

УДК 541.49: 541.6: 543.422.25

ПАРАМАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА И КИНЕТИКА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ EDTA С КАТИОНАМИ ПРАЗЕОДИМА И ГОЛЬМИЯ(III) В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

© 2010 С.П. Бабайлов*, В.В. Коковкин, П.А. Стабников

*Учреждение Российской академии наук Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск**Статья поступила 22 июня 2009 г.*

Методом ЯМР исследованы особенности кинетики комплексообразования парамагнитных катионов лантанидов с EDTA в водных средах при варьировании температуры и рD. Кислотность растворов определяли методом потенциометрии со стеклянным электродом. Методом динамического ЯМР определено, что энтальпия активации процесса ассоциации комплексонов EDTA с катионами Ln в интервале температур от 290 до 368 К составляет $\Delta H^\ddagger = 71 \pm 5$ кДж/моль (при рD = 1,6). Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплексы Ho и Pr с EDTA перспективны в качестве *in vivo* ЯМР термосенсоров для биологии и медицины.

Ключевые слова: лантанид-индуцированные сдвиги в спектрах ЯМР, EDTA, водные растворы, кинетика, химический обмен, молекулярная динамика, ЯМР термосенсоры, медицинская магниторезонансная томография.

ВВЕДЕНИЕ

В последние несколько лет наблюдается рост количества публикаций, посвященных изучению строения координационных соединений лантанидов (Ln) [1]. Информация о молекулярном строении координационных соединений редкоземельных элементов (РЗЭ) в растворах лежит в основе существующих технологий получения фоторезистов в микроэлектронике, препаратов для фотодинамической терапии, контрастных реагентов для магниторезонансной томографии, синтетических моделей для природных ионофоров и сенсоров для биологии и медицины [1–3]. Исследование лантанид-индуцированных сдвигов (ЛИС) в спектрах ядерного магнитного резонанса (ЯМР) позволяет получать качественную и количественную информацию о молекулярном строении, а также о кинетической и термодинамической стабильности парамагнитных комплексов в растворе.

Комплексы гадолиния (Gd) с рядом полидентатных комплексонов, включая такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), успешно используются в качестве *in vivo* контрастных релаксационных реагентов для медицинской магниторезонансной томографии (ММРТ) [3]. Ранее нами для некоторых комплексов лантанидов (за исключением Gd) экспериментально изучена температурная зависимость (в диапазоне температур от 260 до 400 К) молекулярной парамагнитной восприимчивости, которая хорошо аппроксимируется линейной анаморфозой от обратного значения температуры ($1/T$) [3, 4]. Мы предлагаем использовать эту существенную температурную зависимость парамагнитных ЛИС в спектрах ЯМР для детектирования температуры исследуемых образцов, расположенных непосредственно в спектрометре ЯМР, как в водных [4], так и в неводных средах [3, 5]. Эти эффекты в перспективе могут использоваться в качестве термометрических ЯМР сенсоров непосредственно в реакционных средах (для *in situ* изучения процессов, протекающих с выделением или поглощением тепла),

* E-mail: babailov@niic.nsc.ru

а также в ММРТ для *in vivo* трехмерного картографирования распределения температуры тела и различных органов при некоторых заболеваниях, включая какие-либо разновидности рака [4]. Однако особенности кинетики комплексообразования EDTA с катионами Ln мало изучены в случае лантанидов, отличных от Gd. Целью настоящей работы является исследование в водных средах кинетики процессов химического обмена EDTA между двумя состояниями (свободным и ассоциированным с катионами Ho или Pr). В связи с этим нами изучены спектры ЯМР этих комплексов при фиксированном соотношении концентраций (1:1) исходных EDTA и LnCl₃ в зависимости от температуры и рD.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали Na₂C₁₀O₈N₂H₁₄·2H₂O (Na₂H₂EDTA) квалификации ЧДА. Для получения HoCl₃·6H₂O и PrCl₃·6H₂O соответствующие оксиды растворяли в соляной кислоте (ОсЧ). Очистку солей проводили перекристаллизацией из соляной кислоты. Тяжелая вода D₂O была производства Черкасского завода "Изотоп" с процентом обогащения 99,8 (ТУ 95.669-79). Исходные растворы в D₂O имели концентрацию по обоим компонентам, равную C_{EDTA} = C_{Ln} = 0,01 моль/л.

Измерения рD осуществляли в гальванической цепи с комбинированным стеклянным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения, заполненным насыщенным раствором хлорида калия, с помощью микропроцессорного рН-метра/иономера "Анион-410" фирмы "ИнфраспекАналит". Объем измерительной ячейки составлял 2 мл. Точность регистрации рD была равной ±0,05 лог.ед. Градуировку комбинированного электрода проводили по растворам в D₂O: 1) 0,05 м цитрата калия, 2) смеси фосфатов 0,025 м KH₂PO₄ и 0,025 м Na₂HPO₄, а также 3) смеси карбонатов 0,025 м NaHCO₃ и 0,025 м Na₂CO₃. Растворы готовили в объеме 10—20 мл. Для этих растворов использовали величины рD (25 °C) 4,29; 7,43 и 10,74 лог. ед. соответственно [8, 9].

Спектры ЯМР ¹H снимали на серийном импульсном спектрометре Bruker-MSL-300 (производства ФРГ, рабочая частота 300,038 МГц). В качестве внутреннего стандарта при съемке спектров ¹H использовали сигнал остаточных протонов в D₂O, которому присваивали значение ХС 4,8 м.д. Стабилизацию постоянного магнитного поля осуществляли по сигналам ЯМР ²D обогащенной дейтерием тяжелой воды. Съемку спектров проводили в ампулах с диаметром 5 мм. Для задания требуемой температуры использовали комплектную приставку В-VT-1000 с погрешностью определения температуры ±1 К и стабильностью ±0,2 К·ч⁻¹. Функционирование этой приставки экспериментально контролировали с помощью стандартных образцов с известной температурной зависимостью ХС от температуры.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Экспериментальное исследование методом ЯМР ¹H комплексообразования в системе EDTA—Ln при различных температурах и рD свидетельствует о формировании кинетически стабильных комплексов [Ln(EDTA)]⁻. Образование комплексов [Ho(EDTA)]⁻ экспериментально обнаружено во всем исследованном температурном диапазоне (от 290 до 368 К) и в диапазоне рD от 0,6 до 9. Причем по мере увеличения рD концентрация экспериментально наблюдаемого методом ЯМР [Ho(EDTA)]⁻ уменьшается (достигая при рD = 6 около 50 % от исходной концентрации комплексов, которая была при рD = 0,6), так что при рD = 13 их формирования в растворе методом ЯМР не обнаруживается вообще.

На кинетическую стабильность образующихся комплексов [Ho(EDTA)]⁻ указывает следующее. В кислых растворах значения химических сдвигов (ХС) атомов водорода неэквивалентных групп CH₂ в спектрах ЯМР ¹H комплексов [Ho(EDTA)]⁻ имеют существенные парамагнитные лантанид-индуцированные вклады и равны δ = 21,1 и -57 м.д. (при T = 294 К, рD = 1,6), при этом ХС существенно не меняются при разбавлении растворов в 3 раза и при увеличении рD до 9. Кроме того, при комнатной температуре и в диапазоне рD от 0,6 до 9 в спектрах одновременно с сигналами, соответствующими ассоциированным молекулам EDTA

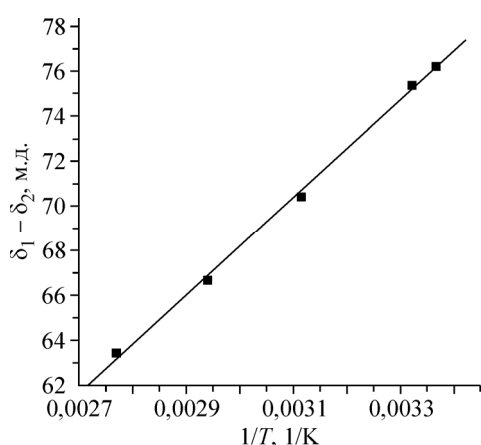


Рис. 1. Зависимость разности лантанид-индуцированных сдвигов в спектрах ^1H ЯМР для различных групп CH_2 комплексов гольмия с EDTA от $1/T$; растворитель — D_2O

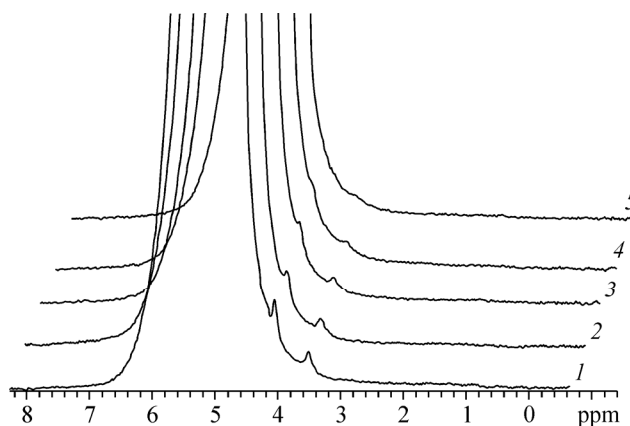


Рис. 2. Спектры ^1H ЯМР неассоциированных комплексов EDTA в смеси с комплексами $[\text{HoEDTA}]^-$ при различных значениях температуры 294 К (1), 298 К (2), 302 К (3), 306 К (4) и 318 К (5); растворитель — D_2O

комплексов $[\text{Ho}(\text{EDTA})]^-$, наблюдаются сигналы неассоциированных комплексов EDTA (при доминирующей форме $[\text{D}_4(\text{EDTA})]_{\text{solv}}$) с ХС $\delta = 4,07$ и $3,54$ м.д. Это указывает на то, что при комнатной температуре отсутствует быстрый (в шкале ЯМР) химический обмен между неассоциированными и ассоциированными комплексами EDTA.

Обратим внимание на то, что разность ЛИС атомов Н неэквивалентных групп CH_2 комплексов $[\text{Ho}(\text{EDTA})]^-$ хорошо описывается линейной аппроксимацией от обратного значения абсолютной температуры $\delta_1 - \delta_2 = A + B/T$, где параметры A и B , рассчитанные с помощью линейной регрессии, соответственно равны $2,9(1)$ м.д. и $2,18(5)$ К·м.д. (рис. 1). Этот результат согласуется с результатами исследования температурной зависимости в других кинетически стабильных комплексах Ln, например, в $[\text{LnH}(\text{oep})(\text{tpp})]$ и $[\text{Ln}(\text{18-краун-6})\text{L}_i\text{L}'_{(2-i)}]^+[\text{LnL}_j\text{L}'_{(4-j)}]^-$, где (oep) — октаэтилпорфирин, (tpp) — тетрафенилпорфирин, а L' — гептафтордиметиллоктандионато или гексафторацетилацетонато, причем $i = 0, 1, 2$, а $j = 0, 1, 2, 3, 4$ [3]. Как видно из найденных значений параметров A и B в комплексах $[\text{Ho}(\text{EDTA})]^-$, имеется существенная зависимость разности ЛИС от температуры, что может быть использовано для практического применения комплексов $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ в качестве ЯМР термосенсоров для определения температуры водных сред. Необходимо отметить, что для контроля температуры в образце могут использоваться ЛИС индивидуальных сигналов групп CH_2 (взятые относительно сигналов воды или внутреннего стандарта ДСС). Однако меньшая погрешность измерения температуры ($\leq 0,08$ К) достигается именно при использовании разности ЛИС, соответствующих неэквивалентным группам CH_2 . Экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что наиболее подходящими субнаноразмерными (с максимальными размерами молекул, не превышающими $0,7$ нм) зондами для определения температуры в водных средах оказались комплексы EDTA с Ho и Pr.

В спектре ЯМР ^1H на рис. 2 при низкой температуре наблюдаются два сигнала, соответствующие атомам водорода групп CH_2 (со значениями ХС в шкале δ $3,5$ и $4,1$ м.д.). Наиболее интенсивный сигнал соответствует остаточным атомам водорода обогащенной дейтерием тяжелой воды (со значением ХС $\delta = 4,8$ м.д.). Следует отметить, что по мере увеличения температуры наблюдается характерное для систем с химическим обменом (ХО) изменение формы сигналов ЯМР, соответствующих атомам водорода групп CH_2 свободных комплексов EDTA (см. рис. 2). Изменение формы сигналов ЯМР групп CH_2 вполне характерно для систем, когда компонент со слабой заселенностью (в данном случае это доминирующая в условиях сильно-

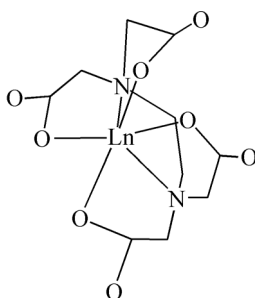


Схема 1

кислых сред форма комплексонов $[D_4(EDTA)]_{\text{solv}}$, схема 2) обменивается с компонентом химической системы, имеющим более значительную заселенность (в данном случае это комплексы $[Ln(EDTA)]_{\text{solv}}^-$). Схема предполагаемых процессов аналогична схеме реакций, представленных в обзоре [6] и монографии [7] при обсуждении термодинамики комплексообразования катионов Gd с комплексоном EDTA. Количественный анализ изменения формы этих сигналов позволил оценить значения констант скоростей лимитирующей стадии процесса XO при различных температурах и определить энтальпию активации ассоциации комплексонов EDTA с катионами Ho ($\Delta H^\ddagger = 71 \pm 5$ кДж/моль).

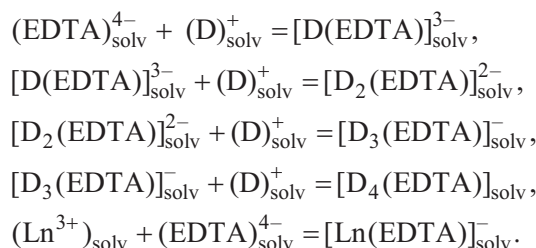


Схема 2

Высокая термодинамическая и кинетическая стабильность в сочетании с малыми размерами молекул комплексов EDTA с Ln в водных средах создают предпосылки использования этих соединений в качестве термометрических ЯМР сенсоров непосредственно в реакционных средах (для *in situ* изучения процессов, протекающих с выделением или поглощением тепла), а также в медицинской магниторезонансной томографии для трехмерного картографирования распределения температуры тела и различных органов при некоторых заболеваниях, включая некоторые разновидности рака. Кроме того, в перспективе комплексы лантанидов с EDTA могут оказаться эффективными для магниторезонансного томографического мониторинга динамики температурных распределений при *in vivo* исследовании реакции организма на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе исследованы особенности кинетики комплексообразования парамагнитных катионов лантанидов с EDTA в водных средах методом ЯМР на ядрах ^1H . Кислотность растворов в интервале $\text{pD} = 1\text{—}13$ задавали добавками концентрированных HCl и NaOH и контролировали методом потенциометрии со стеклянным электродом. Показано, что изменения формы сигналов ЯМР ^1H ассоциированных в комплекс и свободных лигандов позволяют оценивать значения констант скоростей лимитирующей стадии процесса химического обмена при различных температурах. Наиболее перспективными субнаноразмерными ЯМР спектроскопическими зондами для определения температуры в водных средах могут быть комплексы EDTA с Ho и Pr.

Авторы выражают искреннюю благодарность В.П. Федину за полезное обсуждение работы, А.В. Дудникову и В.В. Соколову за техническую помощь.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке гранта № 67 Президиума СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Parker D., Dickins R.S., Puschmann H. et al.* // *Chem. Rev.* – 2002. – **102**. – P. 1977 – 2010.
2. *Piguet C., Geraldes C.F.* Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths / Eds. K.A. Gschneidner Jr, J.-C.G. Bünzli, V.K. Pecharsky. – Amsterdam: Elsevier Science, 2003. – **33**. – P. 353 – 463.
3. *Babailov S.P.* // *Progr. Nucl. Magn. Res. Spectroscop.* – 2008. – **52**, N 1. – P. 1 – 21.
(doi:10.1016/j.pnmrs.2007.04.002) <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnmrs.2007.04.002>
4. *Бабайлов С.П.* // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2008. – **6**. – С. 1292 – 1293.
<http://www.springerlink.com/openurl.asp?genre=article&id=doi:10.1007/s11172-008-0170-0>
5. *Babailov S.P.* // *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* – 2009. – **54**, N 3-4. – P. 183 – 194.
<http://authors.elsevier.com/jpa/JPNMRS1262/8840b10885c171a9a6636d8bd3bdba76>
6. *Bianchi A., Calabi L., Corana F. et al.* // *Coord. Chem. Rev.* – 2000. – **204**. – P. 309 – 394.
7. *Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Колтакова И.Д.* Комплексоны. – М.: Химия, 1970.
8. *Рабо М., Bates R.G.* // *Anal. Chem.* – 1969. – **41**, N 2. – P. 283 – 285.
9. *Бейтс Р.* Определение рН. Теория и практика / Пер. п/р Б.П. Никольского и М.М. Шульца – Л.: Химия, 1972.