

**ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАРГАНЦА(II)  
С ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ  
И АМИНОМЕТИЛИРОВАННЫМ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОМ  
В ОРГАНИЗОВАННЫХ СРЕДАХ**

*Е.А. Бурилова<sup>1</sup>, Л.И. Вагапова<sup>2</sup>, З.А. Насирова<sup>1</sup>, Т.В. Никитина<sup>1</sup>,  
А.Н. Солодов<sup>1</sup>, Ю.Р. Шайымова<sup>1</sup>, Р.Р. Амиров<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

<sup>2</sup>Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,  
г. Казань, 420088, Россия

**Аннотация**

Методом ядерной магнитной релаксации с использованием марганца(II) в качестве парамагнитного зонда дана оценка гидратного состояния первой координационной сферы изученных комплексов марганца с оксиэтилидендифосфоновой кислотой (ОЭДФ,  $H_4L$ ), а также для систем  $Mn(II)$  – солевые композиции аминотетраметиллированного каликс[4]резорцина (АМК) различной липофильности в мицеллярных растворах. Показано, что в кислых (рН 2–4) растворах системы  $Mn(II)$  – ОЭДФ – АМК для АМК с пентильными радикалами наблюдается куполообразный подъем значений релаксационной эффективности (до 2 раз). В остальных областях рН и при невысоком содержании лиганда каликс[4]резорцины не влияют на релаксационную эффективность комплексов  $Mn(II)$  с ОЭДФ.

**Ключевые слова:** марганец(II), оксиэтилидендифосфоновая кислота, аминотетраметиллированный каликс[4]резорцин, комплексообразование, ЯМР-релаксация

**Введение**

В настоящее время бисфосфонаты отнесены к классу лекарств для лечения различных заболеваний, связанных с чрезмерной резорбцией кости, включая болезнь Педжета, метастазы в кости и остеопороз [1]. Так, динатриевая соль оксиэтилидендифосфоновой (этидроновой) кислоты нашла свое применение в медицине в качестве корректора метаболизма костной и хрящевой тканей. Высокое сродство бисфосфонатов к гидроксиапатиту используют для обеспечения доставки различных терапевтических агентов к костной ткани [2], а способность связывать ионы  $Ca^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  – в стратегии лечения хронической язвы [3]. Среди всех изученных соединений комплекс тетрафосфоната с  $^{153}Sm$  является единственным утвержденным радиофармацевтическим препаратом во всем мире [4]. На основе полифосфонатов предложены композиции, способные выступать в качестве контрастных агентов (КА) для магнитно-резонансной томографии (МРТ) для обнаружения биологически активных ионов металлов [5, 6]. Одним из эффективных методов, позволяющих определять содержание  $Ca(II)$

в тканях организма, является МРТ [7]. Показано, что композиция гексиламино-бис(метиленфосфоната), ковалентно связанного с комплексом Gd(III) – DOTA, является потенциальным Ca(II)-чувствительным контрастным МРТ-агентом (схема 1).

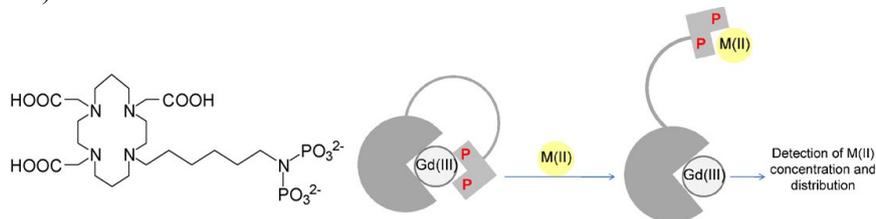


Схема 1. Ca(II)-активированный комплекс гексиламинобис (метиленфосфонат) –Gd(III) – DOTA и схематическое представление возможного пути обнаружения ионов металлов методом МРТ [7]

Несмотря на широкий диапазон исследований, ни один из полифосфонатных макроциклических комплексов Gd(III) не используется в качестве КА для МРТ [2].

Ранее нами [8–10] было обнаружено, что в растворах полиэтиленimina (ПЭИ) марганец(II) образует с ЭДТА, ДТПА и ОЭДФ полимер-связанные анионные комплексы, которые характеризуются высокой релаксивностью, поэтому могут рассматриваться в качестве моделей новых МРТ-контрастных агентов. Однако входящий в их состав ПЭИ с молекулярной массой выше 25000 не является биосовместимым. В связи с этим особый интерес представляют нетоксичные мультифункциональные лиганды, сочетающие в себе свойства комплексообразователей и амфифильных соединений, способных к агрегации. В качестве подобной системы выбран функционализированный макроциклический лиганд на основе биосовместимых соединений: аминометилированного каликс[4]резорцина (АМК) и ОЭДФ.

Данные о комплексообразовании марганца(II) с ОЭДФ немногочисленны. Образование комплекса  $[MnH_2L]$  в воде обнаружено в работах [11, 12]. Для комплексов  $MnHL^-$  и  $MnL^{2-}$  величины констант устойчивости составили соответственно  $\lg \beta = 5.3$  и  $9.2$  по данным [11] и  $4.42$  и  $6.94$  согласно [12]. Следует отметить, что ядерность указанных комплексов в этих работах специально не проверялась, а расчет проводили в предположении их моноядерности. Методами рН-метрического титрования и ЯМР-релаксации выявлен ряд комплексных форм при взаимодействии марганца(II) с ОЭДФ в водных средах [13]. Авторами установлено образование ряда комплексов, включая бис-лигандные и биядерные, но все они имеют достаточно низкие значения релаксивности.

В настоящей работе, используя метод ЯМР-релаксации, выявлены особенности взаимодействия марганца(II) с новым макроциклическим лигандом ОЭДФ-АМК [14] в водных и мицеллярных растворах по сравнению с взаимодействием с индивидуальными компонентами.

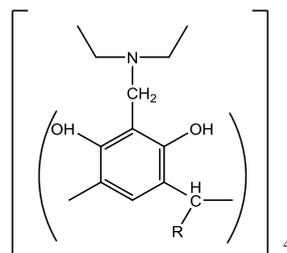
Согласно теории ЯМР-релаксации [15], для марганца(II) скорость спин-спиновой релаксации протонов  $R_2$  помимо дипольного вклада (как и  $R_1$ ) содержит также контактный вклад, который обычно связывают со степенью ковалентности связи катиона с донорными атомами лигандов. В этом плане информативным

должно быть изменение отношения скоростей релаксации  $R_2/R_1$ , которое для акваиона марганца составляет величину  $4.8 \pm 0.2$  и по мере замещения молекул воды в первой сфере достигает величины 1.2. Таким образом, анализируя изменение отношения  $R_2/R_1$  в ходе комплексообразования, можно оценить степень участия донорных групп лиганда в координации с металлом по числу замещенных молекул воды. Этот подход может найти применение для установления влияния аминотетраметилрованного каликсрезорцина на состав комплексов марганца(II) с ОЭДФ в мицеллярных средах.

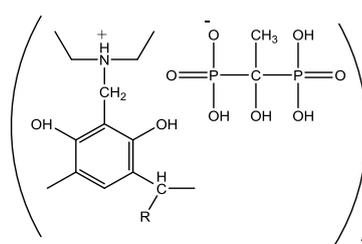
## 2. Реактивы и оборудование

Использовали следующие реактивы: хлорид марганца(II) марки «ч.д.а.», оксиэтилидендифосфовую кислоту (ОЭДФ,  $H_4L$ ) в виде 60%-ного водного раствора (SIGMA-ALDRICH), полиоксиэтилированный додеканол Бридж-35 (MP Biomedicals), гидроксид натрия, азотную и хлороводородную кислоты марок не ниже «ч.д.а.». Аминотетраметилрованный каликс[4]резорцин с этильными (АМКЕ) и пентильными (АМКП) заместителями, композиции АМКЕ-ОЭДФ (АМКЕО), АМКП-ОЭДФ (АМКПО) получали по методике, описанной в [14].

АМК:  
АМКЕ  
( $R = C_2H_5$ )  
АМКП  
( $R = C_5H_{11}$ )



АМК-  
ОЭДФ  
(АМКЕО,  
АМКПО)



Растворы готовили из более концентрированных разбавлением дистиллированной водой или по навеске в мерных колбах. Эксперименты и измерения проводили при 298 К. В воде АМК практически нерастворим, поэтому все эксперименты проводили в единых условиях – в растворе неионного поверхностно-активного вещества Бридж-35 (10 ммоль/л), в мицеллах которого АМК солибилизируется.

pH растворов варьировали подщелачиванием водным раствором NaOH с последующим измерением кислотности на pH-метре Starter 3100 (Ohaus) (точность до 0.01 ед. pH). Настройку приборов проводили по стандартным буферным растворам (pH 1.68, 6.86 и 9.18).

Измерения времен релаксации  $T_1$  проводили на малогабаритном ЯМР-спектрометре Minispec MQ20 фирмы Bruker с рабочей частотой 19.65 МГц с использованием штатных последовательностей радиочастотных импульсов: методом инверсии-восстановления (время спин-решеточной релаксации  $T_1$ ) и последовательности Карра – Парселла с модификацией Мейбума – Гилла (время спиновой релаксации  $T_2$ ) с погрешностью не более 3%. Температуру поддерживали с помощью криотермостата Naake DC10 (Thermo Electron). Все измерения проводили при 298 К.

### 3. Результаты и их обсуждение

Поскольку при трактовке процессов комплексообразования в организованных средах необходимо учитывать гидратное состояние первой координационной сферы катиона металла, для оценки комплексообразующей способности ОЭДФ и макроциклического лиганда ОЭДФ-АМКЕ(II) использовали катионы марганца(II). Для последних отношение скоростей релаксации  $R_2/R_1$  количественно связано с числом координированных молекул воды, линейно меняясь от значения 4.8 до 1.2 с инкрементом 0.6 [16, 17].

#### 3.1. Анализ состояния гидратной сферы Mn(II) в комплексах с ОЭДФ.

С помощью метода ЯМР-релаксации исследовано состояние марганца(II) в растворах ОЭДФ в водных и мицеллярных средах. Из анализа величин отношений величин отношений спин-спиновой и спин-решеточной релаксационных констант  $R_2/R_1$  нами сделаны выводы о степени замещения молекул воды в первой координационной сфере центрального иона в комплексах марганца(II).

На рис. 1 представлены результаты магнитно-релаксационного исследования системы Mn(II) – ОЭДФ в водной среде.

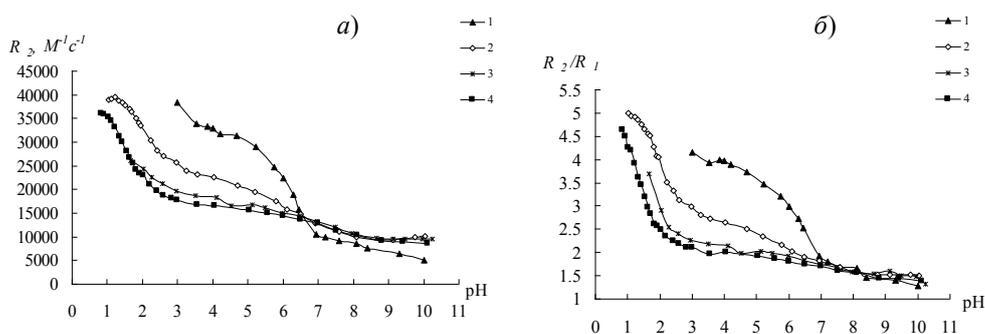


Рис. 1. Изменения спин-спиновой релаксационной эффективности  $R_2$  (а) и отношения  $R_2/R_1$  (б) в зависимости от pH среды системы Mn(II) – ОЭДФ.  $C_{Mn(II)}$  0.2 мМ,  $C_{OЭДФ}$  0.21 (1), 0.84 (2), 4 (3), 8 (4) мМ

Образование комплексов марганца(II) с ОЭДФ должно приводить к замещению молекул воды из первой координационной сферы гексаакваиона марганца(II) донорными атомами лиганда и сопровождаться спадом  $R_2$ , что и наблюдается на рис. 1, а. Величины изменения спин-решеточной релаксационной эффективности  $R_1$  оказались малоинформативными, поэтому при обсуждении результатов их не привлекали. Характер изменения значений отношения релаксационных констант  $R_2/R_1$  (рис. 1, б) свидетельствует о том, что в зависимости от концентрации ОЭДФ в растворе комплексообразование в системе Mn(II) – ОЭДФ происходит начиная с pH 3 при соотношении концентраций M : L, равном 1 : 1, и с pH 1 – при 1 : 40. На релаксационных кривых при эквимольном соотношении компонентов присутствуют две области преимущественного накопления определенных комплексов – при pH 4–5.5 и pH > 7. Первой из них соответствует образование комплекса, в котором, согласно предложенному в [16, 17] подходу, катион марганца связан с четырьмя молекулами воды:

$$n = (R_2/R_1 - 1.2)/0.6 = (3.6 - 1.2)/0.6 = 4.$$

Таким образом, в растворе с эквимольным соотношением компонентов системы Mn(II) – ОЭДФ происходит образование комплекса с потерей двух молекул воды из первой координационной сферы Mn(II). Этот комплекс, по-видимому, содержит в своем составе одну частицу лиганда, связанного бидентатно с центральным ионом. Математическое моделирование спада  $R_2$  (кривая 1) при pH 2–4 подтвердило справедливость данного предположения, и с помощью расчетов получили  $\lg K = -0.65 \pm 0.16$  для равновесия



что соответствует величине константы устойчивости  $\lg \beta = 3.85$ .

В воде до pH 5.5 вплоть до сорокакратного избытка лиганда существует только моноядерный незаряженный комплекс  $\text{MnH}_2\text{L}$ , и никаких анионных соединений марганца с ОЭДФ не образуется. Это заключение будет использовано в дальнейших экспериментах с катионными добавками.

Последующий спад релаксивности кривой 1 (рис. 1, а) к pH 7 свидетельствует о формировании другого комплекса. Поскольку в этой области кислотности среды значение отношения  $R_2/R_1$  равно 1.8, в комплексе ион марганца связан не более чем с одной молекулой воды:

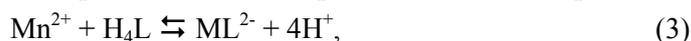
$$n = (R_2/R_1 - 1.2)/0.6 = (1.8 - 1.2)/0.6 = 1.$$

Отрыв одного протона от координированного лиганда при переходе к pH 7 должен привести к образованию комплекса  $[\text{Mn}(\text{HL})]^-$ . В литературе для него имеются значения  $\lg \beta = 4.42$  [12] и 5.3 [11]. Для равновесия



расчеты приводят к величине  $\lg K = -6.33 \pm 0.05$ , что соответствует величине константы устойчивости  $\lg \beta = 5.46$ .

Последующий спад релаксационной кривой 1 на рис. 1, а (после pH 8) может быть вызван отрывом одного протона от ОЭДФ с образованием  $[\text{MnL}]^{2-}$  или  $([\text{Mn}_2\text{L}_2]^{4-})$  и сопровождается дальнейшим уменьшением числа молекул воды первой координационной сферы гексаакваиона марганца(II), возможно, вследствие участия в координации гидроксогруппы лиганда ( $R_2/R_1 \leq 1.5$ ,  $n \leq 0.5$ ). Расчет, предусматривающий образование моноядерного комплекса по реакции



привел к  $\lg K = -15.6 \pm 0.2$ , что соответствует величине константы устойчивости  $\lg \beta = 8.2$ . Соответствующие их литературные значения равны:  $\lg \beta = 6.94$  [12] и 9.2 [11].

Таким образом, впервые охарактеризовано комплексообразование в системе Mn(II) – ОЭДФ в растворах с использованием разработанного ранее подхода [16] к количественной оценке степени замещения молекул воды в первой координационной сфере гексаакваиона марганца(II).

**3.2. Комплексы Mn – ОЭДФ в присутствии АМКЕ.** Магнитно-релаксационные данные для соединения солевой структуры ОЭДФ – макроцикл с этильными заместителями по нижнему ободу (АМКЕ) представлены на рис. 2.

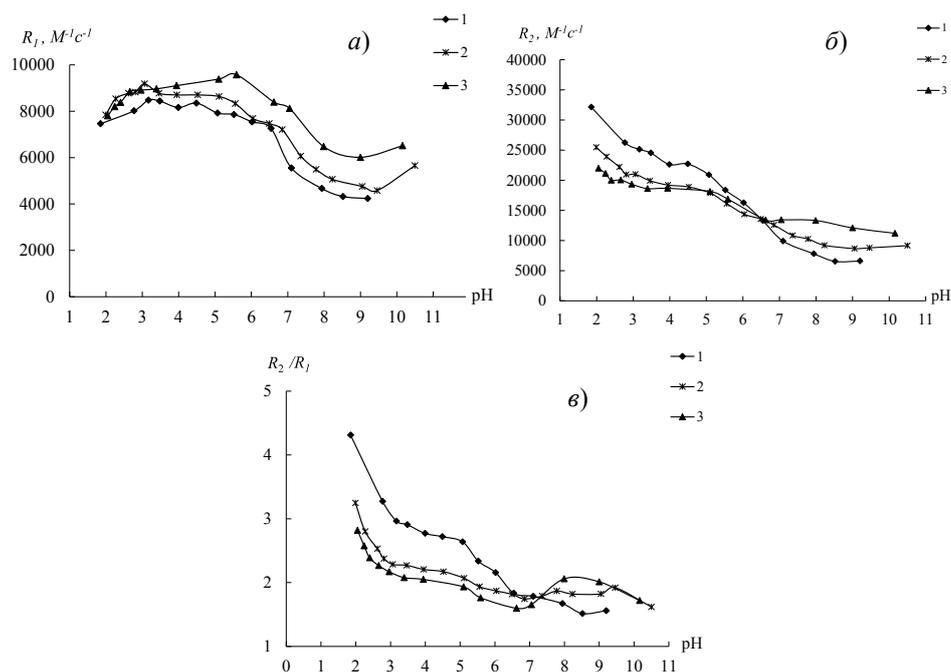


Рис. 2. Изменение спин-решеточной  $R_1$  (а), спин-спиновой  $R_2$  (б) релаксационной эффективности и отношения  $R_2/R_1$  (в) в зависимости от pH среды системы Mn(II) – АМКЕО.  $C_{Mn(II)}$  0.2 мМ,  $C_{АМКЕО}$  0.21 (1), 1 (2), 2 мМ (3)

В целом ход релаксометрических кривых близок к приведенным выше кривым для комплексов марганца с ОЭДФ (рис. 1). Как показано на рис. 2, а, до нейтральной среды происходят незначительные изменения спин-решеточной релаксационности, а в щелочной области наблюдается небольшой спад  $R_1$ . Величины  $R_2$  в большей мере зависят от pH растворов, и при переходе в щелочную область также наблюдается постепенное уменьшение значений спин-спиновой релаксационности (рис. 2, б). Спад релаксометрических кривых в щелочной области, по-видимому, обусловлен отсутствием взаимодействия между анионными комплексами марганца и АМКЕ вследствие уменьшения степени протонирования аминогрупп. Только при увеличении концентрации АМКЕО до 2 мМ (соответствует 8 мМ ОЭДФ) достигается небольшой рост отношения  $R_2/R_1$  (рис. 2, в) в щелочной среде, сопровождающийся изменением состояния координационной сферы марганца в комплексах при связывании с каликсрезорцином АМКЕ.

Таким образом, каликсрезорцин АМКЕ недостаточно липофилен для агрегации, чтобы сконцентрировать в малом объеме пространства достаточное количество протонированных аминогрупп и обеспечить сильное связывание анионных комплексов марганца.

**3.2. Комплексы Mn – ОЭДФ в присутствии АМКП.** Интересный результат получен для системы ОЭДФ – аминотетраметилсубституированный каликсрезорцин с пентильными заместителями по нижнему ободу (АМКП) при использовании высокой концентрации соединения (2 мМ, что соответствует содержанию 8 мМ ОЭДФ).

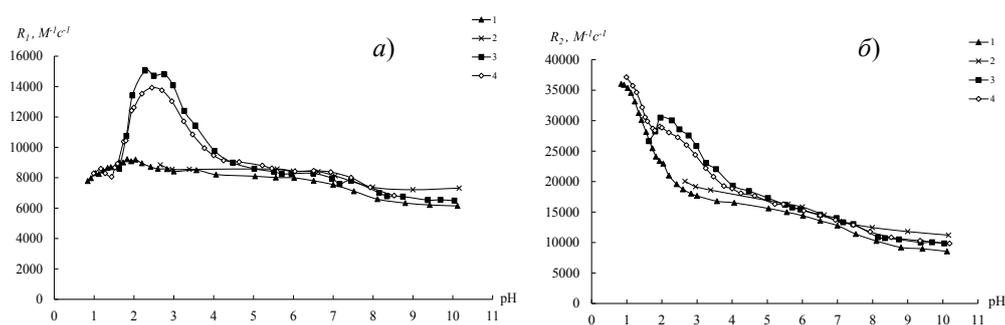


Рис. 3. Изменение спин-решеточной  $R_1$  (а) и спин-спиновой  $R_2$  (б) релаксационной эффективности в зависимости от pH среды систем: Mn(II) – ОЭДФ (1), Mn(II) – АМКЕО (2), Mn(II) – АМКПО – ТритонХ100 (3), Mn(II) – АМКПО – Бридж35 (4).  $C_{\text{Mn(II)}}$  0.2 мМ,  $C_{\text{ОЭДФ}}$  8 мМ (1),  $C_{\text{АМКЕО}}$  2 мМ (2),  $C_{\text{АМКПО}}$  2 мМ (3, 4),  $C_{\text{ТритонХ100}}$  10 мМ (3),  $C_{\text{Бридж35}}$  10 мМ (4)

Впервые обнаружено, что для системы Mn(II) – ОЭДФ в мицеллярных растворах АМКП при pH 2–4 происходит рост значений релаксивности до 2 раз (рис. 3, а).

Следует отметить, что использование неионных ПАВ двух типов (Тритон Х-100 и Бридж-35) никак не отразилось на ходе релаксационных кривых и на абсолютных значениях релаксивности (рис. 3, а, б).

Выше было показано, что в области pH 2–4 образуется только нейтральный комплекс Mn(II) с ОЭДФ состава  $\text{Mn}_2\text{L}$ . Поэтому для взаимодействия с катионным макроциклом соединение марганца должно иметь отрицательный заряд. Ранее [10] было показано, что в кислых растворах другого катионного стабилизатора – полиэтиленimina – в кислой области также наблюдается рост релаксивности. По кривым насыщения установлено, что в состав образующегося при этих условиях комплекса марганца входит три аниона лиганда. В связи с этим аналогичный эффект в присутствии катионной формы каликсрезорцина был интерпретирован как стабилизация катионным агрегатом АМКП-ПАВ анионного комплекса Mn(II) с ОЭДФ.

Стабилизация тройного соединения Mn(II) – АМКПО не зависит от типа неионного ПАВ. Этот эффект проявляется только при повышенном содержании соединения АМКПО, тогда как в разбавленных растворах устойчивость комплексов Mn(II)– ОЭДФ значительно превышает прочность ассоциатов анионов лиганда и катионов каликсрезорцина, и тройные соединения при этом отсутствуют.

### Заключение

Методом ЯМР-релаксации с использованием подхода к количественной оценке степени замещения молекул воды в первой гидратной оболочке марганца(II) дана оценка комплексообразующей способности ОЭДФ и макроциклического лиганда ОЭДФ-АМКЕ(II). В кислой области для системы Mn(II) – ОЭДФ в мицеллярных растворах АМКП наблюдается двукратный подъем значений релаксивности, вызванный стабилизацией анионного комплекса Mn(II) с ОЭДФ катионным агрегатом АМКП-ПАВ. В мицеллярных растворах АМКЕО такого

эффекта не обнаружено вследствие недостаточной липофильности каликсрезорцина с этильными заместителями.

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00441-мол\_а.

#### Литература

1. *Russell R.G.* Bisphosphonates: Mode of action and pharmacology // *Pediatrics*. – 2007. – V. 119, Suppl. 2. – P. S150–S162. – doi: 10.1542/peds.2006-2023H.
2. *Galezowska J., Gumienna-Kontecka E.* Phosphonates, their complexes and bio-applications: A spectrum of surprising diversity // *Coord. Chem. Rev.* – 2012. – V. 256, No 1–2. – P. 105–124. – doi: 10.1016/j.ccr.2011.07.002.
3. *Rayment E.A., Dargaville T.R., Shooter G.K., George G.A., Upton Z.* Attenuation of protease activity in chronic wound fluid with bisphosphonate-functionalised hydrogels // *Biomaterials*. – 2008. – V. 29, No 12. – P. 1785–1795. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.043.
4. US FDA Approval for Quadramet, 28/03/97 (NDA) 020570.
5. *Que E.L., Chaug C.J.* Responsive magnetic resonance imaging contrast agents as chemical sensors for metals in biology and medicine // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39, No 1. – P. 51–60. – doi: 10.1039/B914348N.
6. *Kalman F.K., Woods M., Caravan P., Jurek P., Spiller M., Tircao G., Kiraly R., Brucher E., Sherry A.D.* Potentiometric and relaxometric properties of a gadolinium-based MRI contrast agent for sensing tissue pH // *Inorg. Chem.* – 2007. – V. 46, No 13. – P. 5260–5270. – doi: 10.1021/ic0702926.
7. *Mamedov I., Canals S., Henig H., Beyerlin M., Murayama Y., Mayer H.A., Logothetis N.K., Angelovski G.* In vivo characterization of a smart MRI agent that displays an inverse response to calcium concentration // *ACS Chem. Neurosci.* – 2010. – V. 1, No 12. – P. 819–828. – doi: 10.1021/cn100083a.
8. *Бурилова Е.А., Зиятдинова А.Б., Зявкина Ю.И., Амиров Р.Р.* Влияние водорастворимых полимеров на образование комплексов марганца(II) в растворах. I. Комплексы с ЭДТА // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2013. – Т. 155, кн. 2. – С. 10–25.
9. *Бурилова Е.А., Зиятдинова А.Б., Зявкина Ю.И., Амиров Р.Р.* Влияние водорастворимых полимеров на образование комплексов марганца(II) в растворах. 2. Комплексы с ДТПА // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2013. – Т. 155, кн. 2. – С. 26–38.
10. *Бурилова Е.А.* Реакции ассоциации и комплексообразования ионов Gd(III), Mn(II), Fe(III) в водных растворах полимеров: Дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 2014. – 163 с.
11. *Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И.* Комплексоны и комплексоны металлов. – М.: Химия, 1988. – 544 с.
12. *Rizkalla E.N., Zaki M.T.M., Ismail M.I.* Metal chelates of phosphonate-containing ligands – V Stability of some 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid metal chelates // *Talanta*. – 1980. – V. 27, No 9. – P. 715–719. – doi: 10.1016/0039-9140(80)80164-0.
13. *Богатырев О.В., Ямалтдинова А.Ф., Девятков Ф.В.* Комплексообразование 1-гидрокси-1,1-бисфосфоновой кислоты (HEDP) с марганцем(II) в водном растворе // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2016. – Т. 158, кн. 1. – С. 44–54.
14. *Ваганова Л.И., Насирова З.А., Бурилова Е.А., Зобов В.В., Бурилов А.Р., Амиров Р.Р., Пудовик М.А.* Новые солевые структуры на основе аминотетраметиллированных ка-

- ликс[4]резорцинов и 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновой кислоты // Журн. орган. химии. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 310–312.
15. *Попель А.А.* Магнитно-релаксационный метод анализа неорганических веществ. – М.: Химия, 1978. – 224 с.
16. *Amirov R.R., Burilova E.A., McMillan Z.T., Amirova L.R., Ziyatdinova A.B., Shayimova J.R., Bukharov M.S., Dimiev A.M., Zakharov A.V.* An NMR relaxivity and ESR study of the interaction of the paramagnetic manganese(II) and gadolinium(III) ions with anionic, cationic and neutral water soluble polymers and their mixtures // *J. Mol. Liq.* – 2017. – V. 238. – P. 184–192. – doi: 10.1016/j.molliq.2017.04.131.
17. *Амиров Р.Р., Бурилова Е.А., Журавлева Ю.И., Захаров А.В., Зиятдинова А.Б.* ЯМР-парамагнитное зондирование растворов полимеров с использованием ионов марганца(II) // *Высокомолекулярные соединения, серия С.* – 2017. – Т. 59, № 1. – С. 140–148. – doi: 10.7868/S2308114717010150.

Поступила в редакцию  
09.04.19

---

**Бурилова Евгения Александровна**, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры неорганической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [burilovajen07@mail.ru](mailto:burilovajen07@mail.ru)

**Вагапова Лилия Ильгизовна**, научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза

Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН  
ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия  
E-mail: [vagapoval@iopc.ru](mailto:vagapoval@iopc.ru)

**Насирова Зарина Адалят кызы**, аспирант кафедры неорганической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [nasirovaz89@mail.ru](mailto:nasirovaz89@mail.ru)

**Никитина Татьяна Владимировна**, студент Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [vlalinik2012@yandex.ru](mailto:vlalinik2012@yandex.ru)

**Солодов Александр Николаевич**, инженер кафедры неорганической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [sanya.solodoff@yandex.ru](mailto:sanya.solodoff@yandex.ru)

**Шайимова Юлия Рахманкуловна**, аспирант кафедры неорганической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [julia\\_shayimova@mail.ru](mailto:julia_shayimova@mail.ru)

**Амиров Рустэм Рафаэльевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет  
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия  
E-mail: [ramirov@kpfu.ru](mailto:ramirov@kpfu.ru)

doi: 10.26907/2542-064X.2019.2.199-210

**Peculiarities of Manganese(II) Interaction  
with Hydroxyethylidene Diphosphonic Acid and Aminomethylated  
Calix[4]resorcinol in Organized Media***E.A. Burilova*<sup>a\*</sup>, *L.I. Vagapova*<sup>b\*\*</sup>,  
*Z.A. Nasirova*<sup>a\*\*\*</sup>, *T.V. Nikitina*<sup>a\*\*\*\*</sup>, *A.N. Solodov*<sup>a\*\*\*\*\*</sup>,  
*J.R. Shayimova*<sup>a\*\*\*\*\*</sup>, *R.R. Amirov*<sup>a\*\*\*\*\*</sup><sup>a</sup>Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia<sup>b</sup>Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 RussiaE-mail: \*burilovajen07@mail.ru, \*\*vagapoval@iopc.ru, \*\*\*nasirovaz89@mail.ru,  
\*\*\*\*vlinik2012@yandex.ru, \*\*\*\*\*sanya.solodoff@yandex.ru,  
\*\*\*\*\*julia\_shayimova@mail.ru, \*\*\*\*\*ramirov@kpfu.ru

Received April 9, 2019

**Abstract**

The hydration state of the first coordination sphere of manganese complexes with hydroxyethylidene diphosphonic acid (HEDP, H4L) as well as for Mn(II) systems with salt compositions of aminomethylated calix[4]resorcinol (AMC) of different lipophilicity in micellar solutions, was evaluated by the nuclear magnetic relaxation method using manganese(II) as a paramagnetic probe. In acidic (pH 2–4) solutions of the Mn(II)–HEDP–AMC system for AMC with pentyl radicals, a bell-like rise in the relaxation efficiency values (up to 2 times) was observed. In the remaining pH areas and with a low ligand content, the calix[4]resorcinol do not affect the relaxation efficiency of Mn(II) complexes with HEDP.

**Keywords:** manganese(II), hydroxyethylidene diphosphonic acid, aminomethylated calix[4]resorcinol, complexation, NMR relaxation

**Acknowledgments.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. № 18-33-00441-mol\_a).

**Figure Captions**

Scheme 1. Ca(II)-activated complex hexylaminobis (methylenephosphonate)–Gd(III)–DOTA and a schematic representation of possible metal ion detection using MRI [7].

Fig. 1. Changes in the spin-spin relaxation efficiency  $R_2$  (a) and the  $R_2/R_1$  ratio (b) depending on pH of the medium of the Mn(II)–HEDP system.  $C_{Mn(II)}$  0.2 mM,  $C_{HEDP}$  0.21 (1), 0.84 (2), 4 (3), 8 (4) mM.

Fig. 2. Changes in the spin-lattice  $R_1$  (a), spin-spin (b) relaxation efficiency and the  $R_2/R_1$  ratio (c) depending on pH of the medium of the Mn(II)–HEDP system.  $C_{Mn(II)}$  0.2 mM,  $C_{AMKEO}$  0.21 (1), 1 (2), 2 mM (3).

Fig. 3. Changes in the spin-lattice  $R_1$  (a) and spin-spin  $R_2$  (b) relaxation efficiency depending on pH of the medium of the following systems: Mn(II)–HEDP (1), Mn(II)–AMCEO (2), Mn(II)–AMCPO–TritonX100 (3), Mn(II)–AMCPO–Bridge35 (4).  $C_{Mn(II)}$  0.2 mM,  $C_{HEDP}$  8 mM (1),  $C_{AMCPO}$  2 mM (2),  $C_{AMCPO}$  2 mM (3, 4),  $C_{TritonX100}$  10 mM (3),  $C_{Bridge35}$  10 mM (4).

## References

1. Russell R.G. Bisphosphonates: Mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 2007, vol. 119, suppl. 2, pp. S150–S162. doi: 10.1542/peds.2006-2023H.
2. Galezowska J., Gumienna-Kontecka E. Phosphonates, their complexes and bio-applications: A spectrum of surprising diversity. *Coord. Chem. Rev.*, 2012, vol. 256, nos. 1–2, pp. 105–124. doi: 10.1016/j.ccr.2011.07.002.
3. Rayment E.A., Dargaville T.R., Shooter G.K., George G.A., Upton Z. Attenuation of protease activity in chronic wound fluid with bisphosphonate-functionalised hydrogels. *Biomaterials*, 2008, vol. 29, no. 12, pp. 1785–1795. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.043.
4. US FDA Approval for Quadramet, 28/03/97 (NDA) 020570.
5. Que E.L., Chaug C.J. Responsive magnetic resonance imaging contrast agents as chemical sensors for metals in biology and medicine. *Chem. Soc. Rev.*, 2010, vol. 39, no. 1, pp. 51–60. doi: 10.1039/B914348N.
6. Kalman F.K., Woods M., Caravan P., Jurek P., Spiller M., Tircao G., Kiraly R., Brucher E., Sherry A.D. Potentiometric and relaxometric properties of a gadolinium-based MRI contrast agent for sensing tissue pH. *Inorg. Chem.*, 2007, vol. 46, no. 13, pp. 5260–5270. doi: 10.1021/ic0702926.
7. Mamedov I., Canals S., Henig H., Beyerlin M., Murayama Y., Mayer H.A., Logothetis N.K., Angelovski G. In vivo characterization of a smart MRI agent that displays an inverse response to calcium concentration. *ACS Chem. Neurosci.*, 2010, vol. 1, no. 12, pp. 819–828. doi: 10.1021/cn100083a.
8. Burilova E.A., Ziyatdinova A.B., Zyavkina Yu.I., Amirov R.R. Influence of water-soluble polymers on the formation of manganese(II) complexonates in solutions. I. Complexes with EDTA. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2013, vol. 155, no. 2, pp. 10–25. (In Russian)
9. Burilova E.A., Ziyatdinova A.B., Zyavkina Yu.I., Amirov R.R. Influence of water-soluble polymers on the formation of manganese(II) complexonates in solutions. II. Complexes with DTPA. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2013, vol. 155, no. 2, pp. 26–38. (In Russian)
10. Burilova E.A. Association reactions and complexation of Gd(III), Mn(II), and Fe(III) ions in aqueous polymer solutions. *Cand. Chem. Sci. Diss.* Kazan, 2014. 163 p. (In Russian)
11. Dyatlova N.M., Temkina V.Ya., Popov K.I. *Kompleksny i kompleksnaty metallov* [Metal Complexons and Complexonates]. Moscow, Khimiya, 1988. 544 p. (In Russian)
12. Rizkalla E.N., Zaki M.T.M., Ismail M.I. Metal chelates of phosphonate-containing ligands – V Stability of some 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid metal chelates. *Talanta*, 1980, vol. 27, no. 9, pp. 715–719. doi: 10.1016/0039-9140(80)80164-0.
13. Bogatyrev O.V., Yamaltdinova A.F., Devyatov F.V. Complexation of 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) and manganese(ii) in aqueous solution. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2016, vol. 158, no. 1, pp. 44–54. (In Russian)
14. Vagapova L.I., Nasirova Z.A., Burilova E.A., Zobov V.V., Burilov A.R., Amirov R.R. New salt structures based on aminomethylated calix[4]-resorcinarenes and (1-hydroxyethane-1,1-diyl)bisphosphonic acid. *Russ. J. Org. Chem.*, 2017, vol. 53, no. 2, pp. 312–314. doi: 10.1134/S1070428017020324.
15. Popel' A.A. *Magnitno-relaksatsionnyi metod analiza neorganicheskikh veshchestv* [Magnetic Relaxation Method for the Analysis of Inorganic Substances]. Moscow, Khimiya, 1978. 224 p. (In Russian)
16. Amirov R.R., Burilova E.A., McMillan Z.T., Amirova L.R., Ziyatdinova A.B., Shayimova J.R., Bukharov M.S., Dimiev A.M., Zakharov A.V. An NMR relaxivity and ESR study of the interaction of the paramagnetic manganese(II) and gadolinium(III) ions with anionic, cationic and neutral water soluble polymers and their mixtures. *J. Mol. Liq.*, 2017, vol. 238, pp. 184–192. doi: 10.1016/j.molliq.2017.04.131.

17. Amirov R.R., Burilova E.A., Zhuravleva Yu.I., Zakharov A.V., Ziyatdinova A.B. NMR paramagnetic probing of polymer solutions using manganese(II) ions. *Polym. Sci., Ser. C*, 2017, vol. 59, no. 1, pp. 133–140. doi: 10.1134/S1811238217010015.

**Для цитирования:** Бурилова Е.А., Вагапова Л.И., Насирова З.А., Никитина Т.В., Солодов А.Н., Шайымова Ю.Р., Амиров Р.Р. Особенности взаимодействия марганца(II) с оксидиэтилендифосфоновой кислотой и аминотетраметиллированным калекс[4]резорцином в организованных средах // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2019. – Т. 161, кн. 2. – С. 199–210. – doi: 10.26907/2542-064X.2019.2.199-210.

**For citation:** Burilova E.A., Vagapova L.I., Nasirova Z.A., Nikitina T.V., Solodov A.N., Shaiymova J.R., Amirov R.R. Peculiarities of manganese(II) interaction with hydroxyethylene diphosphonic acid and aminotetramethylated calix[4]resorcinol in organized media. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2019, vol. 161, no. 2, pp. 199–210. doi: 10.26907/2542-064X.2019.2.199-210. (In Russian)