассчитанные ИК-спектры биядерных комплексов с тремя NO-группами обладают интересной особен-

ностью: частота валентного колебания одиночного NO-лиганда лишь немного (на 10–15 см⁻¹) отличается от частоты антисимметричного валентного колебания пары NO-лигандов на другом центре, но соответствующая полоса имеет в 3 раза большую интенсивность. Как известно, пики колебаний N—O являются очень интенсивными в спектрах динитрозильных комплексов железа, и в ряде случаев^{39,51} в области дублета колебаний N—O появляется небольшой спутанный пик. Ввиду отмеченной особенности он может быть вызван весьма небольшими количествами примеси продуктов разложения с отщеплением NO. Так как эта примесь парамагнитна, то ее присутствие может исказить ход магнитной восприимчивости образца при низких температурах.

Таким образом, при изучении химических свойств и реакционной способности соединений исследуемого класса, а также при прогнозировании NO-донорной способности и выборе функционального серосодержащего лиганда важно исследовать их связь с зарядовым состоянием мостиковых атомов серы и атомов {Fe—NO}-фрагмента.

Авторы выражают благодарность А. И. Казакову и А. В. Чудинову за помощь в работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума Российской академии наук (программа № 15 «Фундаментальные науки — медицине»), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32381) и Отделения химии и наук о материалах Российской академии наук (программа № 1 «Теоретическое и экспериментальное изучение природы химической связи и механизмов важнейших химических реакций и процессов»).

Список литературы

1. J. A. McCleverty, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 403; P. C. Ford, L. E. Laverman, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 391.
2. N. M. Crawford, *J. Experim. Botany*, 2006, **57**, 3.
3. K. M. Davies, D. A. Wink, J. E. Saavedra, L. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5473.
4. R. Butler, I. L. Megson, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1155.
5. A. S. Dutton, J. M. Fukuto, K. N. Houk, *Inorg. Chem.*, 2004, **43**, 1039.
6. A. S. Dutton, Ch. P. Suhrada, K. M. Miranda, D. A. Wink, J. M. Fukuto, K. N. Houk, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 2448.
7. N. A. Sanina, L. A. Syrtsova, N. I. Shkondina, T. N. Rudneva, E. S. Malkova, T. A. Bazanov, A. I. Kotel'nikov, S. M. Aldoshin, *Nitric Oxide: Biol. Chem.*, 2007, **16**, 181.
8. О. С. Жукова, Н. А. Санина, Л. В. Фетисова, Г. К. Герасимова, *Рос. биотерапевт. журн.*, 2006, **5**, 14.
9. A. A. Timoshin, A. F. Vanin, Ts. R. Orlova, N. A. Sanina, E. K. Ruuge, S. M. Aldoshin, E. I. Chazov, *Nitric Oxide: Biol. Chem.*, 2007, **16**, 286.
10. Л. М. Борисова, И. Ю. Кубасова, М. П. Киселева, З. С. Смирнова, Н. А. Санина, С. М. Алдошин, Т. Н. Руднева, *Рос. биотерапевт. журн.*, 2007, **6**, 42.
11. Н. А. Санина, Л. А. Сырцова, Н. И. Шкондина, Е. С. Малкова, А. И. Котельников, С. М. Алдошин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2007, 732 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2007, **56**, 761].
12. D. A. Wink, J. B. Mitchell, *Free Radical Biol. Med.*, 1998, **25**, 434.

13. J. A. Montgomery, *Medicinal Research Revs*, 1982, **2**, 271.
14. A. Amici, M. Emanuelli, G. Magni, N. Raffaelli, S. Ruggieri, *FEBS Lett.*, 1997, **419**, 263.
15. S. Raic-Malic, D. Svedruzic, T. Gazivoda, A. Marunovic, A. Hergold-Brundic, A. Nagl, J. Balzarini, E. De Clercq, M. Mintas, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 4806.
16. *Химиотерапия опухолевых заболеваний*, под ред. Н. Н. Блохина, Медицина, Москва, 1984.
17. Н. А. Санина, С. М. Алдошин, Т. Н. Руднева, Н. И. Головина, Г. В. Шилов, Ю. М. Шульга, В. М. Мартыненко, Н. С. Ованесян, *Коорд. химия*, 2005, **31**, 323 [*Coord. Chem. (Engl. Transl.)*, 2005, **31**].
18. A. Weissberger, E. Proskauer, J. A. Riddick, E. E. Toops, *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*, Wiley, New York, 1955.
19. В. А. Климова, *Основные микрометоды анализа органических соединений*, Химия, Москва, 1975, 21.
20. G. M. Sheldrick, *SHELX-97, Release 97-2. Program of Crystal Structure Refinement*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.
21. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *GAUSSIAN-98, Revision A.7*, Gaussian, Inc., Pittsburgh (PA), 1998.
22. *Краткий справочник химика*, под ред. В. И. Перельмана, Москва, Химия, 1963, 467.
23. N. A. Sanina, T. N. Rudneva, S. M. Aldoshin, G. V. Shilov, D. V. Korchagin, Yu. M. Shul'ga, V. M. Martynenko, N. S. Ovanesyan, *Inorg. Chim. Acta*, 2006, **359**, 570.
24. S. G. Rosenfield, P. K. Mascharak, S. K. Arora, *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **129**, 39.
25. M. E. Lizarraga, R. Navarro, E. P. Urriolabeitia, *J. Organometal. Chem.* 1997, **542**, 51.
26. J. Jolley, W. I. Cross, R. G. Pritchard, C. A. McAuliffe, K. B. Nolan, *Inorg. Chim. Acta*, 2001, **315**, 36.
27. I. A. Lathan, G. J. Leigh, Ch. J. Pickett, G. Huttner, I. Jibrill, J. Zubieta, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1986, 1181.
28. K. A. Mitchell, C. M. Jensen, *Inorg. Chim. Acta*, 1997, **265**, 103.
29. А. Ф. Шестаков, Ю. Н. Шульга, Н. С. Емельянова, Н. А. Санина, С. М. Алдошин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2006, 2053 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2006, **55**, 2133].
30. О. А. Ракова, Н. А. Санина, Г. В. Шилов, Ю. М. Шульга, В. М. Мартыненко, Н. С. Ованесян, С. М. Алдошин, *Коорд. химия*, 2002, **28**, 364 [*Coord. Chem. (Engl. Transl.)*, 2002, **28**].
31. C. Glidewell, M. E. Haman, M. B. Hursthouse, I. L. Johnson, M. Motevalli, *J. Chem. Res.*, 1988, **212**, 1676.
32. J. T. Thomas, J. H. Robetson, E. G. Cox, *Acta Crystallogr.*, 1958, **11**, 599.
33. Н. А. Санина, О. А. Ракова, С. М. Алдошин, И. И. Чуев, Л. О. Атовмян, Н. С. Ованесян, *Коорд. химия*, 2001, **27**, 198 [*Coord. Chem. (Engl. Transl.)*, 2001, **27**].
34. О. А. Ракова, Н. А. Санина, Г. В. Шилов, В. В. Стрелец, А. В. Куликов, С. М. Алдошин, *Коорд. химия*, 2001, **27**, 698 [*Coord. Chem. (Engl. Transl.)*, 2001, **27**].
35. C. Glidewell, R. J. Lambert, M. B. Hursthouse, M. Motevalli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1989, 2061.
36. O. Jimenez-Sandoval, R. Cea-Olivares, S. Hernandez-Ortega, *Polyhedron*, 1997, **16**, 4129.
37. C. Glidewell, M. E. Harman, M. B. Hursthouse, I. L. Johnson, M. J. Motevalli, *Chem. Research (S)*, 1988, **212**, 1676.
38. T. C. W. Mak, L. Book, C. Chien, M. K. Gallagher, L. C. Song, D. Seyferth, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **73**, 159.
39. R. Cassoly, Q. H. Gibson, *J. Mol. Biol.*, 1975, **91**, 301.
40. E. Antonini, M. Brunori, *Hemoglobin and Myoglobin in the Reactions with Ligands*, in *North-Holland Research Monographs. Fronties of Biology*, Eds A. Neuberger, E. L. Tatum, North-Holland Publishing Company, Amsterdam—London, 1971, 21, 276.
41. А. Ф. Ванин, *Биохимия*, 1998, **63**, 924 [*Biochem. (Moscow) (Engl. Transl.)*, 1998, **63**].
42. K. A. Persall, F. T. Boner, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 1978.
43. S. V. Lymar, V. Shafirovich, G. A. Poskrebyshev, *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 5212.
44. G. A. Poskrebyshev, V. Shafirovich, S. V. Lymar, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 891.
45. M. D. Bartberger, W. Liu, E. Ford, K. M. Miranda, C. Switzer, J. M. Fukuto, P. J. Farmer, D. A. Wink, K. N. Houk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, 10958.
46. L. M. Blomberg, M. R. A. Blomberg, P. E. M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2007, **12**, 79.
47. K. Szacilowski, A. Chmura, Z. Stasicka, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 2408.
48. P. G. Wang, M. Xian, X. Tang, X. Wu, Z. Wen, T. Cai, A. J. Janczuk, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1091.
49. S. Costanzo, S. Menage, R. Parello, R. P. Bonomo, M. Fontecave, *Inorg. Chim. Acta*, 2001, **318**, 45.
50. M. Jaworska, Z. Stasicka, *New J. Chem.*, 2005, **29**, 604.
51. А. Ф. Шестаков, Ю. Н. Шульга, Н. С. Емельянова, Н. А. Санина, С. М. Алдошин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2007, 1244 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2007, **56**, 1289].
52. А. Ф. Шестаков, С. М. Алдошин, Н. А. Санина, Ю. М. Шульга, *Mendeleev Commun.*, 2004, No. 1, 9.
53. M. Lewin, K. Fisher, I. Dance, *Chem. Commun.*, 2000, 947.
54. P. F. Ford, J. Bourassa, K. Miranda, B. Lee, I. Lorkovic, S. Boggs, S. Kudo, L. Laverman, *Coord. Chem. Rev.*, 1998, **171**, 185.
55. M. Lewin, K. Fisher, I. Dance, *Chem. Commun.*, 2000, 947.

Поступила в редакцию 23 июня 2006;
после доработки — 29 декабря 2008