

УДК 541.49+546.723+543.429.23

МАГНИТНО-РЕЛАКСАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА(III) С ТИРОНОМ В ВОДЕ И РАСТВОРАХ СОЛЕЙ

Р.Р. Амиров, С.А. Мирсайзянова, А.А. Петрова, З.А. Сапрыкова

Аннотация

Методами ядерной магнитной релаксации и компьютерного моделирования равновесий исследовано состояние комплексов железа(III) с $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}$ – динатриевой солью 4,5-диоксибензол-1,3-дисульфокислоты (тироном) – в воде и растворах солей щелочных и щелочноземельных металлов. Наблюдаемые изменения скоростей релаксации идентифицированы с образованием соединений типа MFeL_2 , M_2FeL_3 ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}$), выявленных ранее методом электронной спектроскопии. Показано, что наиболее заметное увеличение релаксивности происходит при связывании комплекса FeL_2^{5-} с катионами Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} . Полученные результаты могут быть полезными при разработке кальций-чувствительных контрастных агентов, применяемых в магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: комплексообразование, железо(III), тирон, растворы, ионная ассоциация, ядерная магнитная релаксация.

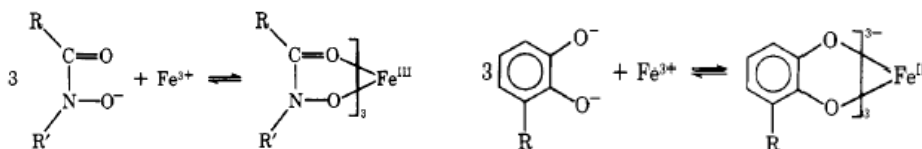
Введение

Метод ЯМР давно и успешно применяется как в химии, так и в биологии и медицине, а используемые в этом методе парамагнитные зонды позволяют изучать состояние живых и неживых систем и протекающие в них процессы. Такой вариант ЯМР как метод ядерной магнитной релаксации (ЯМ-релаксации) является полезным инструментом изучения качественных и количественных характеристик растворов солей парамагнитных ионов металлов и их комплексов с разнообразными лигандами в воде и других средах [1–7]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – это метод неразрушающего исследования внутренней структуры различных объектов, позволяющий получить послойные ЯМР-изображения объекта при облучении его импульсами радиочастотного поля. Особый интерес как метод неинвазивной диагностики вызывает МРТ биологических объектов, особенно живых организмов, включая человека. В настоящее время почти 30% МРТ-анализов проводится с использованием контрастных агентов (КА), которые вызывают различное изменение скорости релаксации протонов в разных частях объекта. Например, в зависимости от типа КА, при их попадании в опухоль интенсивность сигналов от протонов, находящихся в опухоли, может усиливаться или ослабляться по сравнению с протонами вне ее. Ионы Gd(III) , Mn(II) , Fe(III) , имеющие 7 или 5 неспаренных электронов, обладают высоким магнитным моментом, и потому их акваионы в растворе значительно ускоряют спин-решеточную и спин-спиновую релаксацию протонов

воды. Важным свойством контрастных агентов является быстрое выведение их из организма при высокой *in vivo* и *in vitro* устойчивости. Высокая токсичность препятствует применению простых акваионов в качестве КА, и решением этой проблемы является использование металлокомплексов на основе разнообразных лигандов. Несколько видов таких КА производятся в промышленных масштабах, еще большее количество соединений и композиций исследуются с точки зрения перспективности применения в МРТ или проходят разные стадии испытаний [6, 7]. Основная доля КА, применяемых в медицинской практике, основана на комплексах гадолиния(III), однако в последнее время ассортимент перспективных комплексов-агентов расширяется, в том числе за счет соединений железа(III) [8]. В отличие от гадолиния, железо входит в природный биохимический цикл человека, что упрощает дизайн контрастных агентов для целенаправленного тканеспецифичного связывания.

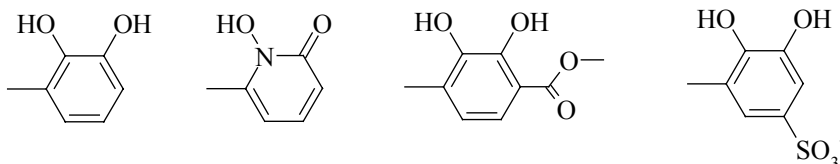
1. Комплексы железа(III) в качестве контрастных агентов для МРТ

В случае железа(III) очень прочные комплексы образуют лиганды, содержащие фрагменты типа:



которые встречаются в биообъектах, например, в энтеробактине, обеспечивающем железом клетки некоторых видов бактерий, и др.

Запатентованы [9] железосодержащие КА, в состав которых входят фрагменты:



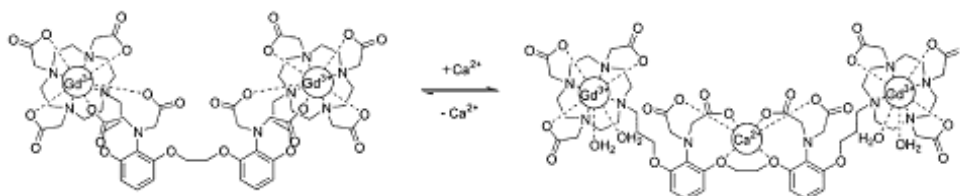
В качестве КА для усиления контрастности изображения опухолей, некротических и/или опухолевых некротических тканей в [10] предложен ряд лигандов на основе алкилированных сульфонамидных производных пирокатехина, например, соединение (**1**):



По данным [11], трис-комплексы с такими лигандами имеют существенно более высокие значения релаксивности, чем типичные шестикоординированные комплексы железа(III).

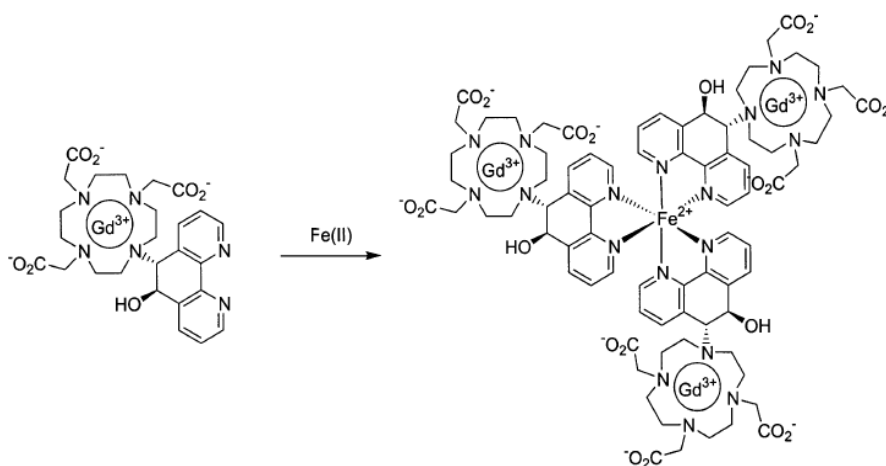
Трис-тиронатный комплекс железа, $[\text{FeL}_3]^{9-}$, в котором в первой координационной сфере центрального иона отсутствуют молекулы воды, был предложен в [9] в качестве внешнесферного КА. Эффективная релаксация протонов молекул воды в комплексе обеспечивается за счет образования ими водородных связей с сульфогруппами молекул лиганда [12].

Кальций является одним из жизненно важных катионов, для контроля за содержанием которого в организме можно использовать специально разработанные контрастные МРТ-агенты. В работе [13] для этих целей предложен комплекс гадолиния с DO3A (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триацетат), к которому присоединен фрагмент DOPTA (1,2-бис(о-аминофенокси)этан- N,N,N',N' -тетрауксусной кислоты), известного своей высокой селективностью к иону Ca^{2+} . Дизайн лиганда позволяет распознавать присоединение иона кальция через изменение координационного состояния ионов гадолиния, находящихся на периферии:



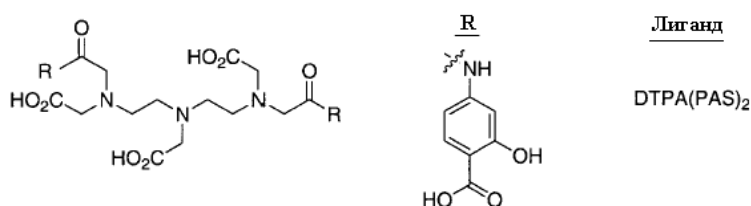
Отвлечение карбоксильных групп центральной части лиганда DOPTA на координацию с ионом кальция приводит к большей доступности мест вблизи иона гадолиния, связанного с (DO3A), для быстро обменивающихся молекул воды. В итоге это приводит к росту релаксивности примерно на 80% (с 3.26 до 5.76 $\text{mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). Таким образом, контрастный агент Gd-DO3A может быть полезен для оценки активности ионов кальция в клетках.

Подход, основанный на применении лиганда с донорными группами совершенно разной природы, позволил создать ряд железо(II)-чувствительных комплексов гадолиния [14]:



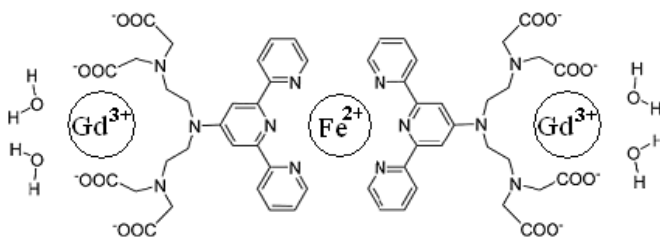
В соединении (Phen)HDO3A макроциклический фрагмент образует прочный комплекс с гадолинием, тогда как фенантролиновый остаток имеет высокое сродство к железу(II). Хелат Gd(phen)HDO3A самопроизвольно ассоциирует с Fe(II), образуя трис-комплекс высокой молекулярной массы. При 20 МГц и 37 °С релаксивность этого ассоциата в расчете на 1 ион Gd(III) составляла $12.2 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ по сравнению с $3.7 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ для Gd(phen)DOTA⁻. Это все еще недостаточно высокое значение релаксивности, но данный пример показывает, что подход, связанный с самоорганизацией, приводит к самопроизвольному образованию медленно вращающихся частиц с высокой молекулярной массой.

Сходный подход с использованием бис(салициламид)-DTPA (DTPA(PAS)₂):



где центром связывания нескольких комплексов гадолиния является ион железа(III), был предложен в [15]. В зависимости от pH раствора образуются соединения $[(\text{H}_2\text{O})\text{Gd-DTPA(PAS)}_2]_2\text{-Fe}(\text{H}_2\text{O})_2$ и $[(\text{H}_2\text{O})\text{Gd-DTPA(PAS)}_2]_3\text{-Fe}$. Влияние супрамолекулярной сборки на релаксивность здесь оказалось значительно слабее, чем в рассмотренном выше примере (изменение $K\rho\mathcal{E}_1$ от 5.4 до $8.5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ при 20 МГц).

В работе [16] предложен новый лиганд, содержащий соединенные вместе трипиридиниевый и аминополикарбоксилатный фрагменты, и способный к самоорганизации в трехъядерный комплекс $[\text{Fe}(\text{tpy-DTTA})_2\text{Gd}_2]$. Дизайн лиганда предполагает достижение комплексом высокой релаксационной эффективности благодаря тому, что ядро $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{tpy})_2$ придает жесткость по краям и эффективно разделяет два иона гадолиния:



Приведенные примеры показывают, что на основе взаимодействий «ион металла – металлокомплекс» могут быть сконструированы новые контрастные агенты, способные реагировать на изменение концентрации внешнего катиона металла.

В работе [17] методом электронной спектроскопии нами было показано, что такого рода соединения могут быть получены в системах с тиронатными комплексами железа(III) и ионами щелочных и щелочноземельных металлов. Ниже представлены результаты применения метода ЯМ-релаксации для изучения тех же объектов с целью определения магнитно-релаксационных парамет-

ров образующихся комплексов и оценки перспектив их использования в качестве ион-чувствительных контрастных агентов.

2. Экспериментальная часть

В работе использовали хлорид железа(III) марки «ч.д.а.», динатриевую соль 4,5-диоксибензол-1,3-дисульфокислоты, $C_6H_4O_8S_2Na_2 \cdot H_2O$ (98%, Acros Organics), соли – хлориды натрия, кальция, стронция, бария, гидроксид натрия, (все – марки не ниже «ч.д.а.»).

Эксперименты и измерения проводили при температуре 298 К. Кислотность растворов измеряли на рН-метре Orion 420A+ с комбинированным электродом. В работе [17] методом рН-метрического титрования была получена константа диссоциации лиганда по первой оксигруппе $pK_{a1} = 7.80 \pm 0.05$, использованная затем при расчетах констант устойчивости. Значение $pK_{a2} = 12.5$ было выбрано в [17] как среднее из известных литературных данных.

Измерения времен спин-спиновой релаксации T_2 методом спинового эха проводились на импульсном когерентном ЯМР-спектрометре с рабочей частотой 15 МГц, собранном на кафедре неорганической химии КГУ.

Скорость релаксации, $(1/T_i)_{obs}$, измеренная в растворе парамагнитного соединения, представляет собой сумму диамагнитного (скорость релаксации в отсутствие парамагнитной добавки, $(1/T_i)_d$) и парамагнитного (ускорение релаксации в присутствии парамагнетика, $(1/T_i)_p$) вкладов:

$$\left(\frac{1}{T_i}\right)_{obs} = \left(\frac{1}{T_i}\right)_d + \left(\frac{1}{T_i}\right)_p, \quad i = 1, 2.$$

Последний вклад, отнесенный к молярной концентрации зонда, представляет собой релаксивность данного раствора (R_i , $M^{-1} \cdot c^{-1}$, $mM^{-1} \cdot c^{-1}$) [6]. Если раствор содержит индивидуальный комплекс, его релаксивность обозначается как коэффициент релаксационной эффективности (KPE) [3].

Величины констант равновесия комплексообразования получали путем построения математических моделей изучаемых систем, включающих схемы равновесий (со стехиометрическими коэффициентами при реагентах), значения констант равновесия образования комплексов и их коэффициентов экстинкции, ϵ , или релаксационной эффективности, KPE . Оптимизацию численных параметров проводили по компьютерной программе SPESSP [4] с оценкой достоверности по критерию Фишера.

В солевых растворах определяли значения кажущихся констант образования тиронатных комплексов железа(III) (как в [17] по данным спектрофотометрии), из которых рассчитывали кажущиеся константы устойчивости по уравнению:

$$\lg \beta^{app} = n \lg K_{a1} K_{a2} + \lg K^{app} \quad (1)$$

с использованием констант диссоциации лиганда K_{a1} и K_{a2} [17].

3. Обсуждение результатов

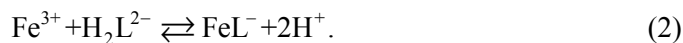
3.1. Состояние тиронатных комплексов железа(III) в водных растворах. В работе [17] было показано, что в разбавленных растворах железо(III) образует с тироном моно-, бис- и трис-лигандные комплексы, имеющие хорошо разделенные области рН существования (рис. 1).

Высокая прочность тиронатных комплексов железа FeL_n ($\lg \beta_{\text{общ}} = 20.8, 34.4$ и 42.6 для $n = 1, 2, 3$ соответственно [17]) обеспечивает их полное образование практически при стехиометрических количествах металла и лиганда.

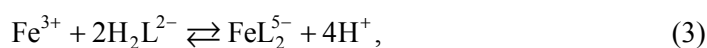
В растворах солей щелочных и щелочноземельных металлов два из упомянутых комплексов (FeL_2^{5-} и FeL_3^{9-}) оказались способны к прочной ассоциации с присутствующими противоионами с образованием частиц $MFeL_2^{4-}$, $M_3FeL_3^{6-}$ и $M_4FeL_3^{5-}$ ($M = Li^+, Na^+, K^+, Rb^+, Cs^+, NH_4^+$) и $MFeL_2^{3-}$ и $M_2FeL_3^{5-}$ ($M = Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$). Изменение релаксивности в водных растворах тиронатных комплексов железа(III) (рис. 2) имеет вид, типичный для систем, содержащих моно-, бис- и трис-лигандные частицы, например для комплексов с салициловой и сульфосалициловой кислотами [18].

При сравнении кривых на рис. 1 и 2 очевидно совпадение областей рН, при которых происходит изменение поглощения или релаксивности, отвечающих превращениям присутствующих в растворе комплексов железа. Это свидетельствует о том, что каждый тиронатный комплекс железа имеет свое характеристическое значение коэффициента релаксационной эффективности, и магнитно-релаксационные данные также могут быть использованы для получения количественной информации об устойчивости комплексов.

Резкий спад от значения KPE $13000 M^{-1} \cdot c^{-1}$ акваиона железа(III) до $R_2 \approx 3500 M^{-1} \cdot c^{-1}$ соответствует образованию его монотиронатного комплекса по уравнению



Следующий за этим рост релаксивности до $5200 M^{-1} \cdot c^{-1}$ и последующий ее спад до $R_2 \approx 3400 M^{-1} \cdot c^{-1}$ вызваны последовательным образованием бис- и трис-тиронатного комплексов железа:



Релаксивность бис-лигандного комплекса – одна из максимальных для соединений железа(III) [8]. Трис-тиронатный комплекс не содержит молекул воды в первой сфере парамагнитного иона Fe^{3+} , и потому скорость релаксации протонов в его присутствии должна быть небольшой. Между тем, содержащие его растворы ($pH > 9$), характеризуются довольно высокой релаксивностью (в нашем случае – $3200-3400 M^{-1} \cdot c^{-1}$). Этот эффект был объяснен в [12] внешне-сферным механизмом релаксации протонов воды, которая эффективно гидратирует данный комплекс вследствие его высокого заряда (шесть сульфо-групп).

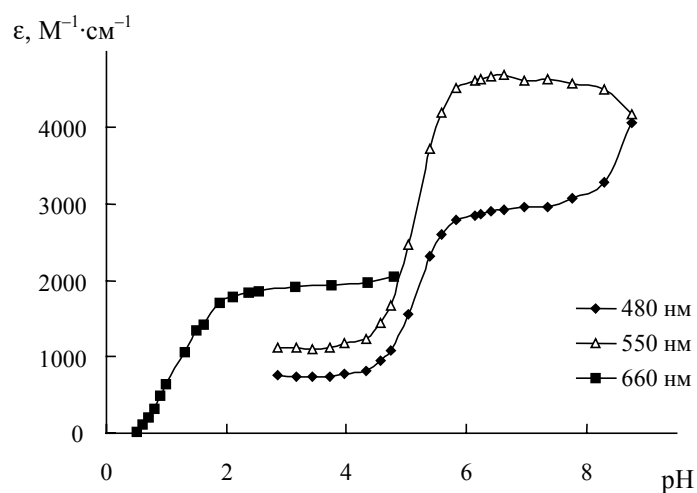


Рис. 1. Изменение поглощения ϵ при разных длинах волн в растворах Fe(III) и тирона. $C_{\text{Fe}} = 0.15$ мМ, $C_{\text{Тир}} = 0.50$ мМ (данные из работы [17])

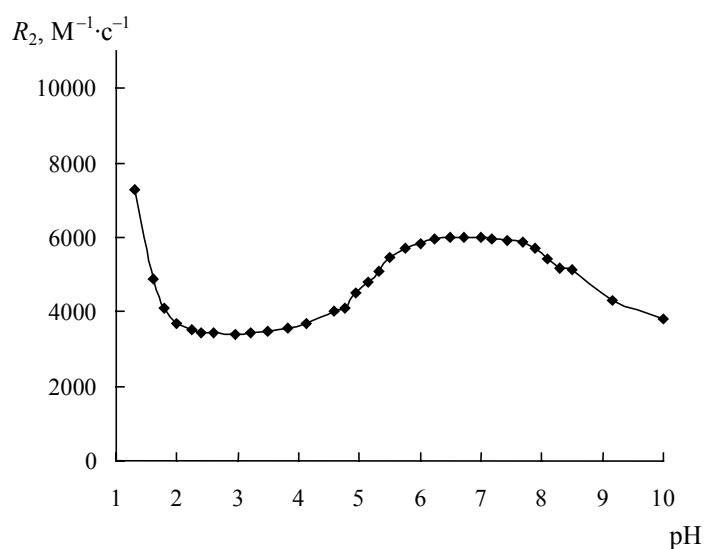
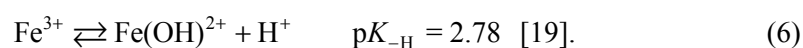
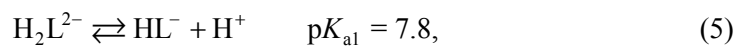


Рис. 2. Зависимость релаксивности от pH в системе Fe(III) – Тирон. $C_{\text{Fe}} = 0.15$ мМ, $C_{\text{Тир}} = 0.50$ мМ

Магнитно-релаксационные данные в системе Fe(III) – Тирон были математически обработаны по программе CPESSP с использованием уравнений той же модели «В», что и при спектрофотометрическом исследовании [17], включавшей, наряду с уравнениями (1)–(3), также реакции:



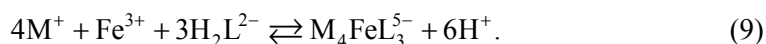
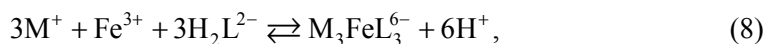
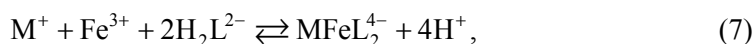
В итоге были получены значения кажущихся констант равновесия (табл. 1), достаточно хорошо согласующиеся с приведенными здесь же величинами, полученными из спектрофотометрических данных.

3.2. Магнитная релаксация тиронатных комплексов железа(III) в растворах солей. Как известно [6], скорость релаксации протонов в растворах железа(III) контролируется скоростью вращения его комплексных ионов. Увеличение массы и/или размера комплекса в результате ассоциации с другими частицами (в том числе с противоионами) может привести к замедлению его вращения и, соответственно, к увеличению релаксивности. С другой стороны, в случае трис-комплекса подобная ассоциация приведет к понижению общего заряда, что может выразиться в снижении эффективности механизма внешне-сферной релаксации и, следовательно, в уменьшении релаксивности. В этой связи нами было проверено влияние ассоциации противоионов щелочных и щелочноземельных металлов с комплексами FeL_2 и FeL_3 на релаксивность их растворов.

Поскольку измерение времен релаксации на многоядерном спектрометре является достаточно длительной и трудоемкой процедурой, были изучены только системы $\text{Fe(III)} - \text{Tiron} - \text{NaCl}$ и $\text{Fe(III)} - \text{Tiron} - \text{M(II)}$ ($\text{M} = \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}$), и результаты сравнены с данными, полученными из спектрофотометрических измерений.

В случае хлорида натрия (рис. 3) отмечено небольшое смещение релаксионной кривой в кислую область и выраженный спад релаксивности в щелочной среде вследствие большего накопления трис-тиронатного комплекса. Аналогия со спектрофотометрическими данными проявилась и в близости значений кажущихся констант образования бис- и трис-комплексов в солевом растворе, полученных обоими методами (табл. 1).

По данным электронной спектроскопии в [17] было показано, что влияние солей на равновесия комплексообразования железа(III) с тироном можно объяснить образованием ассоциатов комплексов FeL_2 и FeL_3 с противоионами, в частности ионами натрия, по уравнениям



Анализ данных рис. 3 показывает, что релаксивность бис-тироната железа в составе ассоциата NaFeL_2 не выросла, тогда как для трис-комплекса можно говорить о некотором ее уменьшении. Последнее можно объяснить упоминавшимся выше уменьшением гидратации комплексов вследствие понижения их заряда в составе ассоциатов. Это должно привести к затруднению релаксации протонов воды во второй сфере комплекса $\text{Fe(III)} - \text{Tiron}$, которая является определяющей для трис-комплекса.

Табл. 1

Значения кажущихся констант образования и устойчивости комплексов FeL_n , спектральные и магнитно-релаксационные параметры их ассоциатов с катионами натрия

M^I	FeL_2				FeL_3			
	ЯМР		СФ [17]		ЯМР		СФ [17]	
	$\lg K^{app}$ ± 0.1	$\lg \beta^{app}$ (КРЭ)	$\lg K^{app}$ ± 0.1	$\lg \beta^{app}$ (ϵ)	$\lg K^{app}$ ± 0.2	$\lg \beta^{app}$ (КРЭ)	$\lg K^{app}$ ± 0.2	$\lg \beta^{app}$ (ϵ)
aqua	-6.0	34.6 (5900)	-6.2	34.4 (2900)	-18.8	42.1 (3100)	-19.1	41.8 (6200)
Na^+	-5.0	35.6 (5676)	-5.2	35.4 (3077)	-16.6	44.3 (2763)	-16.3	44.6 (6192)

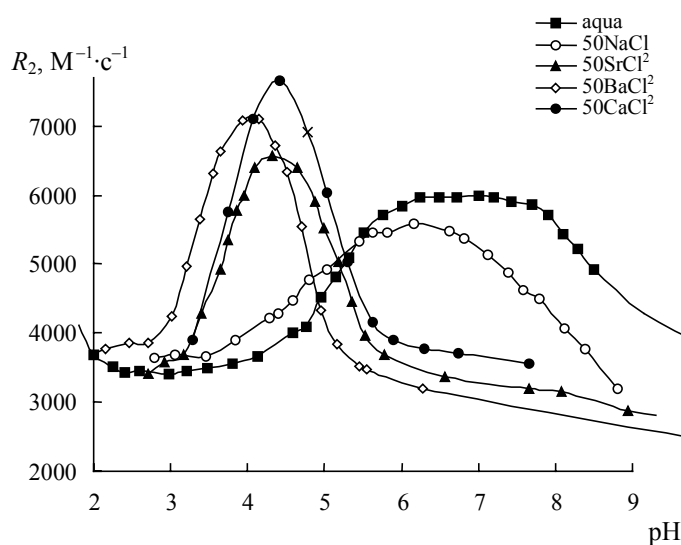


Рис. 3. Зависимость релаксивности от pH в системах Fe(III) – Tiron – MX_n ($M = Na, Ca, Sr, Ba, X = Cl$). $C_{Fe} = 0.15$ mM, $C_{Tir} = 0.50$ mM, $C_{MX_n} = 50$ mM

Более интересный результат получился для щелочноземельных катионов Ba^{2+} , Sr^{2+} и Ca^{2+} (рис. 3). Введение хлоридов этих металлов вызвало значительное смещение областей образования бис- и трис-тиронатных комплексов железа(III) в кислую среду. При этом эффект для кальция и стронция примерно равен, а для бария выражен ярче. Математическая обработка результатов магнитно-релаксационных экспериментов также выявила идентичность кажущихся констант образования комплексов FeL_2 и FeL_3 с полученными методом электронной спектроскопии (табл. 2).

Расчеты с использованием предложенной в [17] модели, включающей образование ассоциатов $MFeL_2$ и M_2FeL_3 по уравнениям

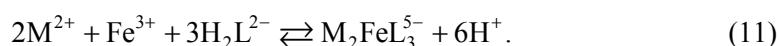
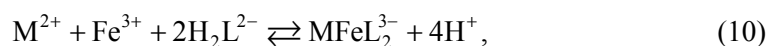


Табл. 2

Значения кажущихся констант образования и устойчивости комплексов FeL_n , спектральные и магнитно-релаксационные параметры их ассоциатов с катионами щелочноземельных металлов

M^{II}	FeL_2				FeL_3			
	ЯМР		СФ [17]		ЯМР		СФ [17]	
	$\lg K^{app} \pm 0.1$	$\lg \beta^{app}$ (КРЭ)	$\lg K^{app} \pm 0.1$	$\lg \beta^{app}$ (ε)	$\lg K^{app} \pm 0.2$	$\lg \beta^{app}$ (КРЭ)	$\lg K^{app} \pm 0.2$	$\lg \beta^{app}$ (ε)
aqua	-6.0	34.6 (5900)	-6.2	34.4 (2900)	-18.8	42.1 (3100)	-19.1	41.8 (6200)
Ca^{2+}	-3.5	37.1 (8314)	-3.3	37.3 (3052)	-9.6	51.3 (3722)	-9.6	51.3 (5658)
Sr^{2+}	-3.4	37.2 (6900)	-3.5	37.1 (2868)	-9.8	51.1 (3240)	-9.9	51.0 (5668)
Ba^{2+}	-2.7	37.9 (7580)	-2.8	37.8 (2866)	-8.4	52.5 (2865)	-8.4	52.5 (5627)

Табл. 3

Значения констант образования и устойчивости ассоциатов, образованных комплексами FeL_n и катионами щелочноземельных металлов, их спектральные и магнитно-релаксационные параметры

M^{II}	FeL_2				FeL_3			
	ЯМР		СФ [17]		ЯМР		СФ [17]	
	$\lg K \pm 0.1$	$\lg \beta$ (КРЭ)	$\lg K \pm 0.1$	$\lg \beta$ (ε)	$\lg K \pm 0.2$	$\lg \beta$ (КРЭ)	$\lg K \pm 0.2$	$\lg \beta$ (ε)
aqua	-6.0	34.6 (5900)	-6.2	34.4 (2900)	-18.8	42.1 (3100)	-19.1	41.8 (6200)
Ca^{2+}	-2.2	38.4 (8307)	-2.2	38.4 (2868)	-7.0	53.9 (3722)	-7.3	53.6 (5668)
Sr^{2+}	-2.1	38.6 (6900)	-2.2	38.4 (2868)	-7.2	53.7 (3240)	-7.3	53.6 (5668)
Ba^{2+}	-1.3	39.3 (7580)	-1.4	39.4 (2866)	-5.7	55.2 (2865)	-5.9	55.0 (5627)

привели к значениям констант образования, приведенным в табл. 3 (в сопоставлении с величинами из [17]). Здесь же даны константы устойчивости, рассчитанные по соотношению

$$\lg \beta = n \lg K_{a1} K_{a2} + \lg K. \quad (12)$$

При этом если КРЭ частиц M_2FeL_3 достаточно близки к значениям для водного раствора, то для бис-комплекса увеличение КРЭ ассоциатов очевидно (рис. 3).

Связывание катионов с комплексами является достаточно прочным: величины констант присоединения по уравнениям



составили $\lg K^{add} = 4-5$ по первой ступени и 12-13 по второй (по данным [17] и табл. 3). Таким образом, неудивительно, что присоединение катионов M^{2+} к

тиронатным комплексам железа приводит к заметным изменениям их магнитно-релаксационных характеристик.

Как видно из полученных результатов, ассоциат комплекса FeL_2^{5-} с катионами кальция имеет максимальный коэффициент релаксационной эффективности, причем в области рН 4–5 релаксация протонов воды ускоряется более чем вдвое, тогда как при физиологическом рН 7 она вдвое замедляется. Это указывает на перспективность дальнейших исследований комплексов железа с тиронopodobными лигандами как потенциальных кальций-чувствительных контрастных агентов для МРТ.

Выводы

Методом ядерной магнитной релаксации подтвержден обнаруженный ранее спектрофотометрически эффект стимулированного образования анионных бис- и трис-лигандных комплексов железа(III) с 4,5-диоксибензол-1,2-дисульфонат-ионами (тироном, H_2L^{2-}).

Определены константы равновесия и устойчивости, а также значения коэффициентов релаксационной эффективности ($KPЭ$) ассоциатов ионов натрия с бис- и трис-тиронатными комплексами железа(III). Полученные методом ЯМ-релаксации константы образования и устойчивости ассоциатов MFeL_2^{3-} и $\text{M}_2\text{FeL}_3^{5-}$ ($\text{M} = \text{Ca}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Ba}^{2+}$) полностью согласуются с найденными методом спектрофотометрии. Показано значительное изменение $KPЭ$ бис-тиронатного комплекса железа при связывании с катионом кальция. Полученные результаты могут быть полезны при разработке новых контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии на основе комплексов железа(III) с лигандами – производными пирокатехина.

Summary

R.R. Amirov, S.A. Mirsaizyanova, A.A. Petrova, Z.A. Saprykova. NMR Relaxation Parameters of Iron(III) – Tiron Complexes in Water and Saline Solutions.

Complex formation between iron(III) and $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}$ – disodium 4,5-dihydrobenzene-1,3-disulfonate (tiron) – in water and saline solutions was investigated using nuclear magnetic relaxation and computer equilibrium modeling. The found changes of relaxation rates were accorded with formation of compounds MFeL_2 , M_2FeL_3 ($\text{M} = \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}$), previously revealed spectrophotometrically. The most remarkable relaxivity rise appears when FeL_2^{5-} complex binds with Ca^{2+} , Sr^{2+} or Ba^{2+} cations. The results obtained are can be useful for development of calcium-sensitive contrast agents for magnetic resonance imaging.

Key words: complex formation, iron(III), tiron, solutions, ionic association, nuclear magnetic relaxation.

Литература

1. *Вашман А.А., Пронин И.С.* Ядерная магнитная релаксационная спектроскопия. – М.: Энергоатомиздат, 1986. – 231 с.
2. *Чижевский В.И.* Квантовая радиопизика. – СПб: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2004. – 689 с.
3. *Попель А.А.* Магнитно-релаксационный метод анализа неорганических веществ. – М.: Химия, 1978. – 224 с.

4. Сальников Ю.И., Глебов А.Н., Девятков Ф.В. Полиядерные комплексы в растворах. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1989. – 288 с.
5. Захаров А.В., Штырлин В.Г. Быстрые реакции обмена лигандов. Исследование лабильных комплексов переходных металлов. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1985. – 128 с.
6. Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications // *Chem. Rev.* – 1999. – V. 99. – P. 2293–2352.
7. Амиров Р.Р. Соединения металлов как магнитно-релаксационные зонды для высокоорганизованных сред: Применение в МР-томографии и химии растворов. – Казань: Новое знание, 2005. – 316 с.
8. Richardson N., Davies J.A., Raduchel B. Iron(III)-based contrast agents for magnetic resonance imaging // *Polyhedron.* – 1999. – V. 18. – P. 2457–2482.
9. Пат. 5494656 США, МКИ⁶ А61В 5/055. Second sphere complexes as relaxation agents for image enhancement in magnetic resonance imaging / J.A. Davies (США); The University of Toledo (США). – N 08/406356; Заяв. 17.03.1995; Опубл. 27.02.1996; НКИ 424/9.364.
10. Пат. 6146615 США, МКИ⁷ А61К 49/06. Contrast agents for image enhancement in magnetic resonance imaging / J.A. Davies (США), W. Ebert (ФРГ), B. Raduechel (ФРГ); The University of Toledo (США), Schering Aktiengesellschaft (ФРГ). – N 09/227962; Заяв. 11.01.1999; Опубл. 14.11.2000; НКИ 424/9.36
11. Schwert D.D., Richardson N., Ji G., Raduchel B., Ebert W., Heffner P.E., Keck R., Davies J.A. Synthesis of two 3,5-disubstituted sulfonamide catechol ligands and evaluation of their iron(III) complexes for use as MRI contrast agents // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48, No 23. – P. 7482–7485.
12. Davies J.A., Dutremez S.G., Hockensmith C.M., Keck R., Richardson N., Selman S., Smith D.A., Ulmer C.W., Wheatley L.S., Zeiss J. Iron-based second-sphere contrast agents for magnetic resonance imaging: development of a model system and evaluation of iron(III) tris (tironate) complex in rats // *Acad. Radiol.* – 1996. – V. 3, No 11. – P. 936–945.
13. Li W.-H., Fraser S.E., Meade T.J. A Calcium-Sensitive Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – P. 1413–1414.
14. Comblin V., Gilsoul D., Hermann M., Humblet V., Jacques V., Mesbahi M., Sauvage C., Desreux J.F. Designing new MRI contrast agents: a coordination chemistry challenge // *Coord. Chem. Rev.* – 1999. – V. 185–186. – P. 451–470.
15. Aime S., Botta M., Fasano M., Terreno E. Paramagnetic Gd^{III}–Fe^{III} heterobimetallic complexes of DTPA-bis-salicylamide // *Spectrochim. Acta.* – 1993. – V. 49A, No 9. – P. 1315–1322.
16. Ruloff R., van Koten G., Merbach A.E. Novel heteroditopic chelate for self-assembled gadolinium(III) complex with high relaxivity // *Chem. Commun.* – 2004. – No 7. – P. 842–843.
17. Амиров Р.Р., Мирсайязнова С.А., Петрова А.А., Сапрыкова З.А. Спектрофотометрическое исследование комплексообразования железа(III) с тироном в водных растворах солей щелочных и щелочноземельных металлов // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2007. – Т. 149, кн. 4. – С. 39–54.
18. Мирсайязнова С.А., Ибрагимова З.З., Сапрыкова З.А., Амиров Р.Р. Влияние поверхностно-активных веществ на равновесия образования комплексов Fe(III) с салициловыми кислотами // *Всерос. симпозиум «Эффекты среды и процессы комплексообразования в растворах»: Тез. докл.* – Красноярск: РИЦ СибГТУ, 2006. – С. 14.

19. *Jordan R.B., Xu J.-H.* Substitution and oxidation kinetics in substituted catechol-iron(III) systems // *Pure Appl. Chem.* – 1988. – V. 60, No 8. – P. 1205–1208.

Поступила в редакцию
02.07.07

Амиров Рустэм Рафаэльевич – доктор химических наук, профессор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: ramirov@ksu.ru

Мирсайязнова Светлана Анатольевна – аспирант Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Петрова Анна Александровна – студент Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Сапрыкова Зоя Афанасьевна – кандидат химических наук, доцент Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.