

РАСТВОРИМОСТЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫХ  
СИНТЕЗИРОВАННЫХ ФОЛАТОВ МЕТАЛЛОВ© 2019 г. Н. А. Скорик<sup>1</sup>, \*, Е. Н. Вострецова<sup>1</sup><sup>1</sup>Томский государственный университет, пр-т Ленина, 36, Томск, 634050 Россия

\*E-mail: Skorikninaa@mail.ru

Поступила в редакцию 05.03.2019 г.

После доработки 22.04.2019 г.

Принята к публикации 17.06.2019 г.

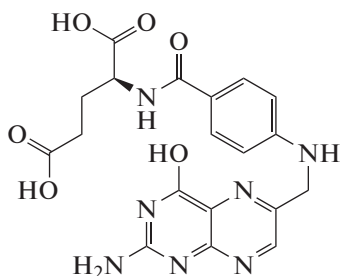
Описаны синтез и свойства фолатов состава  $\text{Li}_2\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{PbC}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CdC}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Eu}_2(\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6)_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ . Для фолатов свинца(II), кадмия, европия(III) и фолиевой кислоты  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  при ионной силе  $I = 0.1$  определены константы растворимости  $K_S$ . Высказаны соображения об использовании растворимых солей европия(III) для извлечения фолиевой кислоты из растворов при pH ~6 в виде малорастворимого фолата европия ( $\lg K_S = -24.68 \pm 0.11$ ) с дальнейшей регенерацией из него в кислой среде фолиевой кислоты (на 99%) и об использовании фолиевой кислоты или растворимого фолата натрия в качестве антидота свинца.

**Ключевые слова:** синтез, фолаты, растворимость, фолиевая кислота, регенерация, антидоты

**DOI:** 10.1134/S0044457X19120171

## ВВЕДЕНИЕ

Фолиевая кислота (витамин B9)



$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6$  ( $\text{H}_2\text{Fol}$ )

— жизненно важный витамин, недостаток которого недопустим для нормального функционирования организма человека на всех этапах его развития. Она участвует в процессе формирования кровеносной и иммунной систем. Фолиевая кислота обладает невысокой токсичностью: летальная доза (ЛД<sub>50</sub>, в мг/кг) составляет 10000 (мыши, перорально) и 282 (мыши, внутривенно) [1], но препараты фолиевой кислоты являются не безопасными витаминами, передозировка вещества очень опасна. Дозы фолиевой кислоты более 4 мг в сутки могут обладать токсическим эффектом [2].

Антидота к витамину B9 не существует (антидоты — вещества, инактивирующие яды посредством химической реакции). Сама фолиевая кислота является антидотом метилового спирта, при

серьезных поражениях метиловым спиртом рекомендуют добавлять к терапии производные фолиевой кислоты [3]. Основными метаболитами метанола являются формальдегид и муравьиная кислота ( $\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} \rightarrow \text{СНООН} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ). Считается, что введение фолиевой кислоты усиливает метаболизм муравьиной кислоты [4]. У получавших ее пациентов наблюдался терапевтический эффект, состоящий в снижении acidоза. Недостатком препаратов с фолиевой кислотой, которые вводят с помощью капсул, таблеток, является то, что в желудке под действием кислот они распадаются, малорастворимая фолиевая кислота осаждается, при этом только часть введенной фолиевой кислоты достигает кишечника. Предпринимаются различные попытки увеличения растворимости фолиевой кислоты. Были исследованы [5] полиамидоаминные дендримеры для повышения растворимости фолиевой кислоты в воде при pH 11 и 5. В процессе растворения при pH 11 доминирует электростатическое взаимодействие между первичными аминами дендримеров и ионизированными карбоксильными группами фолиевой кислоты, а увеличение растворимости фолиевой кислоты при pH 5 объясняется гидрофобным капсулированием ее молекул внутри дендримера.

Фолиевая кислота находит широкое применение. Это малорастворимое соединение, но в литературе отсутствуют данные о его константе растворимости  $K_S$ . По данным [6], величина растворимости

фолиевой кислоты у разных авторов находится в интервале  $3.6 \times 10^{-3}$ – $3.6 \times 10^{-6}$  моль/л ( $25^\circ\text{C}$ ). В литературе имеется не так много данных о синтезе, растворимости солей фолиевой кислоты и их свойствах. В работе [7] описан синтез из водных растворов фолатов металлов  $\text{MFol} \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M}^{2+} = \text{Mn}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Zn}^{2+}$ ;  $n = 4-6$ ) при мольном соотношении  $\text{M}^{2+} : \text{H}_2\text{Fol} = 1 : 1$  и  $\text{pH} 5.5-6.6$ . Авторы [8] синтезировали соединения, имеющие общую формулу  $[\text{M}_2\text{Fol}(\text{Cl})_x(\text{H}_2\text{O})_y] \cdot z\text{H}_2\text{O}$ , где  $\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Fe}^{3+}, \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Zn}^{2+}, \text{Cd}^{2+}$  и  $\text{Hg}^{2+}$ . Для синтезированных солей  $x = 2$  или  $4$ ,  $y = 2$  или  $4$  и  $z = 0, 1, 2, 3, 5$  или  $15$ . Полученные соединения исследованы с помощью элементного и термогравиметрического анализов, инфракрасной и электронной спектроскопии поглощения. Измерения молярной проводимости показали, что эти соли являются электролитами. Синтезированы соединения состава  $\text{K}_n[\text{M}(\text{Fol})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , где  $\text{M} = \text{Cu}^{2+}$  или  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $n = 2$  или  $1$ ,  $\text{Fol}^{2-}$  – фолат-анион,  $x = 2$  или  $3$ . Соли охарактеризованы при помощи элементного и термогравиметрического анализов, ИК-спектров и поляризации света, а также показана их большая эффективность, чем самой фолиевой кислоты, поглощения кровью грызунов [9]. Синтезированы и исследованы новые смешанолигандные соединения с никотиновой ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ , **NA**) или фолиевой (**FA**) кислотой и глицином ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ , **G**) [10]. Смешанолигандным соединениям двухвалентных металлов с фолиевой кислотой и глицином приписан состав  $[\text{MFAGCl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Cu}^{2+}, \text{Mn}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Pb}^{2+}, \text{Cd}^{2+}$ ). Разнообразие в составе и структуре фолатов металлов можно объяснить поведением карбоксильной группы, функционирующей как моно- или бидентатный лиганд, связанный с одним ионом металла, или как мостиковый бидентатный лиганд, связанный с двумя ионами металла [11].

Растворимость в воде – одна из наиболее важных физико-химических характеристик вещества, учет которой имеет большое значение при решении различных задач химической технологии, медицины (например, при определении дозы, метода транспортировки лекарственного препарата). Цель настоящей работы – изучение некоторых свойств, в том числе растворимости при ионной силе  $I = 0.1$  и  $23^\circ\text{C}$ , фолиевой кислоты и синтезированных фолатов лития, европия(III), свинца(II) и кадмия.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Термическая стабильность используемой нами фармацевтической фолиевой кислоты  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и синтезированных солей изучена на приборе марки Netzsch STA 449 C. Элек-

тронные спектры поглощения растворов фолата лития, насыщенных растворов фолиевой кислоты и ее малорастворимых солей снимали на спектрофотометре Leki SS2107UV. В растворах, приготовленных на бидистиллированной воде, pH измеряли на pH-метре марки pH-673, стеклянный электрод которого калибровали по буферным растворам с pH в интервале 3.56–6.86. ИК-спектры фолиевой кислоты и ее солей в таблетках из KBr получены на спектрометре ThermoNicollet NEXUS FTIR в области частот 4000–350  $\text{cm}^{-1}$ . Синтезированные соли анализировали методом автоматического элементного CHNS-анализа на анализаторе Euro EA 3000 с применением микровесов Sartorius MSE 3.6P-000-DM.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Необходимую для синтеза солей малорастворимую фолиевую кислоту можно перевести в раствор взаимодействием с гидроксидами (при мольном соотношении  $\text{H}_2\text{Fol} : \text{NaOH} = 1 : 2$ ) или карбонатами щелочных металлов (1 : 1). Выделенные осадки фолатов свинца(II), кадмия и европия(III) проводили из водных растворов с pH 6.5–6.9 при мольном соотношении  $\text{M}^{2+} : \text{H}_2\text{Fol} = 1 : 1$  (для  $\text{Eu}_2\text{Fol}_3 - 1 : 1.5$ ). В указанном интервале pH фолиевая кислота при взаимодействии с двух- и трехвалентными катионами ведет себя как двухосновная кислота. При синтезе фолатов раствор нитрата металла сливали с раствором фолиевой кислоты с pH 6.7–7.0 (навеску кислоты растворяли в 0.1 моль/л растворе NaOH при мольном соотношении  $\text{H}_2\text{Fol} : \text{NaOH} \approx 1 : 2$ ). Выделенные соли промывали ледяной водой, сушили на воздухе, выход продуктов составлял 60–70%. Синтез фолата лития осуществляли по реакции взаимодействия карбоната лития с фолиевой кислотой:



высаливая затем соль из водного раствора (pH 7.9) спиртом. Хорошо фильтруемый гелеобразный осадок фолата лития промывали спиртом и сушили на воздухе.

Выделенные фолаты имеют желто-оранжевую окраску. Анализ солей на содержание соответствующего оксида проводили термическим способом, выдерживая соли в течение 2 ч при 800–900 $^\circ\text{C}$  (погрешность 0.2–0.5%). Термогравиметрически (погрешность ~2%) определяли содержание воды, фолат-аниона в фолиевой кислоте и солях, а в фолатах – еще и содержание оксида, поскольку удаление воды, деструкция фолата и образование соответствующего оксида металла протекают в различных температурных интервалах (табл. 1).

Результаты этих анализов (содержание оксида металла в солях является усредненными данными термического и термогравиметрического анализов), а также элементного анализа фолатов на со-

**Таблица 1.** Анализ термограмм фолиевой кислоты и ее солей

Характер эффекта	Температурный интервал, °С	Потеря массы (от начальной), %		Соответствующий процесс
		найдено	вычислено	
<b>PbFol · 4H<sub>2</sub>O</b>				
Группа эндо-, экзоэффектов	175–280	9.7	10.03	Потеря воды
Экзоэффект	280–560	60.8	58.89	Деструкция фолат-иона
Эндоэффект	560–900	30.8	31.08	Образование оксида PbO
<b>Eu<sub>2</sub>Fol<sub>3</sub> · 12H<sub>2</sub>O</b>				
Группа эндо-эффектов	170–340	10.5	11.75	Потеря воды
Экзоэффект	340–510	68.6	69.10	Деструкция фолат-иона
Эндоэффект	600–900	21.3	19.15	Образование оксида Eu <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>CdFol · 4H<sub>2</sub>O</b>				
Эндоэффект	125–240	10.3	11.54	Потеря воды
Экзоэффект	240–590,	67.0	70.44	Деструкция фолат-иона, образование оксида CdO
	590–900	21.7	20.58	
<b>H<sub>2</sub>Fol · 2H<sub>2</sub>O</b>				
Эндоэффект	164.7	7.8	7.54	Потеря воды
Группа экзо-, эндоэффектов	234–700	90.9	92.46	Деструкция и сгорание H <sub>2</sub> Fol
<b>Li<sub>2</sub>Fol · 5H<sub>2</sub>O</b>				
Эндоэффект	80–280	15.9	16.57	Потеря воды
Группа эндо-, экзоэффектов	280–780	78.9	77.94	Деструкция фолат-иона
Эндоэффекты	780–900	5.5	5.49	Образование оксида Li <sub>2</sub> O

**Таблица 2.** Данные элементного, термического и термогравиметрического анализов фолатов лития, свинца(II), европия(III) и кадмия

Соединение	N, %		C, %		H, %		M <sub>x</sub> O <sub>y</sub> , %		H <sub>2</sub> O, %		Fol <sup>2-</sup> , %	
	н	в	н	в	н	в	н	в	н	в	н	в
PbC <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> · 4H <sub>2</sub> O	13.5	13.65	31.5	31.75	3.1	3.48	30.9	31.08	8.7	10.03	60.8	58.89
Eu <sub>2</sub> (C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>3</sub> · 12H <sub>2</sub> O	15.6	16.00	35.8	37.23	3.5	2.78	21.0	19.16	10.5	11.76	68.6	69.08
CdC <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> · 4H <sub>2</sub> O	14.4	15.71	35.3	36.55	3.3	4.01	21.4	20.58	10.3	11.54	67.0	70.38
Li <sub>2</sub> C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> · 5H <sub>2</sub> O	–	–	–	–	–	–	5.7	5.49	15.9	16.57	78.9	77.94

Примечание. н – найдено, в – вычислено.

держание углерода, азота и водорода приведены в табл. 2.

Для определения растворимости фолиевой кислоты и ее солей небольшое количество фолатов кадмия и свинца помещали в 0.1 М раствор NaNO<sub>3</sub>, а фолиевой кислоты и фолата европия – в 0.1 М раствор NaCl. Суспензии периодически встряхивали в сосудах с притертыми пробками, несколько дней выдерживали до установления гетерогенного равновесия (постоянство значения

pH). Равновесную концентрацию фолат-аниона в насыщенных растворах определяли спектрофотометрически, используя градуировочные характеристики на основе растворов фолата лития Li<sub>2</sub>Fol · 5H<sub>2</sub>O известной концентрации (рис. 1).

Электронные спектры поглощения (рис. 2) растворов фолатов свинца(II) и кадмия снимали по отношению к 0.1 М раствору NaNO<sub>3</sub>, так как нитрат-анион поглощает в области 270–330 нм; фолата европия и фолиевой кислоты в 0.1 М рас-

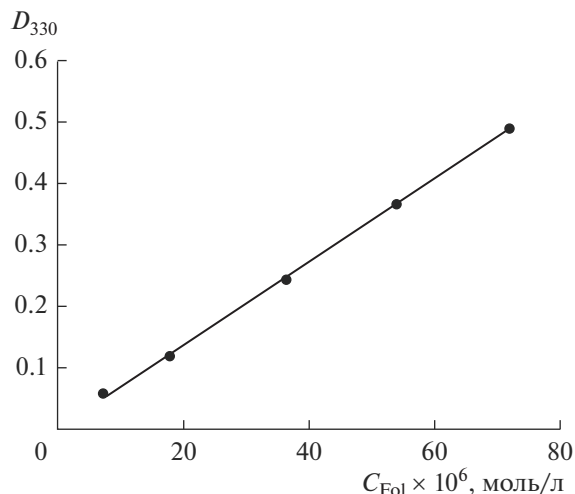


Рис. 1. Зависимость оптической плотности раствора фолата лития от концентрации фолат-аниона ( $R^2 = 0.999$ ).

творе NaCl – по отношению к воде. Из рис. 2 видно, что растворы фолиевой кислоты и всех ее солей имеют максимум поглощения при одной и той же длине волны (280 нм). Поэтому для изучаемых систем можно использовать градуировочные характеристики на основе фолата лития при определении содержания фолат-иона в растворе.

Данные по растворимости фолиевой кислоты, фолатов металлов и результаты расчета их констант растворимости  $K_S$  содержатся в табл. 3, 4.

Константы растворимости  $K_S$  фолатов европия(III), свинца(II) и кадмия (без учета комплексобразования в растворе) рассчитывали с помощью следующих равновесий:

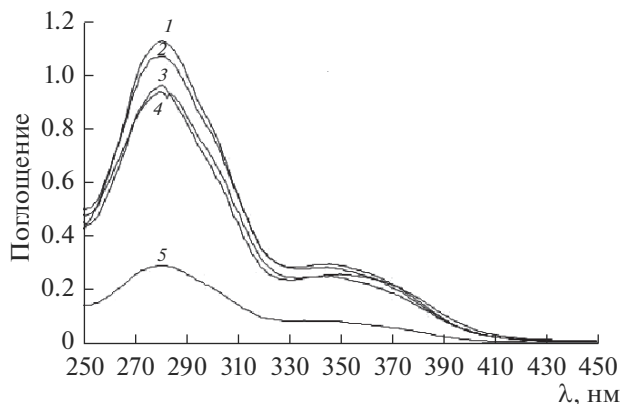
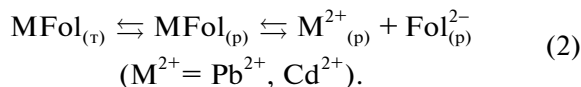
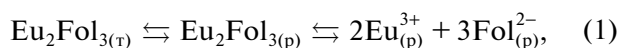


Рис. 2. Электронные спектры поглощения растворов: 1 –  $\text{Li}_2\text{Fol}$  ( $C_{\text{Fol}} = 5.00 \times 10^{-5}$  моль/л, pH 6.93), 2 –  $\text{H}_2\text{Fol}$  ( $C_{\text{Fol}} = 4.50 \times 10^{-5}$  моль/л, pH 4.89), 3 –  $\text{PbFol}$  ( $C_{\text{Fol}} = 4.00 \times 10^{-5}$  моль/л, pH 6.64), 4 –  $\text{CdFol}$  ( $C_{\text{Fol}} = 3.78 \times 10^{-5}$  моль/л, pH 6.97), 5 –  $\text{Eu}_2\text{Fol}_3$  ( $C_{\text{Fol}} = 1.18 \times 10^{-5}$  моль/л, pH 5.83).

Из равновесий (1), (2) следует, что  $C_{\text{Eu}} = 2C_{\text{соли}}$ ,  $C_{\text{M}} = C_{\text{соли}}$ , где  $C_{\text{соли}}$  – концентрация соли металла (моль/л) в ее насыщенном растворе. При учете равновесия (3), гидролиза иона металла соли по первой ступени с константой равновесия  $K_{h1}$  (константа гидролиза):



величина  $[\text{MOH}]^{n-1} = K_{h1}[\text{M}^{n+}]/h$ , где  $h = 10^{-\text{pH}}$ ,  $h$  – равновесная концентрация ионов водорода  $\text{H}^+$ . Из уравнения (4) материального баланса по иону металла:

$$C_{\text{M}} = [\text{M}^{n+}] + [\text{MOH}]^{n-1} \quad (4)$$

следует, что  $C_{\text{M}} = [\text{M}^{n+}]\omega$ , где функция гидролиза  $\omega = 1 + K_{h1}/h$ . В итоге имеем:  $C_{\text{Eu}} = 2C_{\text{соли}} = [\text{Eu}^{3+}]\omega$ ,  $C_{\text{M}} = C_{\text{соли}} = [\text{M}^{2+}]\omega$ , тогда  $[\text{Eu}^{3+}] = 2C_{\text{соли}}/\omega$  и  $[\text{M}^{2+}] = C_{\text{соли}}/\omega$ .

Уравнение (5) материального баланса по аниону в насыщенном растворе солей имеет вид:

Таблица 3. Данные по растворимости и результаты расчета константы растворимости фолиевой кислоты  $\text{H}_2\text{Fol} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (23°C,  $I = 0.1$ ,  $B_1 = 1.00 \times 10^9$ ,  $B_2 = 5.62 \times 10^{15}$ ,  $B_3 = 2.51 \times 10^{20}$  [12])

pH	$h$ , моль/л	$f$	$\lambda$ , нм	$D$	$C_{\text{Fol}}$ , моль/л	$[\text{Fol}^{3-}]$ , моль/л	$-\lg K_S$
4.89	$1.29 \times 10^{-5}$	$1.49 \times 10^6$	340	0.277	$4.50 \times 10^{-5}$	$3.02 \times 10^{-11}$	20.30
5.03	$9.33 \times 10^{-6}$	$7.02 \times 10^5$	400	0.138	$1.26 \times 10^{-4}$	$1.79 \times 10^{-10}$	19.81
4.84	$1.45 \times 10^{-5}$	$1.96 \times 10^6$	400	0.135	$1.13 \times 10^{-4}$	$5.76 \times 10^{-11}$	19.92
4.91	$1.23 \times 10^{-5}$	$1.33 \times 10^6$	340	0.280	$4.51 \times 10^{-5}$	$3.39 \times 10^{-11}$	20.29
4.86	$1.39 \times 10^{-5}$	$1.77 \times 10^6$	340	0.275	$4.48 \times 10^{-5}$	$2.53 \times 10^{-11}$	20.31
4.95	$1.12 \times 10^{-5}$	$1.07 \times 10^6$	400	0.142	$1.30 \times 10^{-4}$	$1.22 \times 10^{-10}$	19.82

$$-\lg \bar{K}_S = 20.08 \pm 0.26.$$

**Таблица 4.** Данные по растворимости и результаты расчета констант растворимости фолатов свинца(II), кадмия и европия(III) ( $K_h(\text{Eu}^{3+}) = 1.23 \times 10^{-8}$ ,  $K_h(\text{Pb}^{2+}) = 2.70 \times 10^{-8}$ ,  $K_h(\text{Cd}^{2+}) = 1.00 \times 10^{-9}$ ;  $I = 0.1$ ;  $\lg B_1 = 6.75$ ,  $\lg B_2 = 11.40$ )

Соединение	pH	<i>f</i>	$\lambda$ , нм	<i>D</i>	$C_{\text{Fol}}$ , моль/л	$[\text{Fol}^{2-}]$ , моль/л	$[\text{M}^{n+}]$ , моль/л	$-\lg K_S$	$-\lg \bar{K}_S$
PbFol · 4H <sub>2</sub> O	6.65	1.754	330	0.247	$4.02 \times 10^{-5}$	$2.29 \times 10^{-5}$	$4.02 \times 10^{-5}$	9.23	$9.21 \pm 0.05$
	6.62	1.809		0.243	$3.97 \times 10^{-5}$	$2.19 \times 10^{-5}$	$3.97 \times 10^{-5}$	9.19	
	6.64	1.773		0.244	$4.00 \times 10^{-5}$	$2.26 \times 10^{-5}$	$4.00 \times 10^{-5}$	9.21	
CdFol · 4H <sub>2</sub> O	7.01	1.326	400	0.209	$1.88 \times 10^{-4}$	$1.42 \times 10^{-4}$	$1.88 \times 10^{-4}$	7.65	$7.64 \pm 0.02$
	6.99	1.341		0.208	$1.87 \times 10^{-4}$	$1.39 \times 10^{-4}$	$1.87 \times 10^{-4}$	7.64	
	7.05	1.297		0.211	$1.90 \times 10^{-4}$	$1.46 \times 10^{-5}$	$1.90 \times 10^{-4}$	7.63	
Eu <sub>2</sub> Fol <sub>3</sub> · 12H <sub>2</sub> O	5.81	6.731	330	0.327	$5.38 \times 10^{-5}$	$2.40 \times 10^{-5}$	$3.59 \times 10^{-5}$	24.74	$24.68 \pm 0.11$
	5.88	5.802		0.328	$5.40 \times 10^{-5}$	$2.79 \times 10^{-5}$	$3.60 \times 10^{-5}$	24.54	
	5.87	5.924		0.329	$5.42 \times 10^{-5}$	$2.74 \times 10^{-5}$	$3.61 \times 10^{-5}$	24.56	
	5.82	6.587		0.329	$5.42 \times 10^{-5}$	$2.47 \times 10^{-5}$	$3.61 \times 10^{-5}$	24.70	
	5.83	6.447		0.322	$5.30 \times 10^{-5}$	$2.47 \times 10^{-5}$	$3.53 \times 10^{-5}$	24.72	
	5.78	7.187		0.328	$5.40 \times 10^{-5}$	$2.25 \times 10^{-5}$	$3.60 \times 10^{-5}$	24.82	

$C_{\text{Fol}} = [\text{H}_2\text{Fol}] + [\text{Hfol}^-] + [\text{Fol}^{2-}] = [\text{Fol}^{2-}]f$ , (5)  
 где  $[\text{Hfol}^-] = B_1[\text{Fol}^{2-}]h$ ,  $[\text{H}_2\text{Fol}] = B_2[\text{Fol}^{2-}]h^2$  ( $B_1$  и  $B_2$  – общие константы протонизации аниона фолиевой кислоты), функция протонизации аниона  $f = 1 + B_1h + B_2h^2$ . Учитывая равновесия (1, 2) и уравнение (5), получаем:  $C_{\text{Fol}} = 3C_{\text{соли}} = [\text{Fol}^{2-}]f$ ,  $[\text{Fol}^{2-}] = 3C_{\text{соли}}/f$  для  $\text{Eu}_2\text{Fol}_3$ ;  $C_{\text{Fol}} = C_{\text{соли}} = [\text{Fol}^{2-}]f$ ,  $[\text{Fol}^{2-}] = C_{\text{соли}}/f$  для  $\text{PbFol}$  и  $\text{CdFol}$ . Выражения для константы растворимости солей с учетом гидролиза катиона металла и протонизации фолат-иона имеют вид:

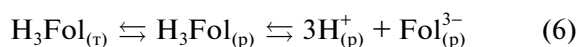
$$K_S(\text{Eu}_2\text{Fol}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}) = [\text{Eu}^{3+}]^2[\text{Fol}^{2-}]^3 = (2C_{\text{соли}}/\omega)^2(3C_{\text{соли}}/f)^3 = 108C_{\text{соли}}^5/\omega^2f^3;$$

$$K_S(\text{MFol} \cdot 4\text{H}_2\text{O}) = [\text{M}^{2+}][\text{Fol}^{2-}] = (C_{\text{соли}}/\omega) \cdot (C_{\text{соли}}/f) = C_{\text{соли}}^2/\omega f.$$

Константа растворимости фолата европия была оценена также по данным растворимости соли с учетом комплексообразования (табл. 5).

Результаты расчета по программе “Растворимость” [13]:  $\lg \beta_1$  (оптим.) = 5.82,  $\beta_1 = 6.63 \times 10^5$ ; стандартное отклонение  $s^2 = 1.60 \times 10^{-2}$ ;  $\lg K_S$  (средн.) = -25.53.

Для гетерогенного равновесия (6) с участием фолиевой кислоты:



уравнение (7) материального баланса по аниону имеет вид:

$$C_{\text{Fol}} = [\text{H}_3\text{Fol}] + [\text{H}_2\text{Fol}^-] + [\text{Hfol}^{2-}] + [\text{Fol}^{3-}] = [\text{Fol}^{3-}]f, \quad (7)$$

где функция протонизации  $f = 1 + B_1h + B_2h^2 + B_3h^3$ . Из равновесия (6) и уравнения (7) следует, что  $C_{\text{Fol}} = C_{\text{к-ты}} = [\text{Fol}^{3-}]f$ ,  $[\text{Fol}^{3-}] = C_{\text{Fol}}/f$ , откуда  $K_S(\text{H}_2\text{Fol} \cdot 2\text{H}_2\text{O}) = [\text{H}^+]^3[\text{Fol}^{3-}] = [\text{H}^+]^3(C_{\text{Fol}}/f)$ , где значение  $[\text{H}^+]$  рассчитывали из экспериментальных значений pH насыщенных растворов, а ана-

литическую концентрацию всех ионов фолиевой кислоты  $C_{\text{Fol}}$  определяли спектрофотометрически.

Для установления возможности количественной регенерации фолиевой кислоты из малорастворимого фолата европия(III) навеску соли  $m(\text{Eu}_2\text{Fol}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}) = 0.1756$  г помешали в 6.5 мл 0.11 М раствора соляной кислоты. Через 30 мин наблюдали появление новой фазы – желтого осадка фолиевой кислоты. Со временем (несколько суток) желто-оранжевый осадок соли полностью переходил в желтый. Масса выделенной фолиевой кислоты  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  составила 0.1359 г (99%, по сравнению с рассчитанной 0.1367 г).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фолиевая кислота имеет низкую растворимость в воде, что создает трудности при синтезе ее солей, когда необходимо создавать pH не ниже 5.5, чтобы происходило выделение фолата металла, а не самой фолиевой кислоты, так как последняя уже при pH 4.7 образует гель. Для этого исходный раствор фолиевой кислоты должен иметь pH 6.7–7.0 ( $\text{H}_2\text{Fol} : \text{NaOH} \approx 1 : 2$ ).

**Таблица 5.** Данные по растворимости, расчету константы растворимости  $\text{Eu}_2\text{Fol}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  и константы устойчивости комплекса  $[\text{EuFol}]^+$  ( $I = 0.1$ ,  $K_{h1}(\text{Eu}^{3+}) = 1.23 \times 10^{-8}$ ,  $\lg B_1 = 6.75$ ,  $\lg B_2 = 11.40$ )

$C_{\text{Fol}}$ , моль/л	$C_{\text{Eu}}$ , моль/л	$D_{300}$	pH	$-\lg K_S$
$1.68 \times 10^{-4}$	$1.12 \times 10^{-4}$	0.397	5.34	25.44
$1.09 \times 10^{-4}$	$7.27 \times 10^{-5}$	0.279	5.72	25.54
$1.41 \times 10^{-4}$	$9.40 \times 10^{-5}$	0.342	5.39	25.61

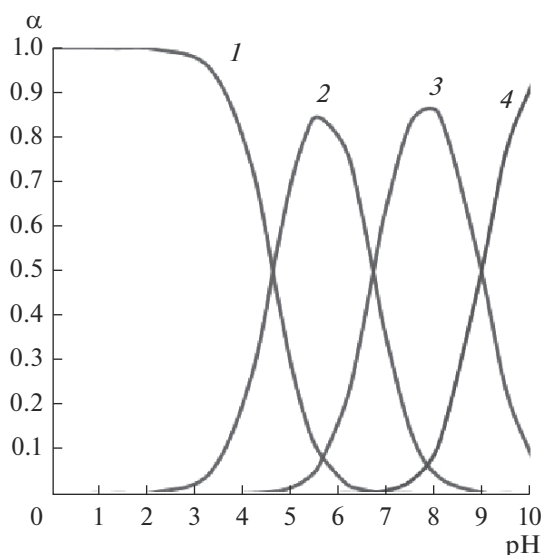
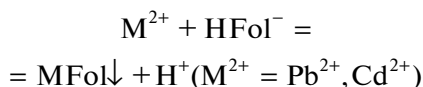


Рис. 3. Диаграмма выхода частиц фолиевой кислоты: 1 –  $\text{H}_3\text{Fol}$ , 2 –  $\text{H}_2\text{Fol}^-$ , 3 –  $\text{HFol}^{2-}$ , 4 –  $\text{Fol}^{3-}$  ( $\lg B_1 = 9.00$ ,  $\lg B_2 = 15.75$ ,  $\lg B_3 = 20.40$ ;  $pK_1 = 4.65$ ,  $pK_2 = 6.75$ ,  $pK_3 = 9.00$ ).

Молекула фолиевой кислоты представляет собой трехосновную кислоту, от которой последовательно отщепляются два протона карбоксильных групп глутаминового остатка, и только избыток  $\text{OH}^-$ -групп в растворе приводит к отрыву протона от группы  $\text{NH}_3^+$  цвиттер-иона ( $\text{pH} > 8$ ). На рис. 3 представлена диаграмма распределения различных форм фолиевой кислоты.

Из диаграммы выхода частиц фолиевой кислоты можно сделать вывод, что в области  $\text{pH} 5.8\text{--}7.0$ ,  $\sim 5.5$  (табл. 4, 5), в которой изучали растворимость фолатов свинца(II), кадмия и европия(III), выход частиц  $\text{H}_3\text{Fol}$  составляет  $\sim 0.05\text{--}0.02$  (5–2%), 0.09 (9%) соответственно. Пренебрегая этими величинами, можно считать кислоту двухосновной. С учетом данных по растворимости фолиевой кислоты ( $\text{pH} \sim 4.9$ ) выход частиц  $\text{H}_3\text{Fol}$  составляет  $\sim 0.25$  (25%), поэтому расчет константы растворимости фолиевой кислоты сделан на основании ее трехосновности (табл. 3).

При синтезе фолатов металлов в области  $\text{pH} 6.5\text{--}6.9$  (в растворе доминируют ионы  $\text{HFol}^-$  и  $\text{Fol}^{2-}$ ) ионы металлов взаимодействуют не только с ионами  $\text{Fol}^{2-}$ , но и с протонированными фолат-ионами с вытеснением протона:



или



В ИК-спектрах полученных фолатов металлов отсутствует полоса поглощения валентных колебаний неионизированной карбоксильной группы

фолиевой кислоты при  $1770.8 \text{ см}^{-1}$ , а вместо нее появляются полосы в области  $1596\text{--}1602$  и  $1404\text{--}1448 \text{ см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями ионизированных карбоксильных групп. Эти данные свидетельствуют о том, что при синтезе солей из растворов в области  $\text{pH} 6.5\text{--}6.9$  не происходит загрязнения их осадков фолиевой кислотой.

По данным растворимости фолата европия и фолиевой кислоты в  $0.1 \text{ M}$  растворе  $\text{NaCl}$ , фолатов кадмия и свинца в  $0.1 \text{ M}$  растворе  $\text{NaNO}_3$  рассчитаны величины констант растворимости данных соединений (табл. 3, 4), которые можно использовать на практике. Низкую растворимость фолиевой кислоты связывают с наличием прочных межмолекулярных водородных связей в твердой фазе, что приводит к более или менее заметной ассоциации молекул, которая возможна в любом агрегатном состоянии вещества. Благодаря водородным связям в результате ассоциации молекул могут образовываться димеры, линейные или цепочечные полимерные частицы. Такое взаимодействие должно затруднять отрыв молекул друг от друга, т.е. уменьшать растворимость, летучесть вещества, увеличивать его термическую стабильность. Так, согласно данным табл. 1, потеря кристаллизационной воды у фолиевой кислоты наблюдается при достаточной высокой температуре ( $\sim 165^\circ\text{C}$ ) при нагревании на воздухе и при  $145^\circ\text{C}$  – под глубоким вакуумом, при этом вещество становится гигроскопичным [14]. В атмосфере сухого газообразного азота при  $100^\circ\text{C}$  происходит потеря адсорбированной воды [15]. Попытка авторов указанной работы идентифицировать продукты термического разложения фолиевой кислоты с использованием ИК-, масс-спектрологии и дифракции рентгеновских лучей привела к предположению, что вода, фрагмент глутаминовой кислоты удаляются первыми, затем – остальные составляющие фолиевой кислоты.

При нагревании синтезированных фолатов металлов потеря их кристаллизационной воды протекает в интервале  $80\text{--}300^\circ\text{C}$ , деструкция фолат-аниона – при  $240\text{--}600^\circ\text{C}$ .

Фолат европия(III)  $\text{Eu}_2\text{Fol}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $K_S = 2.1 \times 10^{-25}$ ), дающий при диссоциации в насыщенном растворе пять ионов, как и оксалаты лантаноидов ( $\text{Ln}$ ) состава  $\text{Ln}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot (5\text{--}10)\text{H}_2\text{O}$  ( $K_S = 10^{-25}\text{--}10^{-29}$ ), по растворимости похож на них [16]. Найденное по данным растворимости фолата европия для комплексного иона  $[\text{EuFol}]^+$  значение  $\lg \beta_1 = 5.82$  удовлетворительно согласуется с данными по устойчивости глутаминатных комплексов других редкоземельных элементов: так, величина  $\lg \beta_1(\text{LnGlut}^+)$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}\text{--}\text{Er}$ ) изменяется в интервале  $4.77\text{--}5.94$  [17]. Это сходство связано с тем, что в состав фолиевой кислоты входит остаток глутаминовой кислоты, являющийся определяющим в комплексообразовании.

Растворение солей является сложным физико-химическим процессом, механизм которого не



исследован в достаточной степени, поэтому в каждом конкретном случае растворимость солей определяется экспериментально. Строгая теория растворимости химических соединений в настоящее время отсутствует, но имеются некоторые полуэмпирические правила. Так, в [18] показано, что минимальная растворимость простых и комплексных солей в воде достигается при отношении радиусов ионов  $r_M/r_L$  для солей типа  $ML$ , равном 0.7, а для солей типа  $ML_2$  — 1.1. Найдена корреляция растворимости солей и разности масс между анионами (L) и катионами (K) для галогенидов, карбонатов, сульфатов, нитратов ионов щелочных, щелочноземельных металлов и иона аммония [19]. Характер корреляции определяется типом аниона. Растворимость солей повышается с увеличением разности масс. Авторы предполагают, что независимо от сложности состава солей разность масс, отнесенная к молекулярной массе соединения (MM)

$$(M_L - M_K)/MM,$$

может использоваться для оценки степени гетерополярности (ионности) связи между ионами, которая определяет механизм распада кристаллической структуры солей, состоящий из ряда химических реакций, и их растворимость. Оценка же гетерополярности связи с использованием поляризации ионов, электроотрицательности входящих в состав соли атомов в случае сложных по составу солей оказывается затруднительной. Разность масс может использоваться для оценки концентраций насыщенных растворов солей.

Применение эмпирического подхода разности масс к растворимости фолатов свинца(II) и кадмия приводит к следующему. Увеличению гетерополярности связи (0.359 (PbFol) и 0.593 (CdFol)), оцененной с использованием понятия разности масс, соответствует и увеличение растворимости фолата кадмия по сравнению с фолатом свинца (величина  $K_S$  фолатов свинца(II) и кадмия составляет соответственно  $6.17 \times 10^{-10}$  и  $2.29 \times 10^{-8}$ ).

Для извлечения фолиевой кислоты из биологических жидкостей (рН ~6) за счет образования малорастворимой соли состава  $Eu_2(C_{19}H_{17}N_7O_6)_3 \cdot 12H_2O$  ( $\lg K_S = -24.68$  по данным растворимости соли без учета комплексообразования и  $\lg K_S = -25.53$  с его учетом) могут быть использованы растворимые соли европия(III) (хлорид, нитрат). Из выделенного осадка фолата европия(III) в кислом растворе с невысокой концентрацией сильной кислоты (необходимо учитывать амфотерность фолиевой кислоты) происходит ее количественное выделение (99%) в виде осадка, регенерируется также в растворе и ион европия.

Предельно допустимая концентрация ионов свинца в питьевой воде составляет 0.03 мг/л или  $6.21 \times 10^{-3}$  моль/л (СП 2.1.4.1075-01). Поскольку определенное нами значение  $K_S(PbFol \cdot 4H_2O) =$

$= 6.17 \times 10^{-10}$ , равновесная концентрация ионов свинца в насыщенном растворе фолата свинца составляет  $2.5 \times 10^{-5}$  моль/л, что ниже ПДК свинца. В связи с этим, вероятно, возможно применение фолиевой кислоты, а лучше ее растворимых солей, например фолата натрия, в качестве адъюванта при отравлении ионами свинца. Фолат-анион при этом уменьшает всасывание ионов свинца в кровь из желудочно-кишечного тракта за счет образования малорастворимого фолата свинца, который выводится из организма.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kleemann A.* Pharmaceutical Substances. Thieme. Pdf. 4Th Ed 2000. P. 925.
2. *Карпов О.И., Зайцев А.А.* Риск применения лекарственных при беременности и лактации. Справочное руководство. СПб., 1998. 352 с.
3. *Flanagan R.J., Jones A.L.* Antidotes. Taylor and Francis. London, 2002. 326 p.
4. *Moghadami M., Masoumpoor M., Tabei S.M.B. et al.* // Iran. J. Med. Sci. 2008. V. 33. № 1. P. 22.
5. *Zhang Yong, Xu Mei-Ying, Jiang Tie-Kun et al.* // Chin. Chem. Lett. 2014. V. 25. № 5. P. 815.
6. *Yalkowsky Samuel H., He Yan, Jain Parijat.* Handbook of Aqueous Solubility Data. CRC Press. 2010. 1608 p.
7. *Skorik N.A.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2015. V. 60. № 11. P. 1402. [*Скорик Н.А.* // Журн. неорганической химии. 2015. Т. 60. № 11. С. 1531.]
8. *El-Wahed A.M.G., Refat M.S., El-Megharbel S.M.* // Spectrochim. Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2008. V. 70. № 4. P. 916.
9. *Hamed E., Attia M.S., Bassiouny K.* // Bioinorg. Chem. Appl. V. 2009. Article ID 979680. <https://doi.org/10.1155/2009/979680>
10. *Fazary Ahmed E., Ju Yi-Hsu, Rajhi Aisha Q. et al.* // Open Chem. 2016. V. 14. № 1. P. 287.
11. *Deacon G.B., Phillips R.J.* // Coord. Chem. Rev. 1980. V. 33. P. 227.
12. *Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К.* Справочник биохимика / Пер. с англ. М.: Мир, 1991. 544 с.
13. *Скорик Н.А., Чернов Е.Б.* Расчеты с использованием персональных компьютеров в химии комплексных соединений. Томск, 2009. 90 с.
14. *Шнайдем Л.О.* Производство витаминов. М.: Пищевая промышленность, 1973. 443 с.
15. *Vora A., Riga A., Dollimore D., Alexander K.S.* // Thermochim. Acta. V. 392–393. 2002. P. 209.
16. *Яцимирский К.Б., Костромина Н.А., Шека З.А. и др.* Химия комплексных соединений редкоземельных элементов. Киев: Наук. думка, 1966. С. 177.
17. *Севрюгина Ю.Ю.* Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М., 1994. 19 с.
18. *Яцимирский К.Б.* Термохимия комплексных соединений. М.: Изд-во АН СССР, 1951. 251 с.
19. *Шулындин А.А.* // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1999. Т. 40. № 4. С. 233.