

ФИЗИКОХИМИЯ  
РАСТВОРОВ

УДК 546.654:5+546.661:2+546.04

ОБРАЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  С ГИДРАЗОНАМИ  
ПИРИДОКСАЛЬ-5-ФОСФАТА В НЕЙТРАЛЬНОМ БУФЕРЕ ТРИС-НСІ

© 2021 г. Г. А. Гамов<sup>а</sup>, \*, М. Н. Завалишин<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Ивановский государственный химико-технологический университет,  
пр-т Шереметевский, 7, Иваново, 153000 Россия

\*e-mail: ggamov@isuct.ru

Поступила в редакцию 10.03.2021 г.

После доработки 08.06.2021 г.

Принята к публикации 09.06.2021 г.

Синтезированы гидразоны пиридоксаль-5-фосфата и гидразидов 4-гидроксibenзойной, 3-гидрокси-синафталин-2-карбоновой кислот и L-тирозина. Исследовано комплексообразование ионов  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  с этими гидразонами в нейтральном водном растворе (0.05 М буфер ТРИС-НСІ, рН 7.2). Определен наиболее вероятный стехиометрический состав комплексов и условные константы их устойчивости при фиксированном значении рН. Рассмотрена возможность использования гидразонов пиридоксаль-5-фосфата для создания флуоресцентных сенсоров для биологических исследований или контрастных веществ для МРТ.

*Ключевые слова:* лантанид(III), гидразон, пиридоксаль-5-фосфат, комплексообразование

DOI: 10.31857/S0044457X21100056

## ВВЕДЕНИЕ

Ионы лантанидов(III) благодаря своему электронному строению и люминесцентным свойствам находят широкое применение при создании биологических флуоресцентных проб и контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии. Выбор иона позволяет регулировать область испускания флуоресцентной пробы: так, соединения  $\text{Eu}^{3+}$  дают красный свет,  $\text{Tb}^{3+}$  – зеленый,  $\text{Sm}^{3+}$  – оранжевый [1],  $\text{Ce}^{3+}$  – от фиолетово-синего до голубовато-зеленого [2, 3], в то время как соединения  $\text{Yb}$ ,  $\text{Nd}$ ,  $\text{Er}$  эмитируют в ближней ИК-области [1]. Для МРТ-диагностики оптимальным является использование соединений  $\text{Gd}^{3+}$  из-за наибольшего числа неспаренных электронов (конфигурация  $f^7$ ) [4]. Для синтеза комплексов лантанидов(III) обычно используются полидентатные хелатирующие либо макроциклические N,O-донорные лиганды [5, 6]. При этом необходимо учитывать, что молекулы воды, остающиеся в координационной сфере металла, ухудшают люминесцентные свойства комплекса, но необходимы для использования его в качестве контрастного агента в МРТ [5]. Образующиеся комплексы должны иметь высокую устойчивость во избежание токсического действия катионов лантанидов [7].

Представляет интерес исследовать устойчивость комплексов некоторых лантанидов, а имен-

но  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Gd}^{3+}$ , с таким классом хелатирующих N,O-донорных лигандов, как гидразоны, производные пиридоксаль-5-фосфата, в нейтральном водном растворе. Ранее было показано, что такие гидразоны способны связывать ионы d-металлов в прочные координационные соединения [8–11] даже в фосфатном буфере, причем они могут конкурировать за ион металла даже с некоторыми белками-металлошаперонами [8]. Однако хелатирование ионов f-металлов может оказаться не таким эффективным, и тогда гидразоны пиридоксаль-5-фосфата не следует использовать для создания новых флуоресцентных проб либо контрастирующих агентов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гидразоны, образованные пиридоксаль-5-фосфатом (PLP) и гидразидами 4-гидроксibenзойной (4НВН), 3-гидрокси-синафталин-2-карбоновой (3ННН) кислот и L-тирозина (TYR) (рис. 1), синтезировали аналогично [11] из реагентов, приобретенных в Sigma.

Водный раствор 1 ммоль пиридоксаль-5-фосфата объемом 25 мл, нагретый до 90°C, приливали к 25 мл водно-этанольного (1 : 1 об. %) раствора гидразида соответствующей кислоты, нагретого также до 90°C. Наблюдали моментальное образование кристаллического продукта, который отстаивали при комнатной температуре в тече-

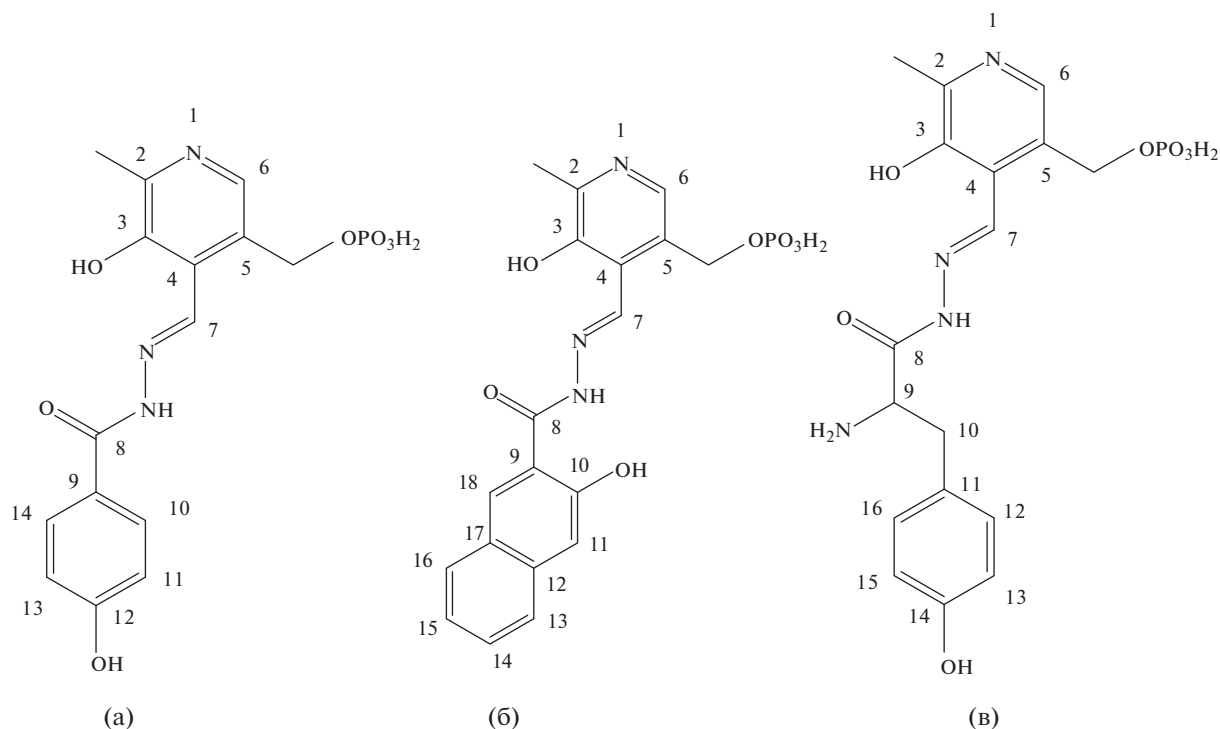


Рис. 1. Структурные формулы гидразонов PLP-4NHВН (а), PLP-3HNNH (б), PLP-TYR (в) с нумерацией атомов, использованной для отнесения сигналов в спектрах ЯМР.

ние 1 ч, фильтровали, промывали ледяной водой и ацетоном и высушивали на воздухе до постоянной массы. Выход продуктов составил 80–85%, их структура подтверждена методами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР- и ИК-спектроскопии. Отнесение сигналов в спектре ЯМР выполнено на основании двумерных  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  HSQC-экспериментов. Использовали следующие обозначения мультиплетности: s – синглет, d – дублет, t – триплет, ddd – дублет дублетов дублетов. В ИК-спектрах применяли следующие обозначения: ос – очень сильная, с – сильная, ср – средняя, сл – слабая.

**Пиридоксаль-5-фосфат 4-гидроксибензокарбогидразон (PLP-4NHВН).** Бледно-желтые кристаллы.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , pD ~ 13),  $\delta$ , млн. д.: 8.32s (1H, H<sub>7</sub>), 7.44s (1H, H<sub>6</sub>), 7.28d ( $^3J = 8.7$  Гц, 2H, H<sub>10,14</sub>), 6.30d ( $^3J = 8.7$  Гц, 2H, H<sub>11,13</sub>), 4.60d ( $^3J = 4.0$  Гц, 2H, H<sub>5</sub>), 2.05s (3H, H<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , pD ~ 13),  $\delta$ , млн. д.: 170.7 (C<sub>8</sub>), 166.2 (C<sub>3</sub>), 154.6 (C<sub>2</sub>), 149.0 (C<sub>12</sub>), 145.0 (C<sub>7</sub>), 134.7 (C<sub>6</sub>), 130.4 (C<sub>5</sub>), 129.9 (C<sub>10,14</sub>), 122.3 (C<sub>9</sub>), 118.3 (C<sub>11,13</sub>), 116.0 (C<sub>4</sub>), 61.7 (C<sub>5</sub>), 17.8 (C<sub>2</sub>). ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3552 ос, 3477 ос, 3415 ос, 3236 ср  $\nu(\text{NH}, \text{OH})$ , 2961 сл  $\nu_{\text{as}}(\text{CH})$ , 1637 с амид-I, 1616 с, 1558 сл, 1479 сл, 1382 ср, 1278 ср, 1176 с, 1091 ср, 1020 ср. M [гидразон + H] 381.92 (расч. 382.07).

**Пиридоксаль-5-фосфат 3-гидроксинафтоил-2-гидразон (PLP-3HNNH).** Ярко-желтые кристаллы.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , pD ~ 13),  $\delta$ , млн. д.: 8.05s (1H, H<sub>7</sub>),

7.93s (1H, H<sub>6</sub>), 7.27d ( $^3J = 7.9$  Гц, 1H, H<sub>16</sub>), 7.17s (1H, H<sub>18</sub>), 7.05d ( $^3J = 7.9$  Гц, 1H, H<sub>13</sub>), 6.89t ( $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H<sub>15</sub>), 6.71t ( $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H<sub>14</sub>), 6.62s (1H, H<sub>11</sub>), 4.59d ( $^3J = 5.0$  Гц, 2H, H<sub>5</sub>), 1.93s (3H, H<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , pD ~ 13),  $\delta$ , млн. д.: 162.8 (C<sub>8</sub>), 157.8 (C<sub>10</sub>), 149.12 (C<sub>3</sub>), 147.6 (C<sub>7</sub>), 137.3 (C<sub>2</sub>), 137.2 (C<sub>18</sub>), 132.0 (C<sub>12</sub>), 130.5 (C<sub>13</sub>), 130.7 (C<sub>17</sub>), 128.4 (C<sub>16</sub>), 127.5 (C<sub>15</sub>), 120.6 (C<sub>14</sub>), 112.3 (C<sub>11</sub>), 121.3 (C<sub>9</sub>), 124.2 (C<sub>4</sub>), 124.4 (C<sub>5</sub>), 130.4 (C<sub>6</sub>). ИК,  $\text{cm}^{-1}$ : 3550 ос, 3477 ос, 3411 ос  $\nu(\text{NH}, \text{OH})$ , 2924 сл  $\nu_{\text{as}}(\text{CH})$ , 1637 с амид-I, 1616 ос, 1530 сл, 1458 сл, 1383 ср, 1189 сл, 1093 сл, 1052 сл. M [гидразон-H] 430.03 (расч. 430.09).

**Пиридоксаль-5-фосфат L-тирозиноилгидразон (PLP-TYR).** Бледно-желтые кристаллы.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , pD ~ 13),  $\delta$ , млн. д.: 8.30s (1H, H<sub>7</sub>), 7.50s (1H, H<sub>6</sub>), 6.90d ( $^3J = 8.5$  Гц, 2H, H<sub>12,16</sub>), 6.53d ( $^3J = 8.5$  Гц, 2H, H<sub>13,15</sub>), 4.09t ( $^3J = 7.1$  Гц, 1H, H<sub>9</sub>), 2.75ddd ( $^3J = 21.8$ ,  $^4J = 13.9$ , 7.1 Гц, 2H, H<sub>10</sub>), 2.17s (3H, H<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , pD ~ 13),  $\delta$ , млн. д.: 172.9 (C<sub>8</sub>), 163.4 (C<sub>14</sub>), 160.5 (C<sub>3</sub>), 159.9 (C<sub>2</sub>), 149.1 (C<sub>7</sub>), 151.3, 130.9 (C<sub>6</sub>), 130.5 (C<sub>12,16</sub>), 131.4 (C<sub>11</sub>), 131.3 (C<sub>4</sub>), 117.2 (C<sub>13,15</sub>), 125.2 (C<sub>5</sub>), 62.3 (C<sub>5</sub>), 56.7 (C<sub>9</sub>), 37.2 (C<sub>10</sub>), 18.7 (C<sub>2</sub>). ИК,  $\text{cm}^{-1}$ : 3550 ос, 3474 ос, 3412 ос  $\nu(\text{NH}, \text{OH})$ , 2929 сл  $\nu_{\text{as}}(\text{CH})$ , 1638 с амид-I, 1515 ср, 1382 ср, 1263 ср, 1069 сл. M [гидразон + H] 424.85 (расч. 425.11).

Кроме того, синтезирован комплекс  $Gd^{3+}$  с гидразоном PLP-4НВН. К этанольно-диметилсульфоксидному раствору (1 : 1 об.) гидразона PLP-4НВН (0.3 ммоль, 0.1144 г) объемом 25 мл добавляли 5 мл раствора  $GdCl_3 \cdot 6H_2O$  в ДМСО (0.15 ммоль, 0.0558 г) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч, затем реакционную массу выливали в стакан с холодной дистиллированной водой. Выпавший желто-оранжевый осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, этанолом, ацетоном и высушивали до постоянной массы при 50°C. Продукт исследовали методом ИК-спектроскопии,  $cm^{-1}$ : 3415 ос, 3236 ср  $\nu(OH)$ , 2919 с  $\nu_{as}(CH)$ , 2851 с  $\nu_s(CH)$ , 1616 с, 1510 сл, 1454 сл, 1384 ср, 1272 ср, 1177 сл, 1081 сл.

По сравнению со свободным лигандом заметно уменьшение числа полос поглощения, особенно в области валентных колебаний OH и NH и первой амидной полосы, а также смещение пиков, связанных с колебаниями связей C=C и C=N ароматических колец и мостикового фрагмента молекулы гидразона. Кроме того, уменьшается количество пиков, соответствующих валентным колебаниям связей P=O и P-O-C (P-O-N) при 1250–1280 и 1000–1100  $cm^{-1}$  соответственно. В электронном спектре поглощения комплекса, растворенного в буфере 0.05 М ТРИС-НСI (рН 7.2), появляется новая полоса при 395 нм. Основное светопоглощение свободного лиганда приходится на область 300–310 нм, в которой происходят переходы в единой  $\pi-p-p-p$ -электронной системе. В масс-спектре не обнаруживается пиков, соответствующих комплексу стехиометрии 1 : 1 либо 1 : 2, но присутствует набор пиков 719–725 ед., интенсивность которых пропорциональна природному содержанию стабильных изотопов гадолиния ( $^{154}Gd$ ,  $^{155}Gd$ ,  $^{156}Gd$ ,  $^{157}Gd$ ,  $^{158}Gd$  и  $^{160}Gd$ ). Вероятно, это набор линий соответствует продукту частичного разрушения комплекса  $Gd(PLP-4НВН)_2$ .

Соединения  $LaCl_3 \cdot 7H_2O$ ,  $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ ,  $Eu(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  и  $GdCl_3 \cdot 6H_2O$  марки “х. ч.” (Редкийметалл.рф, Россия) использовали без предварительной очистки. Массовая доля кристаллогидрата лантанида варьировалась в пределах 99.0–99.4 мас. %. Буферные растворы с рН 7.2 были приготовлены на основе *трис*(гидроксиэтил)аминометана (ТРИС, Sigma-Aldrich, США). Буфер доводили до нужного значения кислотности среды, контролируемого потенциометрически, стандартизованной 1 М НСI.

Все растворы были приготовлены на бидистиллированной воде ( $\kappa = 1.7$  мкСм/см, рН 6.6).

Отметим, что реакция между альдегидом и гидразидом обратима, хотя и смещена в сторону образования гидразона, а пиридоксаль-5-фосфат

образует устойчивые основания Шиффа и с буферным агентом (ТРИС) [12]. Спустя сутки в спектрах буферных растворов гидразонов наблюдались изменения, свидетельствующие об их распаде и образовании продуктов с ТРИС. По этой причине использовали только свежеприготовленные растворы.

Электронные спектры поглощения растворов гидразонов PLP-4НВН, PLP-3ННН и PLP-ТYR, а также смесей гидразонов и катионов металлов ( $C_{hydr} = (4.0 \pm 0.7) \times 10^{-5}$  моль/л,  $C_{Ln^{3+}} = (1-27) \times 10^{-6}$  моль/л) в буферных растворах ТРИС-НСI (рН 7.2) были зарегистрированы на спектрофотометре Shimadzu UV 1800 в диапазоне длин волн 210–500 нм и оптических плотностей 0–1. Использовали кварцевые кюветы с толщиной поглощающего слоя 1 см. Погрешность определения длины волны не превышала 0.5 нм, точность измерения оптической плотности была равна  $\pm 0.003$  ед. Температуру поддерживали на уровне  $298.2 \pm 0.1$  К при помощи внешнего термостатирования.

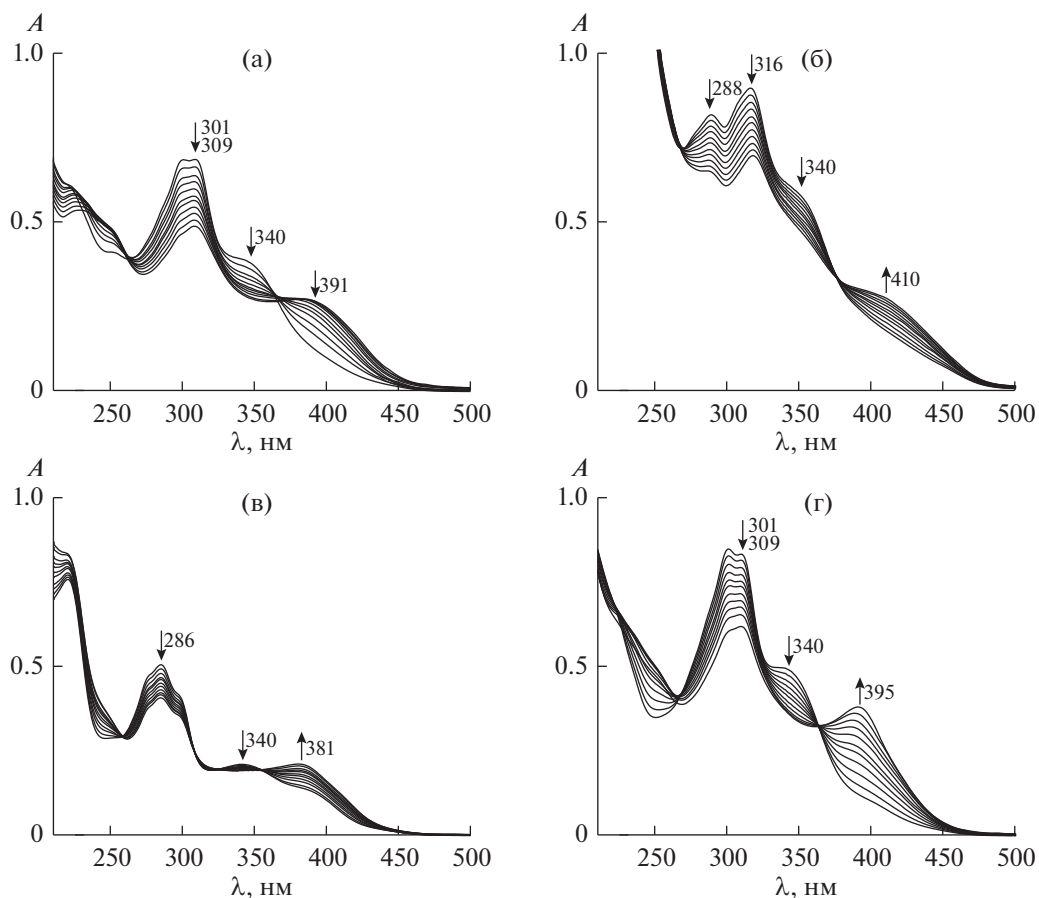
Наиболее вероятный стехиометрический состав комплексов лантанидов(III) с гидразонами и условные константы устойчивости были рассчитаны по данным спектрофотометрического титрования при помощи программного обеспечения KEV [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При титровании растворов гидразонов PLP-4НВН, PLP-3ННН и PLP-ТYR растворами солей лантанидов(III) в среде ТРИС-НСI в электронных спектрах поглощения наблюдаются типичные изменения. Интенсивность коротковолновой полосы поглощения, обусловленной переходом в электронной  $\pi-p-p-p$ -системе, объединяющей молекулу гидразона, ослабевает, а в длинноволновой части спектра появляется новая полоса (рис. 2). Поскольку перенос заряда как от металла к лиганду, так и от лиганда к металлу в случае *f*-элементов является высокоэнергетическим [14], едва ли возникающий длинноволновый максимум поглощения обусловлен им. Более вероятно, что наблюдаемые спектральные изменения связаны с принятием определенной конформации, в которой гидразоны способны к хелатированию, а также с появлением вблизи молекул лиганда иона с высоким зарядом.

Аналогичные спектральные изменения отмечены при комплексообразовании ионов *d*-металлов с гидразонами, производными пиридоксаль-5-фосфата [8–11].

Первой задачей является определение стехиометрического соотношения, в котором взаимодействуют катионы и лиганды. Для этого необхо-



**Рис. 2.** Примеры спектрофотометрического титрования растворов: а – PLP-4НВН ( $3.39 \times 10^{-5}$  моль/л)– $\text{La}^{3+}$  ( $(0-2.63) \times 10^{-5}$  моль/л); б – PLP-3ННН ( $4.02 \times 10^{-5}$  моль/л)– $\text{Ce}^{3+}$  ( $(0-1.09) \times 10^{-5}$  моль/л); в – PLP-ТYR ( $3.77 \times 10^{-5}$  моль/л)– $\text{Eu}^{3+}$  ( $(0-9.95) \times 10^{-6}$  моль/л); г – PLP-4НВН ( $3.93 \times 10^{-5}$  моль/л)– $\text{Gd}^{3+}$  ( $(0-1.02) \times 10^{-5}$  моль/л) в 0.05 М буфере ТРИС-НСI (рН 7.2).

димо знать, как именно происходит координация металла.

Известно, что в гидратную оболочку ионов лантанидов(III) начала ряда входят девять молекул воды, в то время как для тяжелых представителей семейства характерно гидратное число 8 (ионы промежуточных элементов существуют в водном растворе в виде смеси нона- и октагидратов) [15]. В комплексах с ионами *d*-элементов исследуемые гидразоны являются тридентатными лигандами, как следует из результатов рентгеноструктурного анализа комплексов с аналогичными лигандами [16–18]. Они координируют катион переходного металла через атом кислорода в положении 3 остатка пиридоксаль-5-фосфата, иминный атом азота и атом кислорода карбонильной группы. Для комплексов лантанидов с гидразонами либо основаниями Шиффа аналогичной структуры также характерна координация металла через карбонильную (карбоксылную) группу [19–22], иминный атом азота [19–24] и боковую гидроксигруппу [19, 21–23] либо гетеро-

атом азота [23, 24]. Однако в исследуемых в настоящей работе лигандах, в отличие от описанных в литературе [19–24], есть еще и фосфатная группа, также способная к комплексообразованию с лантанидами. Об ее участии в образовании координационных соединений можно косвенно судить по изменениям в области  $1000-1400 \text{ см}^{-1}$  ИК-спектра свободного лиганда и комплекса с  $\text{Gd}^{3+}$  (рис. 3).

Так, для свободного лиганда валентные колебания связи  $\text{P}=\text{O}$  [25] проявляются в виде двух полос при  $1251$  и  $1278 \text{ см}^{-1}$ , в то время как для комплекса  $\text{Gd}^{3+}$  в спектре обнаруживается один пик при  $1272 \text{ см}^{-1}$ . Полосы при  $1020$  и  $1091 \text{ см}^{-1}$ , которые могут быть отнесены к валентным колебаниям  $\text{P}-\text{O}-\text{C}$  ( $\text{P}-\text{O}-\text{H}$ ) свободного лиганда [25], при комплексообразовании также сливаются в один пик при  $1081 \text{ см}^{-1}$ . Кроме того, в спектрах  $^{31}\text{P}$  ЯМР гидразона PLP-4НВН отмечено смещение резонанса в сильное поле при комплексообразовании с  $\text{La}^{3+}$  (от 3.35 до  $-2.54$  млн. д.). Для сравне-

ния в цинковом комплексе PLP-4НВН сигнал фосфора смещен незначительно (3.17 млн. д.).

Следовательно, учитывая высокое координационное число катионов *f*-элементов и дентатность лигандов, теоретически можно допустить образование комплексов состава  $\text{LnL}'$ ,  $\text{LnL}'_2$  и  $\text{LnL}'_3$ .

Вследствие сильного гидролиза ионов лантанидов(III) даже в нейтральной среде (за исключением  $\text{La}^{3+}$ ) и образования малорастворимого соединения церия(III) с ТРИС, обнаруженного нами ранее [26], приходилось поддерживать трех-четырёхкратный избыток лиганда по сравнению с ионами металлов. Это означает, что графический метод неприменим для определения стехиометрии комплекса [27]. Кроме того, в ряде случаев [28, 29] такие способы могут давать неверные результаты. По этой причине для определения наиболее вероятного стехиометрического состава комплекса при помощи программного обеспечения KEV [13] экспериментальные спектральные данные описывали при помощи трех моделей, предполагающих образование частиц  $\text{LnL}'$ ,  $\text{LnL}'_2$  и  $\text{LnL}'_3$ . Из этих моделей наиболее правдоподобной признана имеющая физический смысл и обеспечивающая удовлетворительные статистические критерии. Например, при описании данных эксперимента рис. 2а предположение об образовании комплекса состава  $\text{LaL}'$  приводило к  $\lg\beta'_1 = 5.41$  со стандартной погрешностью 5.70 лог. ед., что явно неудовлетворительно. Предположение

об образовании комплекса  $\text{LaL}'_2$  с  $\lg\beta'_2 = 10.58 \pm 0.32$  дает намного лучший результат. Модель, согласно которой образуется  $\text{LaL}'_3$ , возвращает еще меньшую величину стандартного отклонения ( $\lg\beta'_3 = 13.39 \pm 0.15$ ), однако для обеспечения хорошего описания экспериментальных оптических плотностей расчетными молярными коэффициентами светопоглощения комплексной частицы в диапазонах длин волн 280–316 и 338–354 нм должны быть отрицательными, что не имеет физического смысла. Следовательно, наиболее адекватной является модель образования бис-лигандного комплекса лантанта(III). Аналогичные расчеты были проведены для всех сочетаний металл-лиганд. Отметим, что также были протестированы стехиометрические модели, предполагавшие одновременное образование комплексов состава  $\text{ML}$  и  $\text{ML}_2$ , а также  $\text{ML}_2$  и  $\text{ML}_3$ . При этом расчет возвращал значение  $\lg\beta'_2$ , близкое к тому, что было рассчитано в модели, учитывающей образование только  $\text{ML}_2$ , а выход другого комплекса был пренебрежимо мал ( $\lg\beta'_1$  либо  $\lg\beta'_3$  были также малы). Таким образом, предположение об

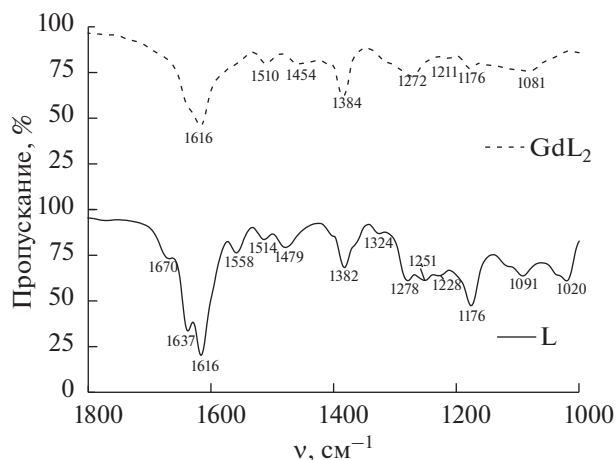


Рис. 3. ИК-спектр гидразона PLP-4НВН и его комплекса с  $\text{Gd}^{3+}$  в КВг.

образовании единственного комплекса состава  $\text{LaL}'_2$  является оптимальным способом описания экспериментальных данных в выбранных концентрационных условиях. Оставшиеся места в координационной сфере катионов занимают молекулы воды, что негативно сказывается на флуоресцентных свойствах комплексов, однако положительно влияет на возможность использования комплекса  $\text{Gd}^{3+}$  в качестве контрастного вещества для МРТ [5]. Вероятно, образование комплекса с тремя молекулами гидразона затруднено из-за стерического фактора, связанного с необходимостью разместить вокруг центрального иона три объемные молекулы.

Как и в предыдущих работах [8–11], определяли условные константы устойчивости комплексов ионов *f*-металлов с гидразонами при постоянной величине pH, обеспечиваемой применением буферного раствора. При этом можно пренебречь протолитическими равновесиями лиганда и металлокомплекса. Помимо целевого процесса образования  $\text{LnL}'_2$  ( $\text{LnL}'$ ,  $\text{LnL}'_3$  при тестировании иных моделей) в стехиометрическую схему закладывались процессы, представленные в табл. 1.

Константы гидролиза ( $K_h$ ) второй и третьей ступени приведены в литературе только для  $\text{La}^{3+}$ , поэтому для  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  принимали  $K_{h1} = K_{h2} = K_{h3}$  по аналогии с [26]. При этом в конце титрования выход гидролизованых форм катионов европия, наиболее подверженного гидролизу, составлял ~4% (в том числе 0.5%  $\text{Eu}(\text{OH})_3$ ), а при попытках продолжить титрование лиганда раствором соли металла помутнение смеси становилось заметно невооруженным глазом через 1–2 добавки. Помутнение раствора ограничивало максимальную общую концентрацию металла и при титровании раствором церия(III), но уже по

**Таблица 1.** Побочные процессы, протекающие в системе, содержащей 0.05 М буфер ТРИС-НСl, ионы  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  и гидразоны PLP-4НВН, PLP-3ННН и PLP-ТYR

Процесс	$\lg K$	Литература
$\text{H}^+ + \text{ТРИС} \leftrightarrow \text{НТРИС}^+$	8.09	[26]
$\text{Ln}^{3+} + n\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{Ln}(\text{OH})_n^{3-n} + n\text{H}^+$	-9.06 (Ln = La, $n = 1$ ), -17.86 (Ln = La, $n = 2$ ), -27.23 (Ln = La, $n = 3$ ), -8.34 (Ln = Ce, $n = 1$ ), -7.79 (Ln = Eu, $n = 1$ ), -8.20 (Ln = Gd, $n = 1$ )	[30 с. 257, 259, 262, 282, 286]
$\text{Ln}^{3+} + \text{ТРИС} \leftrightarrow \text{LnТРИС}^{3+}$	2.53 (Ln = La), 2.59 (Ln = Ce), 2.61 (Ln = Eu), 2.67 (Ln = Gd)	[26]

причине образования малорастворимого комплекса с ТРИС, выход которого не превышал 20%. Выход комплекса с ТРИС для  $\text{Gd}^{3+}$ , который наиболее сильно реагирует с компонентом буферного раствора, составлял ~26% в конце титрования. Выход металлокомплексов гидразонов составлял 40–70% от общей концентрации катиона в конце титрования.

Помимо процессов, указанных в табл. 1, принимали во внимание возможность образования хлоридных либо нитратных комплексов лантанидов(III). Однако константы устойчивости этих координационных соединений малы [31–33], выход в условиях эксперимента был исчезающе мал, поэтому процессы образования  $\text{LnCl}_2^+$  и  $\text{LnNO}_3^{2+}$  были исключены из расчетной схемы.

Рассчитанные условные константы устойчивости комплексов  $\text{LnL}'_2$  приведены в табл. 2. Погрешности в табл. 2 представляют собой полуширину доверительного интервала при доверительной вероятности 0.95 и размере выборки в 3–4 эксперимента.

Как следует из данных табл. 2, природа лиганда практически не сказывается на устойчивости комплекса, за исключением соединения  $\text{Eu}^{3+}$  с

**Таблица 2.** Условные константы устойчивости комплексов  $\lg \beta'_2$   $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  с гидразонами PLP-4НВН, PLP-3ННН и PLP-ТYR в водном растворе при  $T = 298.2$  К и pH 7.2 (0.05 М ТРИС-НСl)

Катион	PLP-4НВН	PLP-3ННН	PLP-ТYR
$\text{La}^{3+}$	$10.48 \pm 0.13$	$10.55 \pm 0.25$	$10.56 \pm 0.14$
$\text{Ce}^{3+}$	$10.05 \pm 0.04$	$9.88 \pm 0.29$	$9.87 \pm 0.06$
$\text{Eu}^{3+}$	$10.39 \pm 0.05$	$10.29 \pm 0.07$	$10.77 \pm 0.21$
$\text{Gd}^{3+}$	$10.44 \pm 0.11$	$10.37 \pm 0.11$	$10.41 \pm 0.09$

PLP-ТYR, которое на ~0.5 лог. ед. более устойчиво, чем комплексы с другими гидразонами. Ион церия(III) образует наименее устойчивые комплексы со всеми хелатирующими гидразонами.

Из зависимости условных констант устойчивости от радиуса иона лантанида (рис. 4) видно, что комплексы  $\text{Ln}^{3+}$  с PLP-4НВН и PLP-3ННН подчиняются закономерности, обратной той, что была отмечена авторами [34] в ряду  $\text{La}^{3+}$ – $\text{Ce}^{3+}$ – $\text{Eu}^{3+}$ – $\text{Gd}^{3+}$  при комплексообразовании с циклическим триамином в среде ДМСО. В этом случае комплекс церия наиболее устойчив, и при переходе к европию и гадолинию константа равновесия уменьшается.

Аномально высокое значение константы устойчивости комплекса  $\text{Eu}^{3+}$ –PLP-ТYR нарушает данную закономерность.

Значения условных констант устойчивости относительно невысоки, что существенно ограничивает возможности применения комплексов лантанидов(III) с гидразонами в живых тканях в качестве флуоресцентных сенсоров или контрастирующих агентов для МРТ. Причина заключается в содержащихся в плазме крови фосфат-ионах (при физиологическом значении pH 7.4 они находятся преимущественно в виде  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , общая концентрация у здорового человека составляет 0.8–1.4 ммоль/л [35]). Лантаниды образуют не только комплексы с гидрофосфат- и дигидрофосфат-ионами [36], но и малорастворимое соединение состава  $\text{LnPO}_4$  с ПР порядка  $10^{-25}$ – $10^{-26}$  [36]. На этом, в частности, основано медицинское применение карбоната лантана(III) для понижения уровня фосфатов в крови при нарушении деятельности почек [4].

Расчеты показывают, что при физиологической концентрации фосфат-ионов 1 ммоль/л и pH 7.4 неизбежно разрушение исследованных

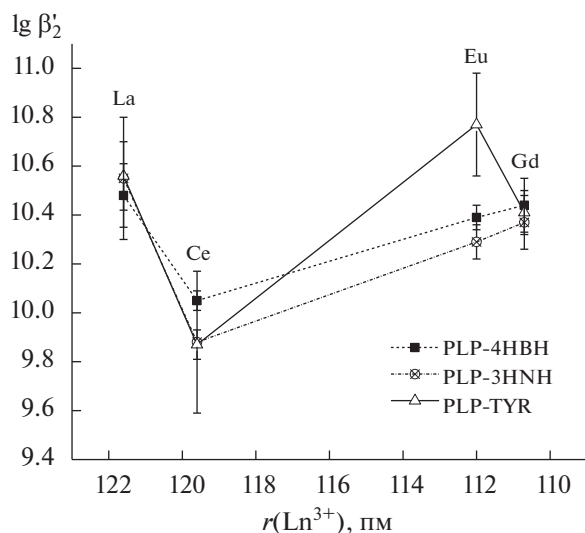


Рис. 4. Зависимость условной константы устойчивости бис-комплексов  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  с гидразонами PLP-4NBH, PLP-3HNNH, PLP-TYR от радиуса катиона.

комплексов лантанидов с гидразонами с концентрацией 0.05 ммоль/л и образование  $\text{LnPO}_4$ . Для сохранения хотя бы 10%-ного выхода комплексной частицы необходима константа устойчивости порядка  $\lg \beta_2' \sim 24.5$ , величина  $\lg \beta_2' \sim 26$  гарантирует сохранение половины комплексных частиц, а  $\lg \beta_2' \sim 28.5$  соответствует связыванию 90% ионов лантанидов(III) в комплекс. Таким образом, можно заключить, что гидразоны пиридоксаль-5-фосфата являются неудачными лигандами для ионов  $\text{Ln}^{3+}$  с точки зрения применения в биологии или медицине.

Результаты расчетов согласуются с экспериментальными данными. Добавление к раствору комплекса  $\text{Gd(III)-PLP-4NBH}$  в 0.05 М ТРИС-НСI (рН 7.2) небольшого количества фосфатного буфера (0.09 М, рН 7.4) приводит к немедленному выпадению желтовато-белого осадка, а спектр отфильтрованного раствора совпадает со спектром свободного лиганда, записанным в среде 0.05 М ТРИС-НСI (рН 7.2) (рис. 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано комплексообразование ионов  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  с гидразонами, производными пиридоксаль-5-фосфата и гидразидов 4-гидроксибензойной, 3-гидрокси-нафталин-2-карбоновой кислот и L-тирозина, в водном растворе при рН 7.2 (0.05 М ТРИС-НСI) и  $T = 298.2$  К. Установлено, что все координационные соединения имеют стехиометрию 1 : 2. По данным спектрофотометрического титрования определены условные констан-

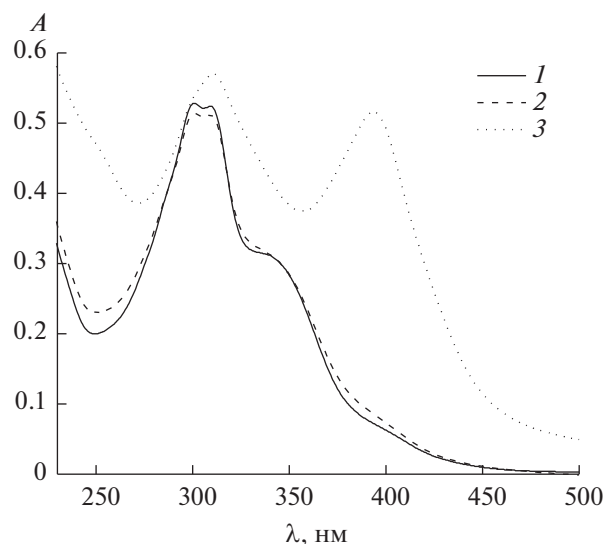


Рис. 5. Электронные спектры поглощения: 1 – гидразона PLP-4NBH в 0.05 М буфере ТРИС-НСI (рН 7.2); 2 – раствора комплекса  $\text{Gd}^{3+}$ -PLP-4NBH, отфильтрованного после добавления фосфат-ионов; 3 – комплекса  $\text{Gd}^{3+}$ -PLP-4NBH в 0.05 М буфере ТРИС-НСI (рН 7.2).

ты устойчивости комплексов при фиксированном значении рН среды. Природа гидразона не оказывает существенного влияния на устойчивость комплексов, за исключением соединения  $\text{Eu}^{3+}$ -PLP-TYR, устойчивость которого выше, чем комплексов европия(III) с другими лигандами, на 0.5 лог. ед. Среди исследованных катионов наименее устойчивые комплексы образует  $\text{Ce}^{3+}$ . Координационные соединения лантанидов(III) с гидразонами пиридоксаль-5-фосфата непригодны для использования в качестве флуоресцентных сенсоров для исследования живых тканей, так как содержат в своем составе молекулы воды, что ухудшает люминесцентные свойства. Кроме того, относительно низкая устойчивость комплексов приводит к их разрушению в присутствии фосфат-ионов в физиологической концентрации.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в НИИ термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета. Синтез лигандов осуществлен в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FZZW-2020-0009). Измерения ЯМР- и ИК-спектров проведены при поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (проект № 14.Z56.20.2026-МК) на оборудовании, входящем в состав ЦКП ИГХТУ и ИХР РАН. Константы устойчивости определены при поддержке РФФИ (проект № 19-33-90160).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abbas Z., Singh P., Dasari S. et al.* // *New J. Chem.* 2020. V. 44. P. 15685. <https://doi.org/10.1039/d0nj03261a>
2. *Harada T., Takamoku K., Nishiyama K.* // *J. Mol. Liq.* 2017. V. 226. P. 35. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.07.072>
3. *Iimori T., Sugawa H., Uchida N.* // *J. Phys. Chem. B.* 2020. V. 124. P. 8317. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c04958>
4. *Bucker P., Richter H., Radbruch A. et al.* // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021. V. 63. Art. 126665. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126665>
5. *Heffern M.C., Matosziuk L.M., Meade T.J.* // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. P. 4496. <https://doi.org/10.1021/cr400477t>
6. *Aulsebrook M.L., Graham B., Grace M.R. et al.* // *Coord. Chem. Rev.* 2018. V. 375. P. 191. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.018>
7. *Rogosnitzky M., Branch S.* // *BioMetals.* 2016. V. 29. P. 365. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9931-7>
8. *Gamov G.A., Zavalishin M.N., Khokhlova A.Y. et al.* // *J. Coord. Chem.* 2018. V. 20. P. 3304. <https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1512708>
9. *Zavalishin M.N., Gamov G.A., Khokhlova A.Yu. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. № 1. P. 119. <https://doi.org/10.1134/S0036023620010209> [*Завалишин М.Н., Гамов Г.А., Хохлова А.Ю. и др.* // *Журн. неорган. химии.* 2020. Т. 65. № 1. С. 117. <https://doi.org/10.31857/S0044457X20010201>]
10. *Gamov G.A., Zavalishin M.N., Khokhlova A.Yu. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 7. P. 1436. [*Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Хохлова А.Ю. и др.* // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 7. С. 1144. <https://doi.org/10.1134/S0044460X18070144> <https://doi.org/10.1134/S1070363218070149>]
11. *Gamov G.A., Zavalishin M.N., Aleksandriyskii V.V. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem. A.* 2019. V. 89. № 2. P. 230. [*Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Александрійский В.В. и др.* // *Журн. общей химии.* 2019. Т. 89. № 2. С. 230. <https://doi.org/10.1134/S0044460X19020100> <https://doi.org/10.1134/S1070363219020105>]
12. *Davis M.D., Edmondson D.E., McCormick D.B.* // *Monatsh. Chem.* 1982. V. 113. P. 999. <https://doi.org/10.1007/BF00799241>
13. *Meshkov A.N., Gamov G.A.* // *Talanta.* 2019. V. 198. P. 200. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.01.107>
14. *Bunzli J.G., Eliseeva S.V.* // *Lanthanide Luminescence. Photophysical, Analytical and Biological Aspects.* Heidelberg: Springer, 2011. P. 15. [https://doi.org/10.1007/4243\\_2010\\_3](https://doi.org/10.1007/4243_2010_3)
15. *Rudolph W.W., Irmer G.* // *J. Solut. Chem.* 2020. V. 49. P. 316. <https://doi.org/10.1007/s10953-020-00960-w>
16. *Muraskova V., Szabo N., Pizla M. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2017. V. 461. P. 111. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.02.014>
17. *Back F., Oliveira G., Roman D. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2014. V. 412. P. 6. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2013.12.008>
18. *Murphy T.B., Johnson D.K., Rose N.J. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 1982. V. 66. P. 67. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)85778-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)85778-3)
19. *Puntus L., Zhuravlev K., Lyssenko K. et al.* // *Dalton Trans.* 2007. P. 4079. <https://doi.org/10.1039/b706020c>
20. *Di Y., Cui X., Liu Y. et al.* // *Polyhedron.* 2019. V. 171. P. 571. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.07.036>
21. *Madanhire T., Davids H., Pereira M.C. et al.* // *Polyhedron.* 2020. V. 184. Art. 114560. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114560>
22. *Ayers K.M., Schley N.D., Ung G.* // *Chem Commun.* 2019. V. 55. P. 8446. <https://doi.org/10.1039/c9cc03934a>
23. *Huang W., Zheng Z., Wu D.* // *Inorg. Chem. Commun.* 2017. V. 84. P. 40. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2017.07.011>
24. *Xie J., Shen S., Chen R. et al.* // *Oncol. Lett.* 2017. V. 13. P. 4413. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6018>
25. *Jin Y., Ma Y., Weng Y. et al.* // *J. Ind. Eng. Chem.* 2014. V. 20. P. 3446. <http://doi.org/10.1016/j.jiec.2013.12.033>
26. *Gamov G.A., Zavalishin M.N., Pimenov O.A. et al.* // *Inorg. Chem.* 2020. V. 59. Iss. 23. P. 17783. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03082>
27. *Filipsky T., Riha M., Hrdina R. et al.* // *Bioorg. Chem.* 2013. V. 49. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2013.06.002>
28. *Ulatowski F., Dabrowa K., Balakier T. et al.* // *J. Org. Chem.* 2016. V. 81. P. 1746. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02909>
29. *Hibbert D.B., Thordarson P.* // *Chem. Commun.* 2016. V. 52. P. 12792. <https://doi.org/10.1039/C6CC03888C>
30. *Brown P.L., Ekberg C.* *Hydrolysis of Metal Ions.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2016. P. 952.
31. *Arisaka M., Takuwa N., Suganuma H.* // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999. V. 72. № 10. P. 2235. <https://doi.org/10.1246/bcsj.72.2235>
32. *Hasegawa Y., Takashima K., Watanabe F.* // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997. V. 70. № 5. P. 1047. <https://doi.org/10.1246/bcsj.70.1047>
33. *Andersson S., Eberhardt K., Ekberg C. et al.* // *Radiochim. Acta.* 2006. V. 94. P. 469. <https://doi.org/10.1524/ract.2006.94.8.469>
34. *Zanonato P.L., Di Bernardo P., Melchior A. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2020. V. 503. Art. 119392. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119392>
35. *Cundy T., Reid I.R., Grey A.* // *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects.* 2014. P. 604. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5140-1.00031-6>
36. *Liu X., Byrne R.H.* // *Geochim. Cosmochim. Acta.* 1997. V. 61. № 8. P. 1625. [https://doi.org/10.1016/S0016-7037\(97\)00037-9](https://doi.org/10.1016/S0016-7037(97)00037-9)