

Изучение гомо- и гетероядерного комплексообразования в системах 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота (HEDP)—эрбий(III) и HEDP—эрбий(III)—кальций(II) в водном растворе*

Ф. В. Девятков,* Д. Р. Мусин

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Российская Федерация, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18.
Факс: (843) 233 7796. E-mail: Fedor.Devyatov@kpfu.ru

Методом pH-потенциометрии в сочетании с методом математического моделирования изучены системы эрбий(III)—HEDP и эрбий(III)—кальций(II)—HEDP (HEDP — 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота). В системе эрбий(III)—HEDP показано образование комплексных форм с разной степенью депротонизации лиганда, моно- и биядерных комплексов состава 1 : 1 и 2 : 1, а также моноядерных бискомплекс. Установлено, что гетероядерные комплексы, формирующиеся в системе эрбий(III)—кальций(II)—HEDP, по составу не совпадают ни с кальциевыми, ни с эрбиевыми формами.

Ключевые слова: дифосфонаты, 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота, комплексообразование, редкоземельные элементы.

Благодаря схожести молекул пиррофосфорной кислоты и дифосфонатов последние избирательно связываются с кальцием и концентрируются в костных тканях. Дифосфонаты замедляют процесс разрушения костей остеокластами, препятствуя их апоптозу¹. Поэтому они нашли широкое применение в онкологической практике, особенно при лечении метастатических поражений костей².

1-Гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота (HEDP) — дифосфонат — применяется в медицине в виде калиево-натриевой соли (ксидифон) и двунатриевой соли (этидронат), является ингибитором костной резорбции³, предупреждает чрезмерный выход кальция из костей, патологическую кальцификацию мягких тканей, кристаллообразование, рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция в моче⁴.

Медицинское применение HEDP предусматривает изучение кислотно-основных свойств, а также комплексообразования HEDP с различными катионами металлов, прежде всего с ионами кальция и магния.

Согласно данным литературы⁵ ионы лантаноидов подавляют развитие клеток (остеокластов), отвечающих за резорбцию костной ткани. Способность ионов лантаноидов подражать функциям ионов кальция^{6,7} позволяет не только моделировать поведение последних с помощью ионов лантаноидов (редкоземельное зондирование), но и реально использовать лантаноиды

в качестве компонентов для терапии заболеваний костной ткани⁸.

С физико-химической точки зрения схожесть поведения ионов кальция и эрбия соотносится с введенным в работе⁹, а затем развитым^{10,11} представлением о комбинированном параметре $P\alpha$ (P — сила поляризации, α — поляризуемость) как мере силы взаимодействия катионов с окружением при преимущественно ионном типе связи. Рассчитанные нами значения $P\alpha$ (в эВ · Å^{5/2}) для координационных чисел (КЧ) 6, 7, 8, 9 составляют соответственно 2.75, 3.13, 3.52, 3.96 для Ca^{II} и 2.52, 2.93, 3.42, 3.92 для Er^{III} (величины $r_{\text{ион}}$ взяты из работ^{7,12}, ионизационные потенциалы — см. лит.¹²). Таким образом, при равных КЧ в одинаковом лигандном окружении энергии химического связывания для Er^{III} и Ca^{II} должны быть близки.

Ранее нами были получены константы, относящиеся к протолитическим равновесиям HEDP (см. лит.¹³) и комплексообразованию Ca^{II} с HEDP.¹⁴ Полученные константы предполагалось использовать для описания систем Er^{III}—HEDP и Er^{III}—Ca^{II}—HEDP в интервале концентраций (1—5) · 10⁻² моль · л⁻¹.

При таких концентрациях для корректного сведения всех данных воедино требуется создание ионной силы ≥ 2 моль · л⁻¹, что неминуемо приводит к дополнительным ион-ионным взаимодействиям. В качестве альтернативы при обработке данных применяли программу SPESSP третьего поколения¹⁵, позволяющую рассчитывать ионную силу по уравнению Де-вис—Васильева¹⁶ и коэффициенты активности каждой формы в каждой точке титрования. Таким обра-

* По материалам XXVI Международной Чугаевской конференции по координационной химии (6—10 октября 2014 г., Казань).

зом, в ходе математического моделирования использовали активности форм, а полученные константы следует считать термодинамическими.

Поскольку считается, что катионы лантаноидов(III) иттриевой группы являются «парамагнитными зондами», моделирующими поведение кальция в биосистемах вообще и в присутствии HEDP в частности, то представляло несомненный интерес сопоставить поведение этих ионов, выявить общее и особенное в химизме (стехиометрии и устойчивости) комплексообразования с HEDP.

Экспериментальная часть

Активность протонов измеряли на потенциометре «Эксперт-001» с точностью 0.005 ед. рН; рН-метр калибровали по стандартизованным водным буферным растворам. Все измерения проводили при температуре 25±0.1 °С.

Концентрацию полученного раствора HEDP находили рН-метрическим титрованием раствором КОН, концентрацию которого определяли титрованием раствором фиксаля (0.1 М НСl) в присутствии кислотно-основного индикатора фенолфталеина в среде аргона.

В качестве комплексообразующего иона металла применяли эрбий(III) в виде 8-водного нитрата эрбия («х.ч.»). Для определения точной концентрации раствора нитрат эрбия титровали раствором ЭДТА при рН 5.6 (ацетатный буфер¹⁷) с ксиленоловым оранжевым, а точной концентрации Са^{II} — раствором хлорида кальция («ч.д.а.») титровали раствором ЭДТА при рН 10 в аммиачно-хлоридном буфере¹⁸. Точку эквивалентности находили с использованием индикатора эриохром черный.

Система Er^{III}—HEDP. В работе проведено рН-метрическое титрование системы Er^{III}—HEDP (рис. 1) при различных концентрациях, указанных в таблице 1. Время установления состояния равновесия в зоне осадков практически во всем исследованном интервале рН 1.5—11 обычно не превышало 5—10 мин.

Моделирование данных (см. рис. 1) только на базе протолитических равновесий для HEDP дает значение критерия Фишера $F_{cr} = 120$ (модель считается адекватной, если $F_{cr} \leq 1$)¹⁶. Дальнейшее приближение к адекватному описанию системы базировалось на фиксации констант, полученных для HEDP, и введении растворимых комплексных форм различного состава и протонированности лиганда с ионами эрбия(III). В матрицу вводили комплексные формы с соотношением металл : лиганд 1 : 1, 2 : 2, 2 : 1 и 1 : 2 различной степени протонизации. Это позволило снизить

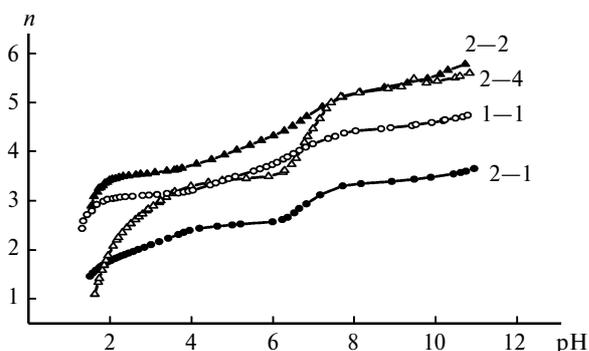


Рис. 1. Зависимости от рН функций Бьеррума (n) для системы Er^{III}—HEDP при соотношениях, указанных в таблице 1.

Таблица 1. Условия титрования системы Er^{III}—HEDP ($V_0 = 25$ мл, $T = 25$ °С)

Концентрация/моль·л ⁻¹			Условное обозначение системы Er ^{III} —HEDP
HEDP	Er ^{III}	Титрант	
0.01219	0.0213	0.0489	2—1
0.02194	0.01988	0.1100	2—2
0.0355	0.02164	0.2201	2—4
0.01219	0.00994	0.0489	1—1

F_{cr} до значения 3.4. Затем в матрицу включали осадковые формы комплексов эрбия с HEDP, что дало возможность снизить критерий Фишера до 0.84. Окончательная матрица приведена в таблице 2. Распределение форм в зависимости от кислотности среды и концентрационных условий показано на рисунках 2—5.

Таблица 2. Матрица стехиометрии для равновесия $m Er^{III} + l H_4L \rightleftharpoons [Er_m H_{4l-h} L_l]^{3m-h} + h H^+$ и константы образования различных форм в системе Er^{III}—HEDP

l	m	k	h	n	Форма	lgK (δ ≤ 0.12)
1	1	0	2	2.0	ErH ₂ L ⁺	10.06
2	1	0	1	0.5	ErH ₇ L ₂ ²⁺	23.86
2	1	0	3	1.5	ErH ₅ L ₂ ²⁻	19.47
2	1	0	4	2.0	Er(H ₂ L) ²⁻	15.43
2	1	0	5	2.5	ErH ₃ L ₂ ²⁻	8.64
2	2	0	8	4.0	Er ₂ L ₂ ²⁻	7.30
2	2	0	9	4.5	Er ₂ L ₂ (OH) ³⁻	-13.24
1	2	0	2	2.0	Er ₂ H ₂ L ⁴⁺	12.85
1	2	0	3	3.0	Er ₂ HL ³⁺	11.08
1	2	0	4	4.0	Er ₂ L ²⁺	10.04
1	2	0	5	5.0	Er ₂ L(OH) ⁺	6.41
1	2	0	6	6.0	Er ₂ L(OH) ₂ ↓	-2.42*
2	2	0	6	3.0	Er ₂ (HL) ₂ ↓	-23.96*
3	2	0	6	2.0	Er ₂ (H ₂ L) ₃ ↓	-4.99*
2	2	1	7	3.5	KEr ₂ HL ₂ ↓	-4.00*
2	2	3	9	4.5	K ₃ Er ₂ L ₂ (OH)↓	-18.03*

* Константа растворения осадка: $K_k Er_m H_{4l-h} L_l \downarrow + h H^+ \rightleftharpoons k K^+ + m Er^{III} + l H_4L$.

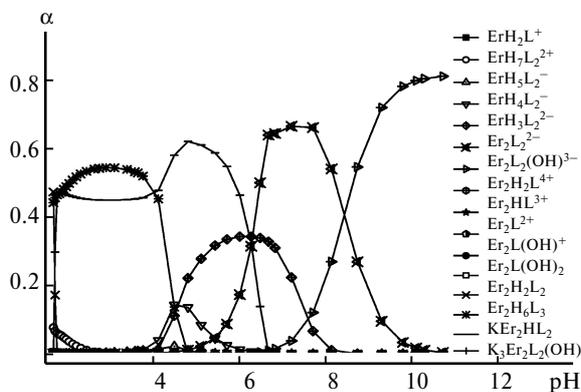


Рис. 2. Зависимости от рН долей накопления различных форм для системы Er^{III}—HEDP (1 : 1).

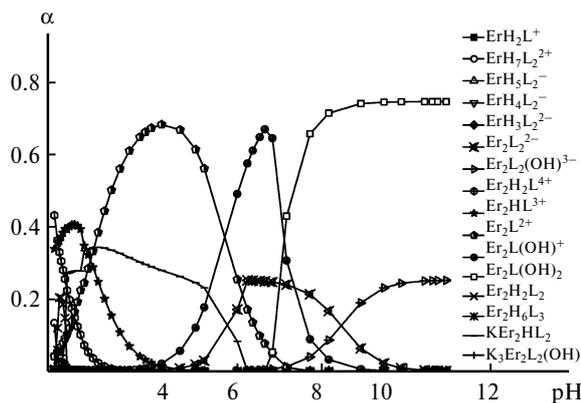


Рис. 3. Зависимости от pH долей накопления различных форм для системы Er^{III}—HEDP (2 : 1).

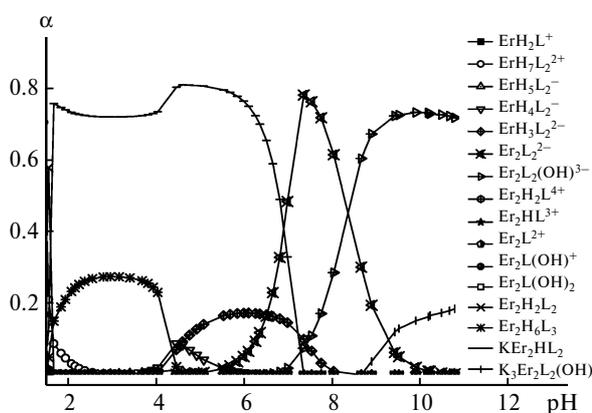


Рис. 4. Зависимости от pH долей накопления различных форм для системы Er^{III}—HEDP (2 : 2).

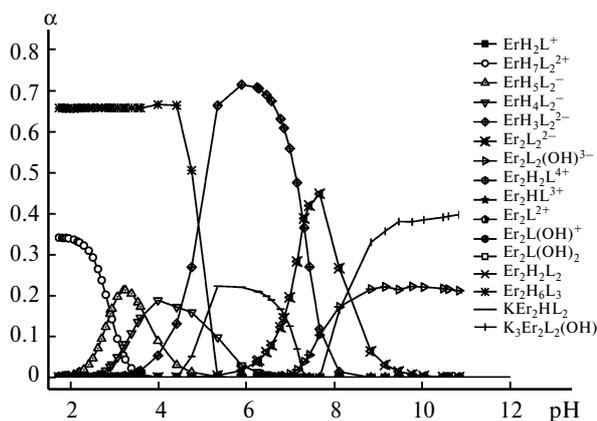


Рис. 5. Зависимости от pH долей накопления различных форм для системы Er^{III}—HEDP (2 : 4).

Элементный анализ осадков проводили на атомно-эмиссионном спектрометре микроволновой плазмы «Agilent 4100» с предварительным растворением осадка в 1 M азотной кислоте. Осадки были выделены при постоянном значении pH в области максимального накопления форм (см., например, рис. 3: pH 8—11 для Er₂L(OH)₂; рис. 4: pH 2—6 для Er₂(H₂L)₃). Анализ осадков показал их соответствие формам, приведенным в матрице стехиометрии (см. табл. 2).

Таблица 3. Условия титрования системы Er^{III}—Ca^{II}—HEDP (V₀ = 25 мл, T = 25 °C)

Концентрация/моль · л ⁻¹				Условное обозначение системы Er ^{III} —Ca ^{II} —HEDP
HEDP	Er ^{III}	Ca ^{II}	KOH	
0.02527	0.01447	0.01038	0.044	1—1—2
0.2246	0.02172	0.02076	0.704	2—2—22
0.0449	0.02172	0.02076	0.1716	2—2—4

Таблица 4. Итоговая матрица стехиометрии для равновесия $m \text{Er}^{\text{III}} + m' \text{Ca}^{\text{II}} + l \text{H}_4\text{L} \rightleftharpoons [\text{Er}_m\text{Ca}_{m'}\text{H}_{4l-h}\text{L}_l]^{3m'+2m-h} + h \text{H}^+$ и констант образования различных форм в системе Er^{III}—Ca^{II}—HEDP

<i>l</i>	<i>m</i>	<i>m'</i>	<i>h</i>	<i>n</i>	Форма	lgK (δ ≤ 0.16)
2	1	0	1	0.5	ErH ₇ L ₂ ²⁺	23.86
2	1	0	3	1.5	ErH ₅ L ₂ ⁻	19.47
2	1	0	4	2.0	ErH ₄ L ₂ ⁻	15.43
2	1	0	5	2.5	ErH ₃ L ₂ ²⁻	8.64
1	1	1	2	2.0	ErCaH ₂ L ³⁺	26.10
1	1	1	4	4.0	ErCaL ⁺	23.08
1	1	1	5	5.0	ErCaL(OH)↓	16.37
2	1	1	5	2.5	ErCaH ₃ L ₂ ↓	-27.46*
2	2	1	8	4.0	Er ₂ CaL ₂ ↓	-35.01*

* Константа растворения осадка: $K_k \text{Er}_m\text{Ca}_{m'}\text{H}_{4l-h}\text{L}_l \downarrow + h \text{H}^+ \rightleftharpoons k \text{K}^+ + m' \text{Er}^{3+} + m' \text{Ca}^{2+} + l \text{H}_4\text{L}$.

Система Er^{III}—Ca^{II}—HEDP. Нами проведено pH-метрическое титрование системы Er^{III}—Ca^{II}—HEDP при различных концентрациях, указанных в таблице 3. Время установления состояния равновесия в зоне осадков практически во всем исследованном интервале pH 1.5—11 обычно не превышало 5—10 мин.

В результате математического моделирования получена итоговая матрица стехиометрии (табл. 4), в которой приведены лишь реально (≥5%) накапливающиеся формы, которых оказалось всего девять, причем пять из них — гетероядерные, а остальные — эрбиевые. Критерий Фишера со-

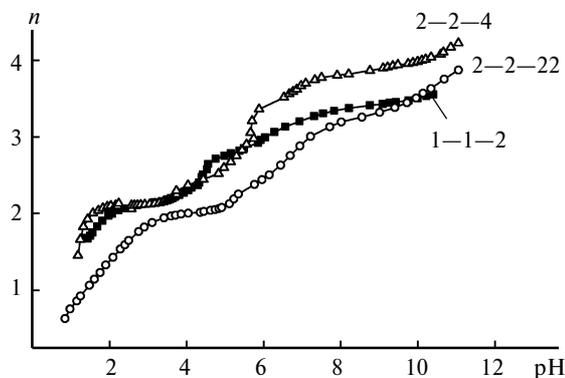


Рис. 6. Зависимости от pH функций Бьеррума (*n*) для системы Er^{III}—Ca^{II}—HEDP при соотношениях, указанных в таблице 3.

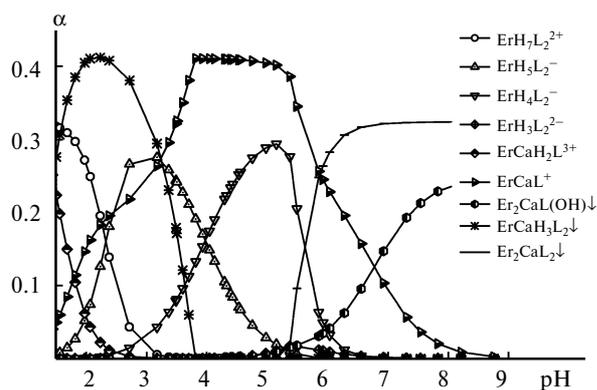


Рис. 7. Зависимости от pH долей накопления различных форм для системы $\text{Er}^{\text{III}}-\text{Ca}^{\text{II}}-\text{HEDP}$ (1 : 1 : 2).

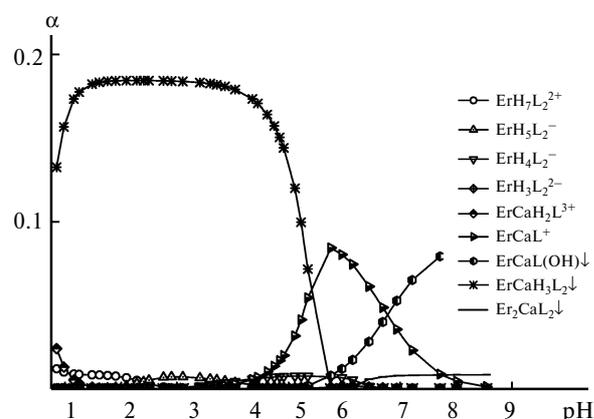


Рис. 8. Зависимости от pH долей накопления различных форм для системы $\text{Er}^{\text{III}}-\text{Ca}^{\text{II}}-\text{HEDP}$ (2 : 2 : 22).

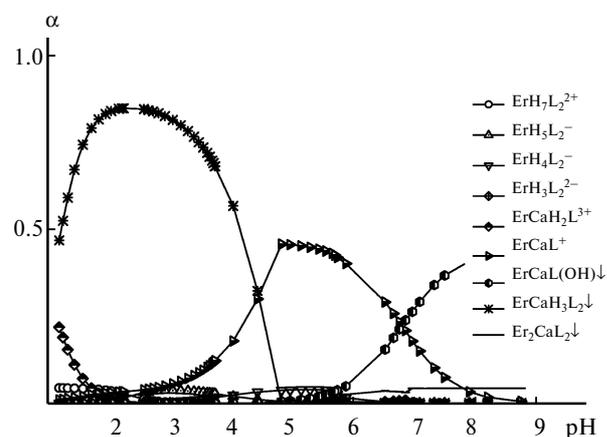


Рис. 9. Зависимости от pH долей накопления различных форм для системы $\text{Er}^{\text{III}}-\text{Ca}^{\text{II}}-\text{HEDP}$ (2 : 2 : 4).

ставил 0.92. Распределение форм в зависимости от кислотности среды показано на рисунках 7–9.

Обсуждение полученных результатов

Из анализа графиков зависимости распределения форм эрбиевых комплексов от кислотности среды

следует, что преимущественно в растворе накапливаются моно- и биядерные бискомплесы. Отметим, что во всем интервале pH (2–11) растворимым формам сопутствуют осадковые формы $\text{Er}_2\text{L}(\text{OH})_2$, $\text{Er}_2(\text{HL})_2$, $\text{Er}_2(\text{H}_2\text{L})_3$, KEr_2HL_2 и $\text{K}_3\text{Er}_2\text{L}_2(\text{OH})$.

Исследование гетероядерной системы $\text{Ca}^{\text{II}}-\text{Er}^{\text{III}}-\text{HEDP}$ свидетельствует о доминировании гетероядерных форм с параллельным сохранением доли некоторых эрбиевых форм и отсутствии кальциевых комплексов.

С физико-химической точки зрения различия в поведении ионов эрбия и кальция¹⁴ можно объяснить следующими факторами (табл. 5): а) разными значениями параметра $P\alpha$, отвечающего за энергию взаимодействия иона с электронодонорными группами, б) различиями в радиусах ионов при одинаковых КЧ, которые определяют координационный полиэдр и дентатность лиганда через ион-ионные, ион-дипольные и диполь-дипольные взаимодействия в первой координационной сфере.

Рассмотрение гетероядерной системы $\text{Ca}^{\text{II}}-\text{Er}^{\text{III}}-\text{HEDP}$, как отмечено выше, свидетельствует о доминировании гетероядерных форм с параллельным сохранением доли эрбиевых форм, но отсутствии кальциевых комплексов. Последние изначально менее прочные¹⁴, чем лантаноидные комплексы. Согласно $P\alpha$ -концепции это связано (см. табл. 5), по всей видимости, с тем, что координационная конфигурация (расположение донорных групп) лиганда требует реализации ионом кальция меньшего ионного радиуса (и, следовательно, КЧ), что приводит к меньшей величине $P\alpha$, а значит, и к меньшей энергии взаимодействия.

Отметим также, что гетероядерные комплексы по составу не совпадают ни с кальциевыми, ни с эрбиевыми формами. По-видимому, вариативность КЧ (и, следовательно, ионного радиуса) обоих ионов и достаточно гибкая конфигурация лиганда приводят к новым сочетаниям (формам), обладающим повышенной устойчивостью по сравнению с исходными комплексами.

Что касается химизма образования гетероядерных комплексных форм, то в диапазоне pH накопления

Таблица 5. Взаимосвязь КЧ, ионного радиуса (r_{ion}) и параметра $P\alpha$ *

Ион	КЧ	$r_{\text{ion}}/\text{нм}^{7,12}$	$P\alpha/\text{эВ} \cdot \text{Å}^{5/2}$
Er^{III}	6	89.0	2.52
	7	94.5	2.93
	8	100.4	3.42
Ca^{II}	9	106.2	3.92
	6	114	2.75
	7	120	3.13
	8	126	3.52
	9	132	3.96

* $P = (z/r_{\text{ion}})/S_{\text{eff}}$, где $S_{\text{eff}} = (5z^{1.27})/(r_{\text{ion}}^{1/2}I_z)$; $\alpha(\text{Å}^3) = r_{\text{ion}}^{-3}$ (см. лит.^{9–11}).

Таблица 6. Диапазоны pH долевого накопления гетероядерных комплексных форм системы $\text{Er}^{\text{III}}-\text{Ca}^{\text{II}}-\text{HEDP}$ и гомоядерных форм систем $\text{Er}^{\text{III}}-\text{HEDP}$ и $\text{Ca}^{\text{II}}-\text{HEDP}$

Область накопления	$\text{Er}^{\text{III}}-\text{Ca}^{\text{II}}-\text{HEDP}$	Интервал pH накопления	$\text{Er}^{\text{III}}-\text{HEDP}$	Интервал pH накопления	$\text{Ca}^{\text{II}}-\text{HEDP}$ (см. лит. ¹⁴)	Интервал pH накопления
1	ErCaL^+	1.5–8	ErH_4L_2^- $\text{Er}_2\text{H}_2\text{L}_2$ $\text{Er}_2\text{L}_2^{2+}$	3–8 1.5–7 1.5–5	$\text{Ca}_2\text{H}_2\text{L}_2^{2-}$ $\text{CaH}_3\text{L}_2^{3-}$ Ca_2L $\text{Ca}_3\text{H}_2\text{L}_2$	4–6 4–8 6–11 5–6
2	$\text{ErCaH}_2\text{L}^{3+}$	1.5–3	$\text{ErH}_7\text{L}_2^{2+}$	1.5–3	$\text{CaH}_4\text{L}_2^{2-}$	2–6
3	ErCaH_3L_2	1.5–3	ErH_5L_2^-	1.5–3	$\text{Ca}_2\text{H}_3\text{L}_2^+$	2–3
	$\text{ErCaL}(\text{OH})$	5–9	$\text{Er}_2\text{L}_2^{2-}$	6–11	CaHL_2^{5-}	5–11
	Er_2CaL_2	6–9	$\text{ErH}_3\text{L}_2^{2-}$	5–9	CaL^{2-} $\text{Ca}_2\text{H}_2\text{L}_2^{2-}$ $\text{CaH}_2\text{L}_2^{4-}$ Ca_2L	7–11 6–10 5–9 6–11

гетероядерных форм (табл. 6) присутствуют несколько эрбиевых и кальциевых комплексов, различные комбинации которых могут приводить к образованию тех или иных гетероядерных форм.

Список литературы

1. R. S. Weinstein, P. K. Robertson, S. C. Manolagas, *New Engl. J. Med.*, 2009, 53.
2. P. C. Juan, M. Pharm, R. Voccaccini, *Tissue Eng.*, 2012, **18**, 324.
3. S. L. Silverman, E. A. Hurvitz, V. S. Nelson, A. Chiodo, *I. Arch, Phys. Med. Rehabil.*, 1994, **75**, 118.
4. Y. Zhou, D. Beyene, R. Zhang, B. Kassa, E. Ashayeri, R. Sridhar, *Ethn. Dis.*, 2008, **18**, No. 2, 87–92.
5. В. Ф. Золин, Л. Г. Коренева, *Редкоземельный зонд в химии и биологии*, Наука, Москва, 1980, 350 с.
6. C. A. Barta, K. Sachs-Barrable, J. Jia, K. H. Thompson, K. M. Wasan, *Dalton Trans.*, 2007, **43**, 5019.
7. *Rare Earth Coordination Chemistry: Fundamentals and Applications*, Ed. Chunhui Huang, JohnWiley & Sons (Asia) Pte Ltd, Singapore, 2010, 588 pp.
8. J. Crombie, *Chem. Biol.*, 2007, **2**, No. 11, 82.
9. L. N. Ahrens, *Nature*, 1954, **174**, 644.
10. H. B. Murray, A. J. Max, *Chem. Phys.*, 1973, **58**, 5319.
11. W. Mikenda, *Monatshefte Chem.*, 1986, **117**, 977.
12. E. Huheey James, A. Ellen, L. Keiter Richard, *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4th ed., Harper Collins College Publishers, New York, 1993, 1052 pp.
13. Д. Р. Мусин, А. В. Рубанов, Ф. В. Девятков, *Уч. зап. Казан. ун-та*, 2011, **153**, № 3, 40.
14. Ф. В. Девятков, Д. Р. Мусин, *Журн. общ. химии*, 2013, **83**, 1788 [F. V. Devyatov, D. R. Musin, *Russ. J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)*, 2013, **83**, 1990].
15. Ю. И. Сальников, А. Н. Глебов, Ф. В. Девятков, *Полиядерные комплексы в растворах*, Изд-во Казан. ун-та, Казань, 1989, 288 с.
16. В. П. Васильев, *Журн. неорганической химии*, 1962, **7**, 1789–1794 [*J. Inorg. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 1962, **7**, No. 8].
17. Д. И. Рябчиков, В. А. Рябухин, *Аналитическая химия редкоземельных элементов и иттрия*, Наука, Москва, 1966, 56 с.
18. В. Н. Алексеев, *Количественный анализ*, Высшая школа, Москва, 1972, 504 с.

Поступила в редакцию 15 декабря 2015;
после доработки — 25 июля 2015