СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПЛЕКСОВ ТРИПТОФАНА И ФЕНИЛАЛАНИНА С МАГНИЕМ (II) И ЦИНКОМ (II)

Пешков С.А., кандидат химических наук,
Сальникова Е.В., доктор биологических наук, доцент,
Сизенцов А.Н., кандидат биологических наук, доцент,
Раздобреев Д.А., кандидат химических наук,
Оренбургский государственный университет

Аннотация: *одной из основных задач современной науки является поиск и синтез соединений с заданными полезными свойствами. Пристального внимания заслуживает исследование смешаннолигандных металлокомплексов, содержащих ионы металлов и различные лиганды, в качестве которых выступают биологически активные молекулы. В работе проведен синтез комплексов фенилаланина и триптофана с магнием (II) и цинком (II), изучены некоторые физические свойства полученных веществ. Получены ИК- и УФ-спектры синтезируемых веществ. В ИК-спектрах комплексов наблюдается смещение и пропадание некоторых характеристических частот. В УФ-спектрах наблюдается исчезновение флуоресценции, характерное для отдельных аминокислот. Выдвинуто предположение об участии в этом эффекте металла. Исследованы физические свойства синтезируемых веществ, в частности, проанализированы температуры плавления и растворимость комплексов в воде. Наблюдается уменьшение температур плавления по сравнению с исходными веществами, а также падение растворимости. Таким образом, полученные результаты указывают на успешность синтеза металлокомплексов Mg (II) и Zn (II) с фенилаланином и триптофаном. Практическая значимость синтезируемых веществ заключается в использовании металлокомплексов в медицине, сельском хозяйстве и других отраслях науки и техники, как биодобавок, лекарственных средств или для физических исследований.*

Ключевые слова: *квантово-химическое моделирование, спектральный анализ, смешаннолигандные металлокомплексы, биологически активные молекулы*

SPECTRAL CHARACTERISTICS OF TRYPTOPHAN AND PHENYLALANINE COMPLEXES WITH MAGNESIUM (II) AND ZINC (II)

Peshkov S.A., Candidate of Chemical Sciences (Ph.D.),
Salnikova E.V., Doctor of Biological Sciences (Advanced Doctor), Associate Professor,
Sizetsov A.N., Candidate of Biological Sciences (Ph.D.), Associate Professor,
Razdobreev D.A., Candidate of Chemical Sciences (Ph.D.),
Orenburg State University

Abstract: *one of the main tasks of modern science is the search and synthesis of compounds with desired useful properties. Close attention should be paid to the study of mixed-ligand metal complexes containing metal ions and various ligands, which are biologically active molecules. In this work, the synthesis of complexes of phenylalanine and tryptophan with magnesium (II) and zinc (II) was carried out, some physical properties of the obtained substances were studied. The IR and UV spectra of the synthesized substances were obtained. In the IR spectra of the complexes, a shift and disappearance of some characteristic frequencies are observed. The disappearance of fluorescence, which is characteristic of individual amino acids, is observed in the UV spectra. An assumption has been put forward about the participation of metal in this effect. The physical properties of the synthesized substances have been studied, in particular, the melting points and the solubility of the complexes in water have been analyzed. There is a decrease in melting points compared to the starting materials, as well as a drop in solubility. Thus, the obtained results indicate the success of the synthesis of Mg(II) and Zn(II) metal complexes with phenylalanine and tryptophan. The practical significance of the synthesized substances lies in the use of metal complexes in medicine, agriculture and other branches of science and technology, as bioadditives, medicines or for physical research.*

Keywords: *quantum chemical modeling; spectral analysis; mixed ligand metal complexes; biologically active molecules*

Введение

Поиск и синтез соединений с заданными полезными свойствами является ключевой задачей современной науки. Перспективным направлением считается синтез комплексных соединений с биологически активными молекулами, содержащих ионы металлов, которые способны изменять активность этих веществ. В зависимости от иона металла и типа лигандов возможно получать соединения с совершенно различными свойствами. Таким способом, при получении комплексов с металлами, можно модифицировать используемые в медицине и сельском хозяйстве лекарственные препараты и получать новые, более эффективные.

В фармацевтике и медицине такие исследования особенно интересны, так как ионы металлов участвуют в многочисленных биохимических реакциях, а их хелаты являются практически нетоксичными, хорошо растворимыми в водных растворах, стабильными в широком диапазоне значений pH [1]. Одними из главных преимуществ таких соединений являются их высокая биодоступность

и активность. Существует класс соединений, которые являются наиболее перспективными – это смешаннолигандные комплексные соединения. Доступность в организме смешаннолигандных металлокомплексов, по сравнению с обычными монолигандными металлокомплексами, должна увеличиваться в связи с наличием в структуре двух и более различных лигандов.

Интересно рассмотреть использование в качестве лигандов аминокислот [2-5], так как такие металлокомплексы находят широкое применение в различных отраслях науки – в ферментативном катализе, разработке новых методов получения экологически чистых катализаторов, синтезе новых лекарственных препаратов и биологически активных веществ [6-9]. Широкий спектр работ связан с применением такого рода комплексов в качестве флуоресцентных зондов и меток при исследовании активности ферментов, а также биологических мембран [10]. В качестве фотосенсибилизаторов в процессе генерации синглетного кислорода в ходе облучения светом [11]. Применение металлокомплексов аминокислот в области изучения физико-химических процессов, протекающих в биологических системах, связано с тем, что они выступают в качестве моделей реакций белков с металлами [12-15].

Таким образом, целесообразно изучить способы получения смешаннолигандных металлокомплексов аминокислот и исследовать их возможные свойства. Цель работы – синтез комплексных соединений аминокислот триптофана и фенилаланина с ионами цинка и магния, установление их строения и спектральных характеристик.

Материалы и методы

Для получения металлокомплексов были взяты следующие соединения: гидроксид бария, сульфаты цинка и магния, триптофан и фенилаланин. Все соединения были в твердом виде, а соли металлов предварительно высушены в муфельной печи.

Все используемые в работе вещества, перед приготовлением растворов, измельчались в ступке до однородного состояния. Растворение солей и основания происходило без нагревания, а растворы аминокислот нагревали до 45-50 ºС. После, свежеприготовленные растворы аминокислот смешивали по отдельности с гидроксидом бария и давали отстояться полученному раствору несколько часов. Для получения комплексов аминокислот с металлами, растворы солей аминокислот бария смешивали друг с другом и постепенно вносили сернокислую соль металла при небольшом нагревании, контролируя молярное соотношение реагентов. В результате образовывался осадок сульфата бария, который отделяли с помощью фильтрования и центрифугирования. Полученные растворы комплексов с металлами выпаривали и доводили сухое вещество до постоянной массы в сушильном шкафу. Схема реакций изображена на рис. 1.

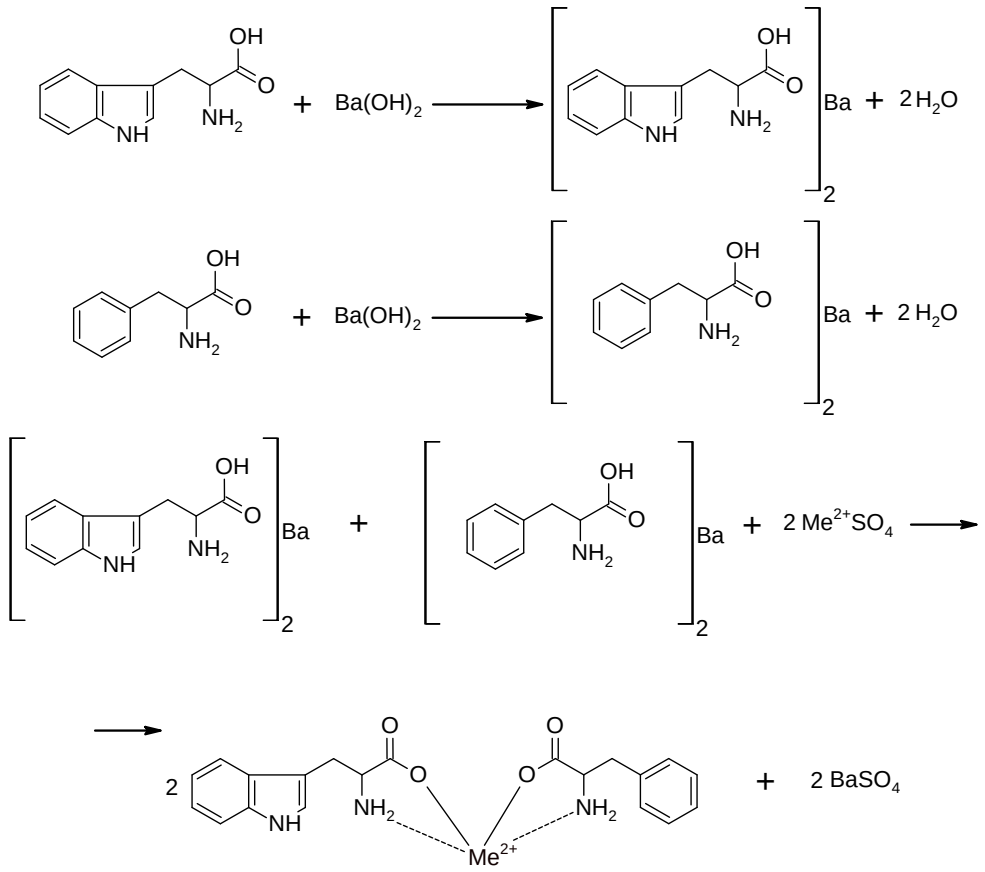

Рис. 1. Схема синтеза металлокомплексов триптофана и фенилаланина с магнием(II) и цинком(II)

Общее уравнение можно описать как реакцию ионного обмена, действием солей металлов на соли, образующихся лигандов (X, Y – образующиеся лиганды).

$$MeSO_4 + XL + YL = MeXY + L_2SO_4$$

Либо в результате частичного образования солей как реакцию сопропорционирования.

$$MeX_2 + MeY_2 = 2MeXY$$

Образующиеся сухие порошки – белого цвета. Выход комплексных соединений с магнием и цинком составил соответственно 97,75% и 98,10%.

Полученные вещества, в результате синтеза, анализировали на ИК спектрофотометре Bruker Alpha (приставка НПВО), Фурье-спектометре "ИНФРАЛЮМ ФТ-02", на наличие свойств флуоресценции на приборе «СОЛАР» модели СМ2203. Температуру плавления каждого комплекса и изначально взятых для синтеза аминокислот определяли с помощью прибора Жукова.

Для лучшей идентификации получаемых соединений, проведен квантово-химический расчет взаимодействия ионов металлов с выбранными в работе лигандами в приближении B3LYP/DZP, 6-311G*+ с учетом растворителя по континуальной модели IEFPCM-SMD без «физических» молекул воды.

Результаты и обсуждение

Спектры комплексных соединений представлены на рисунке 2. Особенностью ИК-спектра смешаннолигандного комплекса с цинком (рисунок 2, **$I_а$, $I_б$**) является наличие широкой полосы интенсивностью 3408 $см^{-1}$, а также более узкие полосы 1635 $см^{-1}$, 1496 $см^{-1}$, 1433 $см^{-1}$, 1341 $см^{-1}$. Значения интенсивностей полос от 3550 $см^{-1}$ до 3400 $см^{-1}$ может указывать на валентные колебания связи ν(NH) и ν(OH). При сравнении экспериментального и теоретического ИК спектра смешаннолигандного металлокомплекса цинка видно хорошее сходство пиков. По результатам квантово-

химического расчета уширенная полоса на ~3408 $см^{-1}$ в экспериментальном ИК-спектре соответствует синхронному и асинхронному колебанию группы ν(NH).

Интервал значений от 2500 $см^{-1}$ до 2300 $см^{-1}$ может указывать на валентные колебания амино-группы $\nu(NH_2^+)$ [16, 17]. На спектре такое колебание представлено немного узкой полосой на 2360 $см^{-1}$. Однако, в расчетном спектре, полученном с помощью квантово-химических расчетов, а также в спектре с магнием, данной полосы нет, поэтому можно считать это артефактом.

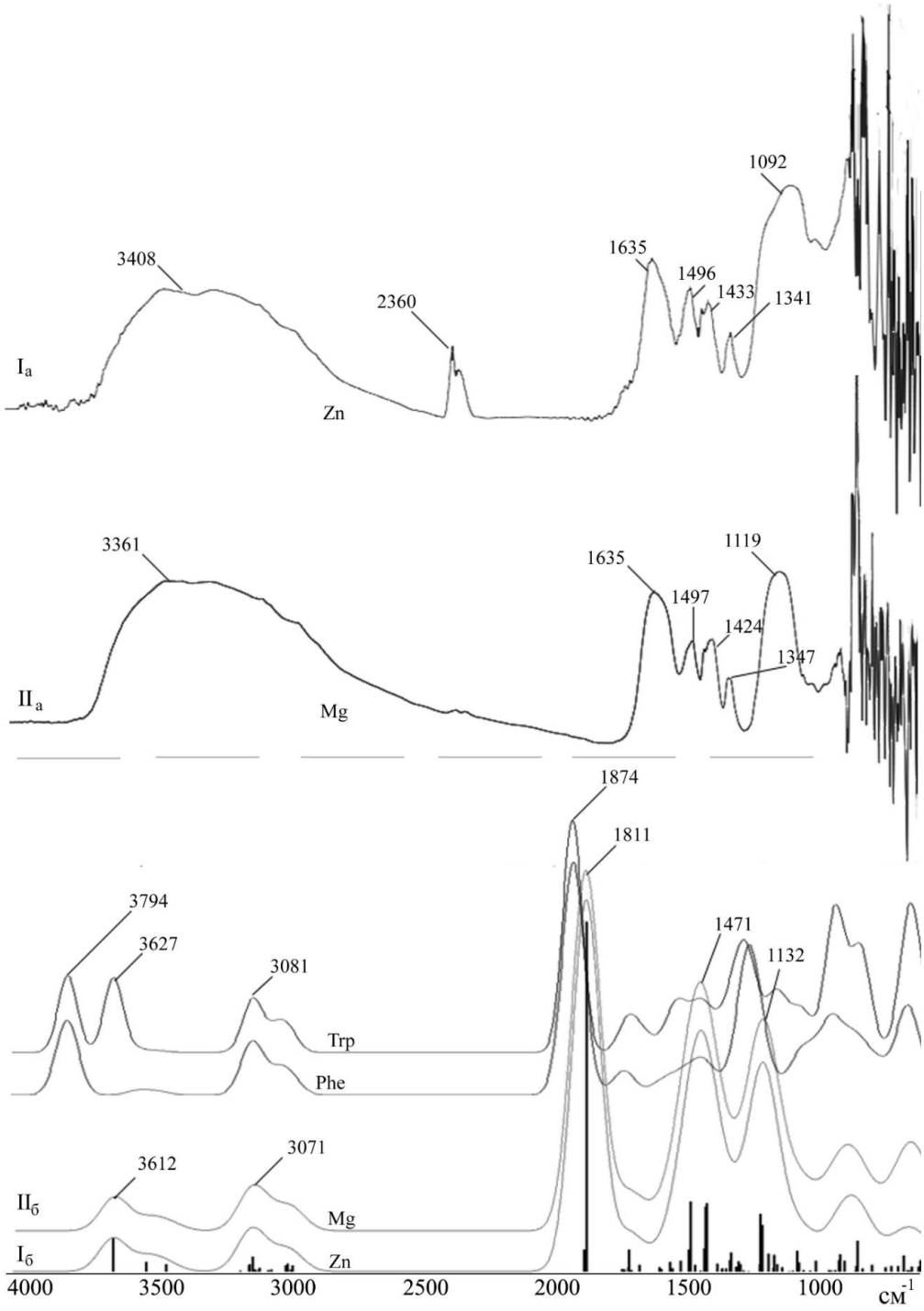

Рис. 2. ИК-спектры чистых аминокислот и комплексных соединений с металлами, полученных экспериментально (**$I_а$, $II_а$**) и квантовохимически (**$I_б$, $II_б$**)

Полосы, находящиеся в пределах от 1665 $см^{-1}$ до 1635 $см^{-1}$ указывают на на валентное колебание группы C=O, колебание группы C=C в ароматическом кольце и деформационные колебания NH_2. В теоретическом ИК-спектре данные моды по силе располагаются в следующем порядке ν(C=O), δ(NH_2), ν(C=C). Основной вклад вносит валентное колебание ν(C=O). Полоса 1496 $см^{-1}$, которая находится в интервале от 1525 до 1475 $см^{-1}$, указывает на колебания группы C-C в ароматическом кольце. Полоса 1433 $см^{-1}$ указывает на деформационные колебания алифатических связей C-C. Значения деформационных колебаний связи C-N в цикле находятся в границах от 1360 $см^{-1}$ до 1310 $см^{-1}$. В полученном ИК-спектре комплекса с цинком, это значение 1341 $см^{-1}$. Интервал значений от 1110 $см^{-1}$ до 1070 $см^{-1}$, по данным источника [16, 17], указывает на плоскостные деформационные колебания группы C-H в ароматическом кольце. На полученном спектре такое колебание представлено полосой 1092 $см^{-1}$.

Второе синтезированное соединение, это смешаннолигандное комплексное соединение фенилаланина и триптофана с магнием, ИК-спектр которого представлен на рисунке 2 (**$II_а$, $II_б$**). Спектр имеет полосы средней интенсивности 1635 $см^{-1}$, 1497 $см^{-1}$, 1424 $см^{-1}$, 1347 $см^{-1}$, 1119 $см^{-1}$, 841 $см^{-1}$, а также широкую полосу 3361 $см^{-1}$. В интервал колебаний от 3400 $см^{-1}$ до 3300 $см^{-1}$ входит значение 3361 $см^{-1}$, что свидетельствует о колебании связи NH_2. Наличие такой уширенной полосы, в обоих комплексах, говорит о том, что аминогруппа в аминокислоте плохо связана с металлом. Расширенная полоса 1635 $см^{-1}$ в ИК-спектре с магнием, аналогично в ИК-спектре металлокомплекса с цинком, указывает на колебания в ν(C=O), δ(NH_2), ν(C=C). Полосы в ИК-спектре, находящиеся в границах от 1525 $см^{-1}$ до 1475 $см^{-1}$ относятся к колебаниям C-C в ароматическом кольце, в полученном спектре комплекса с магнием это полоса 1497 $см^{-1}$. Деформационные колебания связи CH_2 соответствуют полосе 1424 $см^{-1}$. Плоскостные деформационные колебания связи C-H в ароматическом кольце в данном случае немного смещены в сторону на 1119 $см^{-1}$. Значение колебания связи 841 $см^{-1}$ в спектре комплекса с магнием указывает на внеплоскостное деформационное колебание связи C-H. Наиболее наглядная информация об частотах в ИК-спектрах смешаннолигандных комплексов цинка и магния, которые имеют важное значения для идентификации соединения указаны в табл. 1. Таким образом, предполагаемые структуры комплексов, полученные в ходе синтеза изображены на рис. 3.

Таблица 1

Сравнение теоретических колебаний функциональных групп в ИК-спектре с экспериментальными

Функциональная группа	частоты колебаний, $см^{-1}$		
	теоретическое значение [16, 17]	Комплекс	
		Mg (II)	Zn (II)
ν(OH)	3550-3400	-	
ν(NH_2)	3400-3300	3361	3408, 2360

Продолжение таблицы 1

ν(CO)	1660-1580	1635	1635
$\nu(CH)_{аром}$	1525-1475	1497	1496
$\delta(CH)_{аром}$	1470-1420	1424	1433
δ(CH)	1120-1070	1119	1092

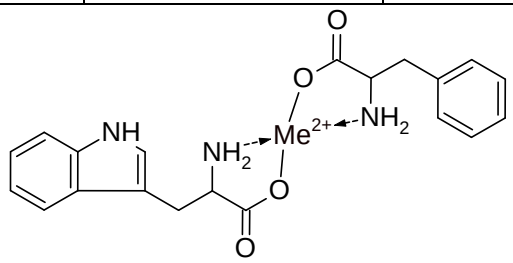

Рис. 3. Предполагаемая структура комплексов, полученных в результате синтеза

Результаты флуоресцентного анализа спектров флуоресценции чистых аминокислот и металлокомплексов изображены на рис. 4.

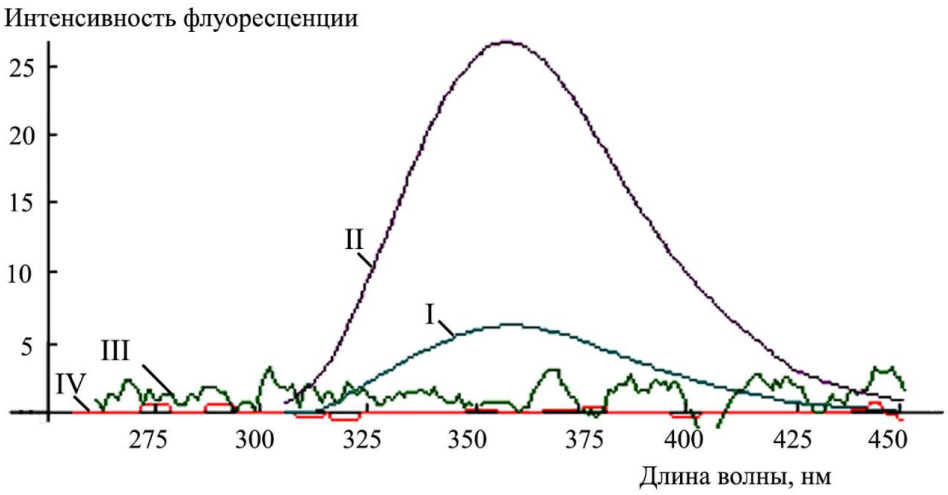

Рис. 4. Спектры флуоресценции фенилаланина (I) и триптофана (II)
и их комплексов с цинком (III) и с магнием (IV)

По полученным спектрам флуоресценции триптофана и фенилаланина, приведенным на рисунке 4, видно, что у каждой из аминокислот имеется один широкий пик, максимальное значение которого, для обеих аминокислот, совпадает с длиной волны равной 360 нм. Предполагается, что из-за присутствия у триптофана межмолекулярных взаимодействий между рядом стоящими функциональными группами, его пик выглядит ниже. При этом флуоресцентные свойства у обеих аминокислот проявляются в пределах от 305 нм до 450 нм.

На спектрах флуоресценции комплексных соединений с цинком и магнием, приведенных на рис. 4, пик на 360 нм в обоих случаях отсутствует. Отсутствие пиков в комплексном соединении, в отличии от чистых веществ, указывает на связывание как триптофана, так и фенилаланина. Исчезновение флуоресценции может указывать на то, что металл участвует в квантовых эффектах,

например, в создании состояния переноса заряда, и часть поглощенной энергии переносится с аминокислоты через металл, например, на кислород молекул воды или другие молекулы. После поглощения энергии молекулой аминокислоты и передачи ее металлу, он переходит в возбужденное состояние. Далее в возбужденном состоянии металл может иметь мультиплетность, совпадающую с основным состоянием другой молекулы, например, кислорода. В результате снимается запрет по спину, и энергия передается на находящуюся рядом молекулу.

Помимо исследования спектральными методами, синтезированные вещества были проанализированы на температуру плавления с помощью прибора Жукова. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Температура плавления комплексов и чистых аминокислот, °С

$T_{пл}$ (аминокислот)				$T_{пл}$ комплекса с магнием	$T_{пл}$ комплекса с цинком
$T_{пл\ эксп}$,		$T_{пл\ теор}$,			
триптофан	фенилаланин	триптофан	фенилаланин		
279-281	267-270	283-285	271-273	215-217	211-213

Как видно, по результатам данного эксперимента, температура плавления используемых аминокислот совпадает со справочными данными [18, 19]. Отличия незначительны, а значения температур плавления комплексных соединений аминокислот с металлами намного отличаются и снизились по сравнению с результатами отдельных аминокислот, что указывает на изменение физических свойств при связывании с атомами металлов.

Заключение

По результатам спектрального исследования можно сделать вывод, что синтез прошел успешно. В рамках данной статьи не ставилась задача, установить выход смешаннолигандного комплекса, так как не до конца определен способ очистки конечного продукта, однако, способ показывает возможность получения металлокомплексов с биомолекулами.

Результаты флуоресцентного анализа указывают на возможность использования смешаннолигандных комплексов триптофана и фенилаланина с катионами магния и цинка в качестве фотосенсибилизаторов или флуоресцентных «антиметок». По пропаданию флуоресценции можно определять наличие и успешность связывания металла биомолекулами в исследуемом образце, а также исчезновение флуоресценции может быть признаком передачи энергии на другие молекулы. Последнее заключение, использование биометаллокомплексов как фотосенсибилизаторов, еще стоит проверить, что и будет сделано в последующих исследованиях.

Другое практическое применение использование металлокомплексов для коррекции минералодефицитных состояний. Одними из главных преимуществ таких соединений являются их высокая биодоступность и активность. Их нетоксичность достигается за счет использования в качестве лигандов основных структурных компонентов клетки.

Литература

1. Malik M.A., Raza M.K., Dar O.A., Amadudin Abid M., Wani M.Y., Al-Bogami A.S., Hashmi A.A. Probing the antibacterial and anticancer potential of tryptamine based mixed ligand Schiff base ruthenium (III) complexes // Bioorganic Chem. 2019. Vol. 87. P. 773 – 782.

2. Mandal S., Das G., Askari H. Experimental and quantum chemical modeling studies of the interactions of L-Phenylalanine with divalent transition metal cations // J. Chem. Inf. Model. 2014. P. 54. P. 2524 – 2535

3. Mandal S., Das G., Askari H. A combined experimental and quantum mechanical investigation on some selected metal complexes of l-serine with first row transition metal cations // J. Mol. Struct. 2015. № 1081. P. 281 – 292

4. Remko M., Fitz D., Broer R., Rode B. M. Effect of metal Ions (Ni2+, Cu2+ and Zn2+) and water coordination on the structure of L-phenylalanine, L-tyrosine, L-tryptophan and their zwitterionic forms // J Mol Model. 2011. № 17. P. 3117 – 3128

5. Umadevi P., Senthilkumar L. Influence of metal ions (Zn 2+, Cu 2+, Ca 2+, Mg 2+ and Na+) on the water coordinated neutral and zwitterionic l-histidine dimer // RSC Adv. 2014. № 90. P. 49040-49052

6. Иванов И.С., Трошин Е.И., Крысенко Ю.Г., Шишкин А.В., Куликов А.Н. Разработка методик синтеза глицинатов некоторых микроэлементов // Научно обоснованные технологии интенсификации сельскохозяйственного производства: материалы Международной научно-практической конференции. 2017. Т. 2. С. 22 – 24.

7. Laila H., Abdel-Rahman Ahmed M., Abu-Dief Nabawia M., Ismail & Mohamed Ismael. Synthesis, characterization, and biological activity of new mixed ligand transition metal complexes of glutamine, glutaric, and glutamic acid with nitrogen based ligands // Inorganic and Nano-Metal Chemistry. 2017. Vol. 47. № 3. P. 467 – 480.

8. Gou Y., Li J., Fan B., Xu B., Zhou M., Yang F. Structure and biological properties of mixed-ligand Cu (II) Schiff base complexes as potential anticancer agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 134. P. 207 – 217.

9. Пулатова З.М., Сарымзакова Б.К., Эралиева М.Г., Сарымзакова Р.К. Синтез биологически активных веществ на основе аминокислот и биометаллов: Cu, Co и Zn // Приоритетные направления развития науки и образования. 2018. С. 26 – 29.

10. Foulkes E.C. Transport of toxic heavy metals across cell membranes // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 2000. № 223. P. 234 – 240.

11. Пешкова Т.В., Пешков С.А. Влияние катиона олова в комплексах с аминокислотами на процесс генерации синглетного кислорода // Успехи современного естествознания. 2018. № 1. С. 7 – 12.

12. Pinzi L., Rastelli G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery // International journal of molecular sciences. 2019. Т. 20. № 18. С. 4331.

13. Saikia S., Bordoloi M. Molecular docking: challenges, advances and its use in drug discovery perspective // Current drug targets. 2019. Т. 20. № 5. С. 501 – 521.

14. Sutherland D.E.K., Stillman M.J. The "magic numbers" of metallothionein // Metallomics. 2011. Vol. 3. № 5. P. 444 – 463.

15. Peshkov S.A., Khursan S.L. Complexation of the Zn, Co, Cd, and Pb ions by metallothioneins: A QM/MM simulation // Computational and Theoretical Chemistry. 2017. Т. 1106. С. 1 – 6.

16. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных = Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data: пер. с англ. Б.Н. Тарасевича. Бином. Лаборатория знаний, 2006. С. 251 – 318.

17. Тачаев М.В., Коноплев В.Е. Комплексные соединения переходных металлов с аминокислотами, пуриновыми и пиримидиновыми основаниями. Москва: Изд-во ВНИИГиМ им. А.Н. Костякова, 2017. 138 с.

18. Engel J., Kleemann A., Kutscher B., Reichert,D. Pharmaceutical Substances, 2009: Syntheses, Patents and Applications of the Most Relevant APIs. Georg Thieme Verlag, 2014. 1800 с.

19. Кнунянц И.Л. Краткая химическая энциклопедия. Рипол Классик, 2013. 638 с.

References

1. Malik M.A., Raza M.K., Dar O.A., Amadudin Abid M., Wani M.Y., Al-Bogami A.S., Hashmi A.A. Probing the antibacterial and anticancer potential of tryptamine based mixed ligand Schiff base ruthenium (III) complexes. Bioorganic Chem. 2019. Vol. 87. P. 773 – 782.

2. Mandal S., Das G., Askari H. Experimental and quantum chemical modeling studies of the interactions of L-Phenylalanine with divalent transition metal cations. J. Chem. Inf. Model. 2014. P. 54. P. 2524 – 2535

3. Mandal S., Das G., Askari H. A combined experimental and quantum mechanical investigation on some selected metal complexes of l-serine with first row transition metal cations. J. Mol. Struct. 2015. № 1081. P. 281 – 292

4. Remko M., Fitz D., Broer R., Rode B. M. Effect of metal Ions (Ni2+, Cu2+ and Zn2+) and water coordination on the structure of L-phenylalanine, L-tyrosine, L-tryptophan and their zwitterionic forms. J Mol Model. 2011. № 17. P. 3117 – 3128

5. Umadevi P., Senthilkumar L. Influence of metal ions (Zn 2+, Cu 2+, Ca 2+, Mg 2+ and Na+) on the water coordinated neutral and zwitterionic l-histidine dimer. RSC Adv. 2014. № 90. P. 49040-49052

6. Ivanov I.S., Troshin E.I., Krysenko Ju.G., Shishkin A.V., Kulikov A.N. Razrabotka metodik sinteza glicinatov nekotoryh mikrojelementov. Nauchno obosnovannye tehnologii intensifikacii sel'skohozjajstvennogo proizvodstva: materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. 2017. Т. 2. S. 22 – 24.

7. Laila H., Abdel-Rahman Ahmed M., Abu-Dief Nabawia M., Ismail & Mohamed Ismael. Synthesis, characterization, and biological activity of new mixed ligand transition metal complexes of glutamine, glutaric, and glutamic acid with nitrogen based ligands. Inorganic and Nano-Metal Chemistry. 2017. Vol. 47. № 3. P. 467 – 480.

8. Gou Y., Li J., Fan B., Xu B., Zhou M., Yang F. Structure and biological properties of mixedligand Cu (II) Schiff base complexes as potential anticancer agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 134. P. 207 – 217.

9. Pulatova Z.M., Sarymzakova B.K., Jeralieva M.G., Sarymzakova R.K. Sintez biologicheski aktivnyh veshhestv na osnove aminokislot i biometallov: Cu, Co i Zn. Prioritetnye napravlenija razvitija nauki i obrazovanija. 2018. S. 26 – 29.

10. Foulkes E.C. Transport of toxic heavy metals across cell membranes. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 2000. № 223. P. 234 – 240.

11. Peshkova T.V., Peshkov S.A. Vlijanie kationa olova v kompleksah s aminokislotami na process generacii singletnogo kisloroda. Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2018. № 1. S. 7 – 12.

12. Pinzi L., Rastelli G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. International journal of molecular sciences. 2019. T. 20. № 18. S. 4331.

13. Saikia S., Bordoloi M. Molecular docking: challenges, advances and its use in drug discovery perspective. Current drug targets. 2019. T. 20. № 5. S. 501 – 521.

14. Sutherland D.E.K., Stillman M.J. The "magic numbers" of metallothionein. Metallomics. 2011. Vol. 3. № 5. P. 444 – 463.

15. Peshkov S.A., Khursan S.L. Complexation of the Zn, Co, Cd, and Pb ions by metallothioneins: A QM/MM simulation. Computational and Theoretical Chemistry. 2017. T. 1106. S. 1 – 6.

16. Prech Je., Bjul'mann F., Affol'ter K. Opredelenie stroenija organicheskih soedinenij. Tablicy spektral'nyh dannyh = Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data: per. s angl. B.N. Tarasevicha. Binom. Laboratorija znanij, 2006. S. 251 – 318.

17. Tachaev M.V., Konoplev V.E. Kompleksnye soedinenija perehodnyh metallov s aminokislotami, purinovymi i pirimidinovymi osnovanijami. Moskva: Izd-vo VNIIGiM im. A.N. Kostjakova, 2017. 138 s.

18. Engel J., Kleemann A., Kutscher B., Reichert,D. Pharmaceutical Substances, 2009: Syntheses, Patents and Applications of the Most Relevant APIs. Georg Thieme Verlag, 2014. 1800 s.

19. Knunjanc I.L. Kratkaja himicheskaja jenciklopedija. Ripol Klassik, 2013. 638 s.