

УДК 54-386:546.622:546.664

О.К.Трунова, Г.В.Шовкова, Я.М.Гайдай, Н.В.Русакова, Т.О.Макотрик, І.М.Григорашева
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПЛЕКСІВ Gd(III) І Dy(III)
З ЕТИЛЕНДІАМІНДІАНТАРНОЮ КИСЛОТОЮ *

Синтезовано комплекси лантанідів (Gd(III), Dy(III)) з етилендіаміндіантарною кислотою при співвідношеннях компонентів 1:1 та 1:2. Вивчено склад та будову синтезованих сполук у розчинах і твердому стані, а також їх основні фізико-хімічні характеристики. В розчинах встановлено утворення комплексних форм різного протонного складу в залежності від рН, розраховано їх константи стійкості. Виявлено, що *f*-метали координують з комплексом через атоми кисню карбоксильних груп та атоми азоту аміногруп ліганду. Вивчено спектрально-люмінесцентні властивості синтезованих сполук. Для комплексів у розчинах виявлено люмінесценцію в УФ-області. В комплексах Gd(III) найбільша інтегральна інтенсивність люмінесценції спостерігається для складу 1:2 ($I_{\text{люм}} = 4.8 \cdot 10^8$). Квантові виходи 4*f*-люмінесценції: 0.014 для Dyedds та 0.021 — для Dy(edds)₂. Досліджено токсичність та стерильність лантанідних комплексів edds і показано, що вони є нетоксичними сполуками (ЛД₅₀ 2550 і 2800 мг/кг для Gdedds і Dyedds відповідно).

ВСТУП. Координаційні сполуки лантанідів, які мають характеристичну люмінесценцію, можна ефективно використовувати у люмінесцентній діагностиці в якості біомаркерів, оскільки в близькому інфрачервоному спектральному діапазоні фоновий сигнал від біооб'єктів є мінімальним, до того ж, люмінесценцію можна збуджувати довгохвильовим нежорстким світлом [1, 2]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) вважається одним із найбільш інформативних і безпечних методів діагностики різних захворювань, оскільки має високу роздільну здатність, що дозволяє одержувати сигнали від дрібних осередків хвороби. В МРТ використовують контрастні речовини, які містять парамагнітний метал (гадоліній або диспрозій), при введенні яких в організм відбувається їх локалізація у внутрішніх органах і підвищується контраст між нормальною та ураженою тканиною [3].

Вільний акваіон гадолінію (III) — отруйний, однак вважається переважно безпечним при введенні у вигляді хелатної сполуки. Для тварин летальна доза (ЛД₅₀) Gd_{aq}³⁺ складає 100—200 мг/кг, однак збільшується на коефіцієнт 100 у хелатів Gd(III) і його токсичність можна порівняти з йодвмісним контрастом [4, 5]. У цьому контексті в роботах [6, 7] розглянуті магнітно-релак-

сометричні характеристики комплексів Gd³⁺ з розчинними у воді каліксареновими лігандами. Висока розчинність комплексів гадолінію з калікс[4]ареном у воді є його ключовою характеристикою як контрастної речовини для МРТ [8, 9]. Однак використання деяких хелатів Gd(III) у деяких пацієнтів приводить до ускладнень [10, 11]. Координаційні сполуки диспрозійу — аналоги контрастних сполук гадолінію. Застосування диспрозійу в якості контрастної речовини, на відміну від гадолінію, є альтернативою при порушеннях гематоенцефалічного бар'єру. Контрастна речовина на основі диспрозійу через менше значення параметру T¹ дає більшу точність розрахунків перфузії в МРТ головного мозку [12].

Протягом останніх десятиліть головною метою при створенні магнітно-контрастних речовин на основі лантанідів був підбір лігандів, які мають високу комплексоутворюючу здатність та можуть забезпечити меншу токсичність комплексів. З цієї точки зору перспективними є комплекси гадолінію та диспрозійу з етилендіамінтетраоцтовою (edta), діетилентріамінпентаоцтовою (dtpa) та етилендіаміндіантарною (edds) кислотами, оскільки вони достатньо стійкі, утворюються в широкому діапазоні рН, добре розчинні

* Роботу виконано в рамках проекту “Розробка технологій синтезу та створення екологічно чистих координаційних сполук на основі біологічно активних комплексонів для діагностичних матеріалів біомедичного призначення”, відповідно до загальноакадемічного конкурсу науково-технічних проектів 2012 р.

у воді. Водорозчинні комплекси Gd з dtra стабільні, нетоксичні й одні з найбільш широко використовуваних сполук в якості контрастних агентів в експериментальних і клінічних дослідженнях [13]. Хелати Gd(III) є гідрофільними і не проходять через гематоенцефалічний бар'єр. Тому дані сполуки здатні проникати у головний мозок лише у тих місцях, де бар'єр порушений чи відсутній (наприклад, у гіпофізі). Таким чином, дані комплекси корисні при ураженнях і пухлинах, куди може просочуватись Gd(III).

Для одержання комплексонатів edds використовували композиції з Gd(III), Mn(II), Fe(II), Fe(III) і Dy(III). Склоподібні білі комплекси одержували нагріванням edds з Gd₂O₃, перекристалізовували та висушували при 500–650 °С і 29 мм рт.ст. Контрастні композиції отримували переважно для стехіометричного співвідношення компонентів (0.001–5.0 моль/л edds і 0.1–1.2 моль/л парамагнітного іона металу) з додаванням ПАВ, кальцій-іонів тощо [14, 15].

Метою даної роботи є синтез і дослідження спектрально-люмінесцентних та токсикологічних характеристик комплексів Gd(III) та Dy(III) з етилендіаміндіантарною кислотою для подальшого створення контрастних речовин для МРТ-діагностики.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Для синтезу комплексів лантанідів з етилендіаміндіантарною кислотою застосовували нітрати лантанідів Ln(NO₃)₃·6H₂O (Ln = Gd(III), Dy(III)). H₄edds синтезували за методикою [16]. Концентрацію металів у розчинах визначали комплексонометричним титруванням (0.01 М) з індикатором арсеназо 1. Розчини етилендіаміндіантарної кислоти готували по точно взятій наважці. рН середовища створювали, використовуючи розчин луку КОН (0.01 М) (х.ч.) та нітратної кислоти HNO₃ (х.ч.).

Комплекси у водних розчинах досліджували методами електронної спектроскопії поглинання (ЕСП) та ЯМ-релаксації при співвідношенні компонентів 1:1 та 1:2 і C_М = 1·10⁻³ М при рН 8, створеному за допомогою Tris-буферу. Оптимальне рН, як і час утворення комплексів при кімнатній температурі (35–40 хв), встановлювали по досягненню максимального 4f-люмінесцентного сигналу. Електронні спектри записували на спектрофотометрі Specord M 40 в області 50000–10000 см⁻¹. Швидкість спин-граткової релаксації

ядер парамагнітних іонів (1/T₁) вимірювали на релаксометрі Minispek p-20 (Bruker). Швидкість релаксації в розчині лінійно залежить від концентрації парамагнітного іона (C_М): (T₁)⁻¹ = ∑ K_iC_М, де K_i — коефіцієнт релаксаційної ефективності (КРЕ) даної парамагнітної частинки. Значення КРЕ (моль⁻¹·с⁻¹), які визначаються експериментально, постійні для акваіона та кожної комплексної частинки певного складу.

Величину рН контролювали за допомогою рН-метра рН-150 МА. Константи стійкості комплексів розраховували використовуючи комп'ютерну програму CLINP 2.1 [17].

Елементний аналіз твердих зразків комплексів із лантанідами на вміст металів проводили на приладі ICPE 9000 фірми Shimadzu. Гідратний склад комплексів визначено методом диференційно-термічного аналізу. Термограми записано на дериватографі Q-1500D системи F.Paulik–J.Paulik–L.Erdey в інтервалі температур 25–500 °С зі швидкістю нагрівання 5 °/хв у платиновому тиглі. ІЧ-спектри сполук знімали на спектрометрі Specord M80 в області 400–4000 см⁻¹ у таблетках з KBr. Спектри збудження, флуоресценції, фосфоресценції та 4f-люмінесценції реєстрували на спектрофлуориметрі Fluorolog FL3-22 (Horiba Jobin Yvon, безозонова лампа Хе-450 W), обладнаним ФЕУ R928P (Hamamatsu, Японія) для видимої області спектра і охолодженням до 77 К фотоопором InGaAs (DSS-IGA020L, Electro-Optical Systems Inc., США) — для ІЧ-області.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Комплексоутворення іонів Gd³⁺ та Dy³⁺ з етилендіаміндіантарною кислотою в залежності від рН розчинів досліджували методом ядерної магнітної релаксації. На рис. 1 наведені криві залежності КРЕ від рН розчинів для систем Gd(III) : edds = 1:2 (а) та Dy : edds = 1:2 (б). Хід кривих для обох систем має схожий вигляд: різке зниження КРЕ з підвищенням рН та наявність ділянок з постійним значенням КРЕ, які відповідають існуванню комплексів певного складу. Склад комплексів залежить від ступеня протонування комплексонів. Для системи Gd : edds (рис. 1,а) в області рН 1–3 відбувається зростання КРЕ до 19000 с⁻¹·моль⁻¹, що може бути обумовлено утворенням комплексів з три- та дипротонуваними формами edds. При подальшому збільшенні рН (4–7) КРЕ різко знижується і в цій області існують комплекси різно-

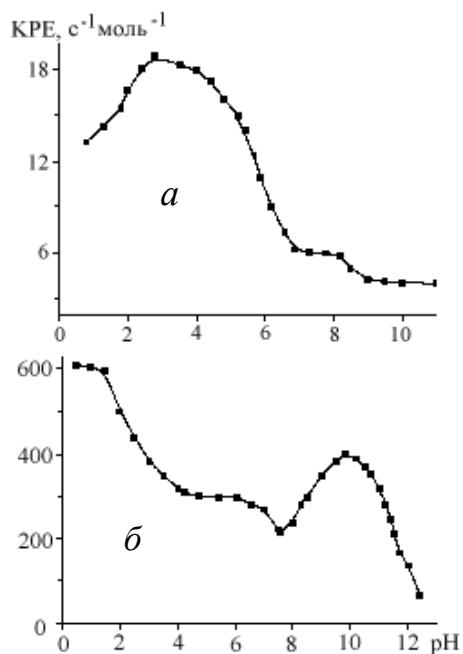


Рис. 1. Залежність КРЕ від рН для систем Gd:edds=1:2 (а) та Dy:edds=1:2 (б). $C_{Ln(III)}=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

го протонного складу. При рН 6.8–8 та рН > 8 КРЕ мають сталі значення (6000 та $4800 \text{ с}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$), що відповідає утворенню комплексів постійного складу $GdHedds$ та $Gdedds$.

Залежність КРЕ від рН іона Dy^{3+} (рис. 1, б) являє собою криву з поступовим його зниженням при рН > 0.5 та ділянкою з постійними КРЕ ($300 \text{ с}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$). Немонотонну зміну КРЕ зумовлено утворенням комплексів, у внутрішню координаційну сферу яких входять по-різному протоновані форми ліганду, з їх подальшою депротонізацією. Поява точки перегину на кривій при рН 7 означає, що в цій області рН відбулося практично повне зв'язування парамагнітного іона в комплекс. Ділянки з постійними значеннями КРЕ відповідають накопиченню комплексу певного складу.

Для досліджуваних систем розраховані константи стійкості та побудовані діаграми розподілу всіх комплексних форм, які утворюються при взаємодії лантанідів з комплексонами (табл. 1, рис. 2, а, б) і різняться за ступенем протонування етилендіаміндіантарної кислоти. У всіх вивчених системах комплексоутворення іонів лантанідів з комплексонами починається в сильно-кислій області. В цих умовах утворюються ком-

плекси, які містять в собі ліганди в три- та дипротонуваних формах. При подальшому збільшенні рН відбувається утворення менш протонуваних

Т а б л и ц я 1

Значення констант стійкості ($\lg K_{ст}$) комплексів у системах Ln : edds = 1:2 (Ln = Gd(III), Dy(III))

Форма комплексу*	$\lg K_{ст}$	
	Gd(III)	Dy(III)
$Ln(H_3L)(H_2L)$	3.44 ± 0.08	3.67 ± 0.07
$Ln(H_2L)_2$	10.57 ± 0.06	11.09 ± 0.08
$Ln(H_2L)(HL)$	14.56 ± 0.04	—
$Ln(HL)_2$	20.24 ± 0.07	21.34 ± 0.04
$Ln(HL)L$	—	24.12 ± 0.03
$Ln(L)_2$	32.80 ± 0.04	31.78 ± 0.07
$LnL_2(OH)_2$	31.34 ± 0.07	31.09 ± 0.06

* Формальні заряди комплексних іонів опущені.

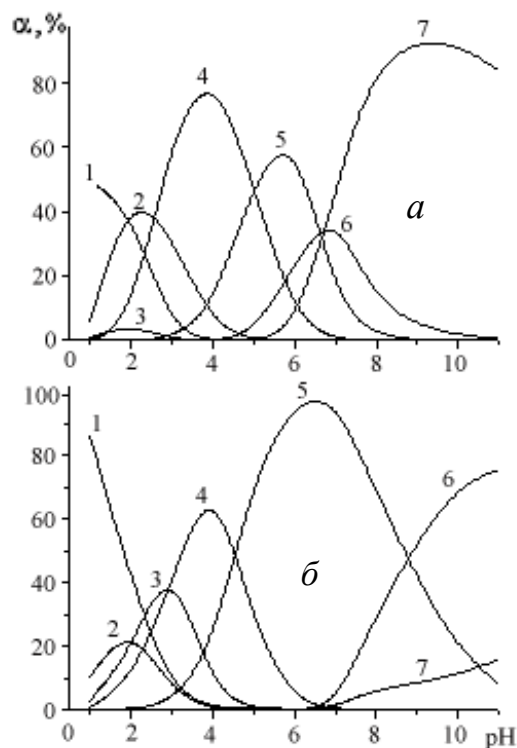


Рис. 2. Діаграми розподілу комплексів у системах Ln(III): edds=1:2. а: 1 – Gd_{aq} ; 2 – $Gd(H_2L)_2$; 3 – $Gd(H_3L)(H_2L)$; 4 – $Gd(H_2L)(HL)$; 5 – $Gd(HL)_2$; 6 – $GdL_2(OH)_2$; 7 – GdL_2 ; б: 1 – Dy_{aq} ; 2 – $Dy(H_3L)(H_2L)$; 3 – $Dy(H_2L)_2$; 4 – $Dy(HL)_2$; 5 – $Dy(HL)L$; 6 – $Dy(L)_2$; 7 – $DyL_2(OH)_2$.

комплексів не з акваіона металу, а при дисоціації більш протонуваних форм. З даних табл. 1 видно, що edds утворює з іонами лантанідів стійкі комплексні сполуки в широкому інтервалі рН, причому області існування по-різному протонуваних комплексів значною мірою перекриваються між собою.

Слід відзначити, що для обох РЗЕ константи стійкості мають близьке значення, що вказує на однакове координаційне оточення іонів Gd(III)/Dy(III) в комплексах. Поступове збільшення $\lg K_{\text{ст}}$ в ряду $\text{Ln}(\text{H}_3\text{L})_2 \rightarrow \text{Ln}(\text{H}_2\text{L})_2 \rightarrow \text{Ln}(\text{HL})_2 \rightarrow \text{Ln}(\text{L})_2 \rightarrow \text{Ln}(\text{L})_2(\text{OH})_2$ пов'язано з послідовним відщепленням протонів від карбоксильних груп edds і утворенням координаційного зв'язку іона Ln(III) з атомами кисню COO-груп. Різке збільшення стійкості комплексів при утворенні депротонуваних комплексів $\text{Ln}(\text{L})_2$ обумовлено утворенням зв'язку катіонів з аміногрупами ліганду. В області рН 2.5–8.0 превалює форма HL^{3-} , оскільки саме монопротонований аніон edds є найбільш реакційноздатним за рахунок згорнутої конформації [18]. В області рН > 5.0 переважають комплекси з депротонуваним аніоном L^{4-} . Причому для обох вивчених систем домінування комплексів, які містять в собі ліганд в одній і тій же протонній формі, спостерігається приблизно в однакових областях рН.

Для систем $\text{Ln}(\text{III}):\text{edds}$ у сильнолужних розчинах утворюються гідроксокомплекси, стійкість яких не перевищує стійкість депротонуваних сполук, оскільки в комплексах $\text{Ln}(\text{L})_2(\text{OH})_2$ відбувається заміщення координуваних молекул води на гідроксид-аніони без змінення найближчого координаційного оточення катіонів. Слід зазначити, що у всьому досліджуваному інтервалі рН відбувається утворення комплексів лише зі співвідношенням компонентів $\text{Ln}(\text{III}):\text{edds} = 1:2$, що більш енергетично вигідно завдяки хелатному ефекту — утворення другого стійкого шестичленного металоциклу (від кожної з молекул edds).

Тверді комплекси Gd(III) та Dy(III) з етилендіаміндіантарною кислотою було виділено з гарячих водних розчинів (45–50 °С) за допомогою ізотермічного методу (висолювання абсолютним етанолом) при рН ~ 9 (максимальне накопичення депротонуваних комплексів згідно з діаграмами розподілу). Отримано дрібнодиспер-

сні або дрібнокристалічні сполуки білого кольору, які добре розчиняються у воді. Дані елементного аналізу вказують на те, що комплекси Gd(III) та Dy(III) з edds у залежності від співвідношення $\text{Ln}:\text{edds}$ мають склад 1:1 (знайдено/розраховано, %: Gd – 29.51/29.56, К – 7.33/7.37, Dy – 29.59/29.55, К – 6.57/6.60) або 1:2 (знайдено/розраховано, %: Gd – 16.78/16.76, К – 20.83/20.84, Dy – 16.32/16.37, К – 19.59/19.61).

Утворення комплексів лантанідів з H_4edds приводить до зміни форми, інтенсивності та положень максимумів в електронних спектрах поглинання основних переходів іонів лантанідів порівняно з їх акваіонами.

На рис. 3 наведені ЕСП комплексів Gd(III) з H_4edds при співвідношенні компонентів 1:1 (а) та 1:2 (б). Рівні збудженого стану іона гадолінію розташовані в ультрафіолетовій області, в якій є лише один основний рівень $^8S_{7/2}$, характерний для 4f-оболонки, заповненої наполовину. Оскільки “надчутливі” переходи на рівні $^6P_{5/2}$ та $^6P_{7/2}$ характеризуються низькою інтенсивністю, для дослідження була обрана найбільш інтенсивна смуга, що відповідає переходу $^8S_{7/2} \rightarrow ^6I_{11/2,13/2,15/2}$. Як видно із рис. 3 (а, б), смуга основного рівня f-f-переходу в обох досліджуваних комплексах проявляється у вигляді триплету: $^8S_{7/2} \rightarrow ^6I_{11/2,13/2,15/2}$ ($\lambda_{\text{макс}} = 273$ нм), $^8S_{7/2} \rightarrow ^6I_{9/2,17/2}$ ($\lambda_{\text{макс}} = 275/276$ нм) та $^8S_{7/2} \rightarrow ^6I_{7/2}$ ($\lambda_{\text{макс}} = 279$ нм). Таке розщеплення свідчить про нерівноцінність координації іонів гадолінію до донорних атомів ліганду. Слід відзначити, що для комплексу $\text{Gd}(\text{edds})_2$ основні полоси поглинання дещо розширені в порівнянні з еквімолярним комплексом без зміни інтенсивності поглинання. Це обумовлено різною природою зв'язку іона Gd^{3+} з атомами лігандів. Так, у комплексі Gdedds іон Gd^{3+} зв'язаний з атомами кисню β-карбоксильних груп та атомом нітрогену аміногруп молекули edds, а в біс-комплексі центральний атом координує карбоксильні та аміногрупи двох різних молекул ліганду та молекули води. Однак при переході від еквімолярних до біс-комплексів структура електронних спектрів та положення максимумів смуг не змінюється, що свідчить про відсутність суттєвих структурних змін найближчого координаційного оточення іона лантаніду в обох комплексах.

ЕСП для комплексів диспрозію з H_4edds наведені на рис. 3, в. Наявність у спектрах іона Dy^{3+}

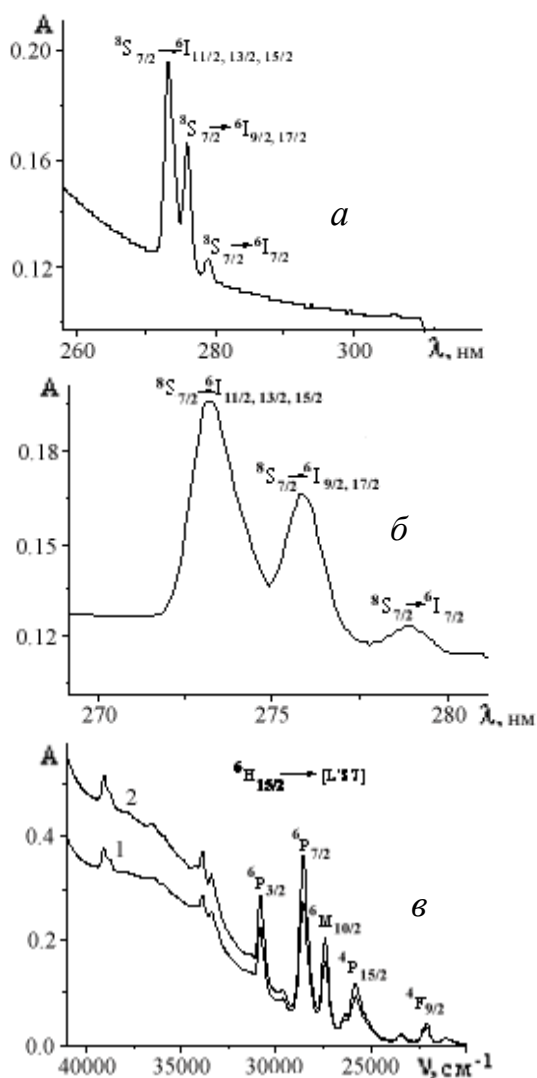


Рис. 3. ЕСП комплексів Gd : edds = 1:1 (а) та 1:2 (б), Dy : edds = 1:1 (1) та 1:2 (2) (в).

вужьких смуг з лінійчатою структурою пов'язано з особливістю будови його глибоко розташованої 4f-оболонки, яка екранована від впливу оточуючих полів заповненою зовнішньою оболонкою 5s²5p⁶. Спектр поглинання Dy(III) складається з трьох інтенсивних смуг в ультрафіолетовій області, які відповідають переходам з основного стану ⁶H_{15/2} на мультиплети збуджених рівнів ⁶P_{3/2} (30748 см⁻¹), ⁶P_{7/2} (28539 см⁻¹) та ⁴M_{10/2} (27405 см⁻¹). Вибір цих смуг обумовлений тим, що при відсутності магнітного поля f-f-переходи вироджені і проявляються у вигляді синглету. При утворенні комплексів смуги розщеплюються під

дією кристалічного поля ліганду та зміщуються відносно акваіона в низькочастотну область, що свідчить про збільшення іонності зв'язку метал-донорний атом комплексу. Для комплексу Dy(edds) максимуми поглинання при ~30750 та 28539 см⁻¹ у порівнянні з Dy(edds)₂ зсунуті в більш довгохвильову область, що обумовлено різним координаційним оточенням центрального атома у відповідних комплексах.

За даними ЕСП для комплексів Gd³⁺ та Dy³⁺ з етилендіаміндіантарною кислотою були розраховані сили осциляторів (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Значення сили осциляторів (P) для комплексів лантанідів з етилендіаміндіантарною кислотою

Комплекс	Перехід	$\nu_{\text{аква}}^{\nu_{\text{компл}}}$, см ⁻¹	$P_{\text{компл}} \cdot 10^4$
Gdedds	⁸ S _{7/2} ⁶ → ⁶ I _{11/2, 13/2, 15/2}	46	2.15
Gdedds (1:2)	⁸ S _{7/2} ⁶ → ⁶ I _{11/2, 13/2, 15/2}	48	2.35
Dyedds	⁶ H _{15/2} ⁶ → ⁶ P _{7/2}	65	3.47
Dyedds (1:2)	⁶ H _{15/2} ⁶ → ⁶ P _{7/2}	67	4.57

Сили осциляторів основного переходу в комплексах Gd(III) з edds (1:1 та 1:2) зростають у порівнянні з акваіоном ($P_{\text{aq}} \sim 0.82 \cdot 10^{-4}$) в 2.6 та 2.8 рази відповідно, що, мабуть, пов'язано з досить високим станом збудженого рівня і захищеністю його від впливу поля ліганду. Аналогічне зростання параметра P відбувається і для комплексів диспрозію з вивченим комплексоном. Різниця в зростанні сил осциляторів свідчить про нееквівалентність складу найближчого координаційного оточення іона лантаніду внаслідок утворення сполук різного складу (1:1 та 1:2). Причому значення P для комплексів Dy з edds вище, ніж для комплексів Gd з edds, що пов'язано з більшим вкладом ковалентної складової у зв'язок Ln-O у диспрозієвісних хелатах.

Методом ДТА встановлено гідратний склад синтезованих комплексів та показано, що їх дегідратація проходить однотипно (табл. 3). При температурі ~100 °C відбувається відщеплення зовнішньосферних молекул води, а приблизно при 120–130 °C видаляються внутрішньосферні молекули H₂O, які зв'язані з металом-комплексотворювачем, доповнюючи його координаці-

Т а б л и ц я 3

Характеристичні частоти в ІЧ-спектрах та температура дегідратації комплексів Ln (Ln = Gd(III), Dy(III)) з H₄edds

Комплекс	Основні коливальні частоти (ν) та їх віднесення (cm^{-1})									$t, ^\circ\text{C}^*$
	COOH	COO ⁻ _{as}	COO ⁻ _s	$\Delta\nu$	M–O	M–N	C–H	H ₂ O _{вн}	H ₂ O _{зов}	
Gdedds	1722	1609	1401, 1354, 1313	220	566, 598, 666	434	2850	3262	3445	3H ₂ O 104↓ 127↓
Gd(edds) ₂	—	1592	1405, 1361, 1313	231	534, 575, 534	410, 430, 476	2878	3264	3424	2H ₂ O 101↓ 134↓
Dyedds	1710	1610, 1587	1441, 1318, 1389	210	576, 625, 684	456	2820	3277	3435	4H ₂ O 100↓ 120↓
Dy(edds) ₂	—	1596– 1616	1422, 1386, 1330	230	550, 618– 673	418, 440, 481	2965, 2912	3284	3432	2H ₂ O 100↓ 122↓

* Ендотермічний ефект.

йне число до 8. Процеси дегідратації супроводжуються ендотермічними ефектами.

Для встановлення характеру зв'язування іонів металів з функціональними групами edds були зняті їх ІЧ-спектри (табл.3). В ІЧ-спектрах еквімолярних комплексів Gdedds і Dyedds присутні смуги при 1722 і 1710 cm^{-1} , які відповідають ν коливанням некоординованих CO–OH-груп. В ІЧ-спектрах біс-комплексів смуги коливань у цій області спектра відсутні, тому можна припустити, що в комплексах 1:2 іон лантаніду координує дві молекули edds. У спектрах всіх комплексонатів смуги $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ і $\nu_s(\text{COO}^-)$ в області 1310–1400 та 1500–1600 cm^{-1} суттєво зсунуті в бік низьких частот відносно чистого ліганду, що вказує на утворення зв'язку іонів металів з дисоційованими карбоксильними групами. Розщеплення сигналів обумовлене відмінністю в координації α - і β -COO⁻-груп edds за рахунок утворення 5- і 6-членних циклів [19]. Різниця в положенні смуг $\nu_s(\text{COO}^-)$ і $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ ($\Delta\nu \sim 200 \text{ cm}^{-1}$) свідчить про їх монодентатну координацію в комплексах.

Присутність у низькочастотній області ІЧ-спектрів мультиплетних смуг при 530–670 cm^{-1} , які відносяться до коливань зв'язку M–O, також

свідчить про різну координацію центрального атома карбоксигруп ліганду.

В ІЧ-спектрах етилендіаміндисуцинатних комплексів лантанідів присутні смуги поглинання в області 410–480 cm^{-1} , які відповідають коливанням $\nu(\text{M}–\text{N})$. На утворення зв'язку металів з аміногрупами edds вказує і присутність в ІЧ-спектрах смуги $\nu(\text{C}–\text{H})$ в області $\sim 2820 \text{ cm}^{-1}$. Слід відзначити, що смуги $\nu(\text{M}–\text{N})$ в ІЧ-спектрах біс-комплексів проявляються у вигляді мультиплетів, що вказує на нерівноцінність зв'язку M–N за рахунок різної відстані аміногруп двох молекул лігандів від іона лантаніду.

Зсув смуг $\nu_{as}(\text{C}–\text{O})$ у високочастотну область у диспрозієвих комплексах порівняно з аналогічними гадолінійвмісними сполуками свідчить про більш ковалентний зв'язок катіона з донорними атомами edds. Цей факт підтверджується і збільшенням енергії $\nu(\text{M}–\text{N})$ (табл. 3). Оскільки механізм люмінесценції у комплексах лантанідів включає стадію перенесення енергії з ліганду на іон металу [20, 21], слід очікувати, що зі збільшенням ковалентного внеску в хімічний зв'язок буде зростати інтенсивність люмінесценції [22].

Дослідження твердих зразків лантанідних комплексів з edds дало змогу виявити їх люмінесценцію. Наведений спектр збудження ($\lambda_{36} = 310 \text{ nm}$) етилендіаміндисуцинату гадолінію (рис. 4, а) складається з трьох смуг з максимумами при 272, 276 і 279 нм, які відповідають $^6P_{7/2} \rightarrow ^8S_{7/2}$ -переходу. Співвідношення інтенсивностей даних смуг складає 1:0.7:0.2, при цьому найбільша спостерігається для смуги 272 нм. Тому спектри люмінесценції Gd(III) збуджували в максимумі першої смуги, оскільки збудження при 280 нм призводить до зменшення інтенсивності приблизно в 4 рази.

Спектр люмінесценції Gd(III) (рис. 4, б) у комплексі з edds, як і в розчині хлориду гадолінію,

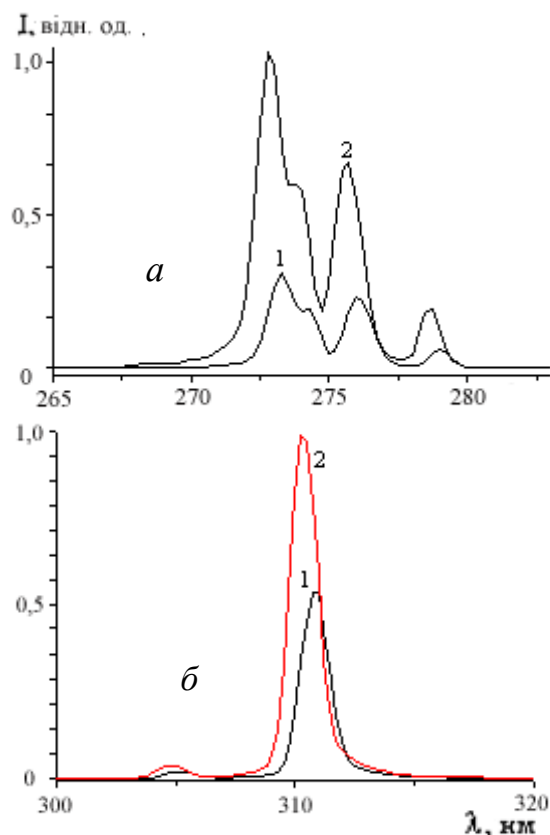


Рис. 4. Спектри збудження (а, $\lambda = 310$ нм) та люмінесценції (б, $\lambda_{36} = 273$ нм, 298 К) $GdCl_3$ (1) та $Gdedds$ (2) у твердому стані.

складається з двох вузьких смуг з максимумами при 310.2 і 304.7 нм (32237 і 32819 cm^{-1} відповідно). Найбільш інтенсивна з них відповідає переходу ${}^6P_{7/2} \rightarrow {}^8S_{7/2}$. Як видно з рис. 4, б, у порівнянні з $GdCl_3$ при комплексоутворенні відбувається гіпсохромний зсув люмінесцентного сигналу на $52\text{--}54$ cm^{-1} та збільшення його інтенсивності у 1.8 рази. Положення максимумів у спектрах люмінесценції біс-комплексу гадолінія не змінюється, а зростає лише інтенсивність люмінесценції. Найбільша інтегральна інтенсивність люмінесценції спостерігається для комплексу складу 1:2 ($I_{\text{люм}} = 4.8 \cdot 10^8$). Для комплексів складу 1:1 $I_{\text{люм}}$ дорівнює $0.6 \cdot 10^8$.

Спектри люмінесценції комплексів диспрозію з етилендіаміндіантарною кислотою при різних співвідношеннях компонентів наведені на рис. 5. Встановлена подібність між спектрами поглинання та збудження в УФ-області для диспрозієвмісних комплексів. Це свідчить про внут-

рішньомолекулярне перенесення енергії зі збуджених рівнів ліганду на випромінюючий рівень іона диспрозію. В комплексах $Dy(III)$ реалізується 4f-люмінесценція з рівня ${}^4F_{9/2}$ з максимумами при 480 нм (перехід на рівень ${}^6H_{15/2}$), 577 нм (${}^6H_{13/2}$), 665 нм (${}^6H_{11/2}$), 749 нм (${}^6H_{9/2}$) (рис. 5) при збудженні у відповідні максимуми поглинання.

Квантові виходи 4f-люмінесценції складають 0.014 і 0.021 для $Dyedds$ та $Dy(edds)_2$ відповідно, що може бути обумовлено більшою безвипромінюючою дезактивацією збудженого стану диспрозію в комплексі з edds на коливаннях O–H та C–H-зв'язків молекули ліганду. Різне співвідношення інтенсивностей смуг люмінесценції свідчить про неоднакове координаційне оточення іонів лантанідів у координаційному поліедрі комплексів з edds.

Гостра токсичність комплексів з $Gd(III)$ та $Dy(III)$ етилендіаміндіантарною кислотою для теплокровних тварин визначалась на білих мишах масою 18–20 г. Препарати у вигляді 30 %-го концентрата водної емульсії, підігрітої до 37 °С, вводили у вену миші дозою по 0.5 мл. Швидкість введення не перевищувала 0.1 мл за секунду. Зразки можна вважати витримавшими випробування, оскільки на протязі 3 діб ні одна із п'яти піддослідних мишей не загинула. Основним критерієм оцінки токсичної дії комплексонатів були дози, які викликають загибель тва-

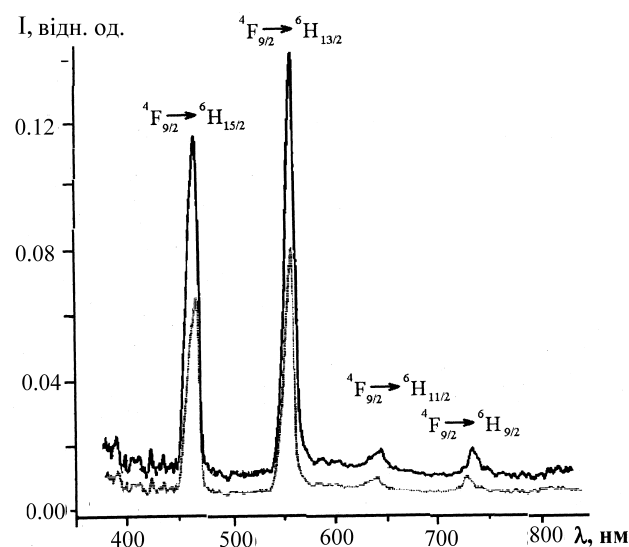


Рис. 5. Спектри люмінесценції $Dyedds$ (1) та $Dy(edds)_2$ (2) у твердому стані ($\lambda_{36} = 325$ нм, 298 К).

рин, на їх основі по методу пробіт-аналізу розраховувалися летальні дози препаратів (LD_{50}) [23]. Встановлено, що для комплексу Gdedds ця доза складає 2550, для Dyedds — 2800 мг/кг. Досліджувані сполуки не мають шкірно-резорбтивних і кумулятивних властивостей.

Для перевірки сполук на стерильність після старанного змішування в стерильному посуді в боксі брали наважки 5 зразків. Готували водні розчини комплексів з концентрацією 0.05 моль/л об'ємом 0.5 л. Основним методом стерилізації зразків була обробка вологим жаром — автоклавування, яке проводилось протягом 20 хв при температурі 121 °С. Після цього готові розчини перевіряли на чотирьох зразках, взятих по можливості в різний час після початку розливу.

Поживні середовища, які використовували для посіву, попередньо перевіряли на стерильність, основою для них служив бульйон Хоттингера або Мартена. Посіви проводили в спеціально підготовленому стерильному боксі. Перед висівом флакони протирали етиловим спиртом та обпалювали в полум'ї. Із відкритих в стерильних умовах флаконів стерильною піпеткою набирали 0.5–1 мл матеріалу і висівали в пробірки з м'ясопептонним цукровим чи глюкозним бульйоном, вводячи піпетку до дна. На скошений МПА робили висів штрихом бактеріологічною петлею.

Щоб виявити анаероби, посів здійснювали в напіврідкий МПА або середовище Кітта–Тароцци, для виявлення пліснявих грибів і дріжджів — на середовище Сабуро і бульйон. Посіви для визначення аеробів і анаеробів культивують в термостаті при 37 °С упродовж 8 діб, а для пліснявих грибів і дріжджів — при 22–25 °С. Посіви щоденно перевіряли. Зразки етилендіаміндіантарної кислоти можна вважати стерильними, оскільки їх посіви не дали росту ні в одній пробірці через 8 діб з початку посіву (відповідно до вимог Державного фармкомітету України (XI, вип.2, С.193 і Доповн. № 1 від 25.12.97 р.)

При виявленні росту на середовищах зі зразками гадолінієвого комплексу повторно досліджували подвоєну кількість зразків. Із пробірок з пророслими мікробами готували мазки і фарбували їх за методом Грама для вивчення морфології мікробів, які викликали забруднення препаратів. Були знайдені грампозитивні спороутворюючі бактерії *Bacillus thuringiensis*. У ви-

падку повторного дослідження спостерігалось проростання тих же мікробів, що і в перший раз, тобто препарат не досягав необхідної стерильності, це, ймовірно, обумовлено високою рідстимулюючою активністю етилендіаміндіантарної кислоти. Стерилізацію зразків проводили у два етапи: по 30 хв при 100 °С і повторно через 24 год при 100 °С. Після цього досягли очікуваного ефекту: посіви комплексів не викликали росту мікроорганізмів.

ВИСНОВКИ. Розроблено методи синтезу комплексів гадолінію (III) та диспрозію (III) з етилендіаміндіантарною кислотою. Встановлено існування в розчинах різнопротонованих комплексних форм у залежності від рН середовища. Депротоновані комплекси домінують при $pH > 7.0$. Визначено склад та будову комплексів Gd (III) і Dy(III) з edds при співвідношенні $Ln: edds = 1:1$ та $1:2$. Показано, що іон лантаніду координує з edds через атоми кисню карбоксильних груп та атоми азоту аміногруп ліганда. Вивчено люмінесцентні характеристики лантанідвмісних комплексонатів. Проведено дослідження токсичності та стерильності edds та її комплексів з лантанідами. Виявлено, що комплекси нетоксичні, добре розчинні у воді, володіють досить інтенсивною люмінесценцією в УФ-діапазоні і тому можуть бути рекомендовані в якості контрастних речовин для магнітно-резонансної терапії.

РЕЗЮМЕ. Синтезированы комплексы лантанидов (Gd(III), Dy(III)) с этилендиаминдиантарной кислотой при соотношениях компонентов 1:1 и 1:2. Определены состав и строение синтезированных соединений в растворах и твердом состоянии, а также их основные физико-химические характеристики. В растворах установлено образование комплексных форм различного протонного состава в зависимости от pH, рассчитаны их константы устойчивости. Обнаружено, что *f*-металлы координируют с комплексоном через атомы кислорода карбоксильных групп и атомы азота аминогрупп лиганда. Изучены спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений. Для комплексов в растворах обнаружена люминесценция в УФ-области. В комплексах Gd(III) самая высокая интегральная интенсивность люминесценции наблюдается для состава 1:2 ($I_{\text{люм}} = 4.8 \cdot 10^8$). Квантовые выходы 4*f*-люминесценции составляют 0.014 для Dyedds и 0.021 — для Dy(edds)₂. Исследованы токсичность и стерильность лантанидных комплексов edds и показано, что они являются нетоксичными соединениями ($LD_{50} = 2550$ и 2800 мг/кг для Gdedds и Dyedds соответственно).

SUMMARY. Lanthanide complexes of Gd(III) and Dy(III) with ethylenediaminedisuccinic acid at ratios of 1:1 and 1:2 have been synthesized. Composition and structure of the synthesized compounds in solutions and in the solid state also their main physico-chemical characteristics were studied. Formation of the set of complexes of different protic composition established depending on the pH and their stability constants were calculated. It is shown that *f*-metal ions are coordinated with oxygen atoms of carboxyl groups and the amino-nitrogen atoms of the ligand. The spectral-luminescent properties of the synthesized compounds found and UV region luminescence in solution detected for complexes. The highest intensity of luminescence is observed for the 1:2 complex of Gd(III) ($I_{lum} = 4.8 \cdot 10^8$). Quantum yields of 4*f*-luminescence for complexes Dyedds and Dy(edds)₂ are 0.014 and 0.021 respectively. The study of the toxicity and sterility of edds lanthanide complexes show that they are non-toxic compounds (LD₅₀ = 2550 and 2800 mg/kg and Gdedds Dyedds respectively).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдук М.И., Григорьянц В.В., Миронов А.Ф. и др. // Докл. АН СССР. -1989. -№ 4. -С. 980—983.
2. Голубчиков О.А., Агеева Т.А., Титов В.А. // Рос. хим. журн. -2004. -48, № 4. -С. 166—172.
3. Report a Serious Problem. -Fda. gov. Retrieved 20.06.2012.
4. Penfield J.G., Reilly R.F.Jr. // Nat. Clin. Pract. Nephrol. -2007. -№ 3. -P. 654—668.
5. Murphy K.J., Brunberg J.A., Cohan R.H. // AJR Amer. J. Roentgenol. -167, № 4. -P. 847—849.
6. Bryant L.H., Yordanov A.T., Linnoila J.J. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. -2000. -39, № 9. -P. 1641—1643.
7. Aime S., Barge A., Botta M. et al. // Ibid. -2001. -40, № 24. -P. 4737—4739.
8. Schuhle D.T., Schatz J., Laurent S. et al. // Chem. Eur. J. -2009. -15, № 13. -P. 3290—3296.
9. Lin Y., Leydier A., Metay E. et al. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. -2008. -61, № 1–2. -P. 187—193.
10. Grobner T. // Nephrol. Dialysis Transplantation. -2006. -21, № 4. -P. 1104—1108.
11. Marckmann P., Skov L., Rossen K. et al. // J. Amer. Soc. Nephrol. -2006. -17, № 9. -P. 2359—2362.
12. WIPO Pat. Appl. WO/1999/038538/MRI. -Publ. 05. 08.1999.
13. Lentschig M.G., Rausch-Lentschig U.L., Allkemper T. et al. // Radiology. -1998. -208, № 2. -P. 353—357.
14. European Pat. Appl. EP 2 447 269 A2. -Publ. 02.05.2012.
15. Pat. US Number WO/2012/033531/A1. -Publ. 15.03.2012.
16. Трунова Е.К., Мазуренко Е.А., Макотрик Т.А., Роговцов А.А. // Вопросы химии и хим. технологии. -2001. -№ 4. -С. 28—31.
17. Холин Ю.В. Количественный физико-химический анализ комплексообразования в растворах и на поверхности химически модифицированных кремнеземов: содержательные модели, математические методы и их приложения. -Харьков: Фолио, 2000. -С. 264—281.
18. Костромина Н.А., Тананаева Н.Н., Гороховатская М.Я., Прошко В.И. // Теорет. и эксперимент. химия. -1989. -№ 4. -С. 499—504.
19. Neal J.A., Rose N.J. // Inorg. Chem. -1973. -12, № 6. -P. 1226—1232.
20. Katkova M.A., Vitukhovsky A.G., Bochkarev M.N. // Russ. Chem. Rev. -2005. -74. -P. 1089—1109.
21. Eliseeva S., Bunzli J.-C.G. // Chem. Soc. Rev. -2010. -39. -P. 189—227.
22. Tanner P.A., Yeung Y.Y. // J. Phys. Chem. -2013. -117. -P. 10726—10735.
23. Schowanek D. // Chemosphere. -1997. -№ 34. -P. 2375.

Інститут загальної та неорганічної хімії
ім. В.І.Вернадського НАН України, Київ
Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського
НАН України, Одеса
ТОВ “Відродження”, Одеса

Надійшла 16.01.2015