

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«ТВЕРСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

СКОБИН

Михаил Игоревич

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ГЕПАРИНА С ИОНАМИ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ
ЭЛЕМЕНТОВ**

Специальность 1.4.4. Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н., доцент Феофанова М.А.

Тверь 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СТРУКТУРА И КООРДИНАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАРИНА.....	16
1.1. Гепарин (общие сведения)	16
1.2. Биосинтез гепарина: кодирование микрогетерогенности	17
1.3. Спектральные характеристики гепарина.....	21
1.4. Металлокомплексы гепарина.....	25
ГЛАВА 2. КООРДИНАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАНТАНОИДОВ	29
2.1. Лантаноиды (общая характеристика)	29
2.2. Электронная конфигурация атомов	29
2.3. «Лантаноидное сжатие»	30
2.4. Особенности координационной химии редкоземельных элементов	32
2.5. Координационное число.....	33
2.6. Эффективный ионный радиус	34
2.7. Тетрадный эффект - изменение правил градации в координационной химии лантаноидов	36
2.8. Применение в медицине.....	40
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	44
3.1. Очистка реактивов и приготовление растворов	44
3.2. Методы исследования.....	45
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	47
4.1. Комплексообразование ионов редкоземельных элементов с высокомолекулярным гепарином.....	47
4.2. Синтез комплексных соединений и их элементный анализ	53

4.3. Синхронный термический анализ	56
4.4. ИК-спектроскопическое исследование.....	65
4.5. Квантовохимическое моделирование структуры комплексов	70
4.5.1. Подбор оптимального метода расчета геометрической структуры комплексных соединений $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Нер}]_n$	70
4.5.2. Геометрическая оптимизация исследуемых комплексных соединений.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80
ПРИЛОЖЕНИЯ	90
Приложение А	90
Приложение Б.....	97
Приложение В	104
Приложение Г	111
Приложение Д	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Различные соединения лантаноидов, используются в медицине с 19 века, и в настоящий момент интерес к ним только растет. Ионы лантаноидов La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} (Ln) не являются биологически необходимыми элементами, однако они обладают большим спектром полезных свойств [1]. Экспериментальным путем установлено, что ионы лантаноидов могут оказывать фармакологическое воздействие: уменьшение кровяного давления и аппетита, снижение уровня глюкозы и холестерина, а также проявлять антикоагулянтный эффект [2]. Показано, что нерадиоактивные соли лантаноидов нетоксичны для живых организмов [3-6]. К примеру, оксалат церия использовался для устранения тошноты при беременности [7].

Особое значение для медицины приобретают комплексные соединения редкоземельных элементов (РЗЭ). Важным аспектом применения координационных соединений лантаноидов является то, дозировано поступают из препарата в организм в виде медленно образующегося аква-комплекса [8].

В настоящее время лантаноиды получили широкое распространение в магнитно-резонансных методах исследования в медицине. В этой области медицины комплексы некоторых РЗЭ могут использоваться для контрастирования определенных тканей и органов [9, 10].

Широкое распространение в качестве меток получили комплексы европия (III) в иммуноанализе. Основным требованием для любого иммуноанализа является то, что должна быть возможность каким-либо образом пометить антитело или антиген меткой, которая является стабильной и легко обнаруживаемой в условиях анализа [10].

Наиболее важным фармакологическим свойством лантаноидов, является их высокая антикоагулянтная активность. Функциональный ответ организма наступает стремительно и продолжается в убывающей степени в течение суток [11]. Способность лантаноидов влиять на коагуляционный каскад связана с их

способностью замещать Ca^{2+} в различных тканях и биологически значимых соединениях. Сходство ионных радиусов кальция и лантаноидов позволяет использовать РЗЭ при лечении остеопороза [10].

Высокомолекулярный гепарин (Нер) представляет собой гликозаминогликан, состоящий из замещенных повторяющихся дисахаридных звеньев D-глюкозамина и уроновой кислоты. Полимер является сильнокислым полиоксианионом, а O-сульфаты и N-сульфонаты являются основными заместителями. Данный биополимер широко используется, как антикоагулянт в медицине.

При анализе большого массива исследовательских работ стало очевидно, что гепарин способен образовывать комплексные соединения практически со всеми двух- и трехзарядными катионами металлов [12-14], в том числе и с лантаноидами [15]. Внушительное число катион-связывающих центров (сульфатные, сульфамидные, гидроксильные и карбоксильные группы, а также гликозидные атомы кислорода) и их стереохимическое расположение позволяет осуществлять комплексное координационное хелатирование широкого ряда неорганических катионов. Связываясь с гепарином, эти катионы могут менять свою активность (например, усиливая или ослабляя свои типичные эффекты) или кардинально изменять свои функции. Известно, что гепарин способен образовывать молекулярные комплексы с аминокислотами, которые также как и комплексы гепарина с ионами РЗЭ обладают повышенной антикоагулянтной активностью вследствие синергизма компонентов [16].

Высокомолекулярный гепарин очень востребован, как антикоагулянт, в современной медицине. Однако этот ценный гликозаминогликан способен связываться с некоторыми белками, вызывая тромбоцитопению [17]. Вследствие чего приобретает актуальность задача по повышению антикоагулянтного эффекта с одновременным снижением дозы вводимого при терапии высокомолекулярного гепарина. Одним из способов решения вышеописанной проблемы является усиление антикоагулянтного эффекта за счет последовательного введения в кровеносную систему высокомолекулярного гепарина и соли лантаноида [16].

Очевидно, что использование такого многокомпонентного антикоагулянта вносит дополнительные риски и усложняет процесс гепаринотерапии. Более простым и надежным способом усиления антикоагулянтной активности и одновременного ослабления побочных эффектов может быть использование комплексных соединений редкоземельных элементов с гепарином.

Таким образом, получение комплексных соединений гепарина с рядом ионов РЗЭ ($[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$), установление закономерностей их образования и устойчивости, а также особенностей взаимосвязи строения комплексов с физико-химическими свойствами является актуальной проблемой физической химии.

Степень разработанности темы исследования

Существует ряд работ, где авторы исследуют взаимодействие ионов лантаноидов с высокомолекулярным гепарином преимущественно в растворе. В работах [15, 18, 19] было исследовано комплексообразование гепарина с некоторыми ионами лантаноидов Me^{3+} (Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Ho^{3+} , Tm^{3+}), в работе [15] обнаружено образование комплексов состава $[\text{MeHHep}_2]^{4-}$, $[\text{MeHep}]^-$, $[\text{MeH}_1\text{Hep}]^{2-}$, $[\text{MeH}_2\text{Hep}]^{3-}$, определены логарифмы констант образования/устойчивости ($\lg\beta$). Стоит отметить, что во всех подобных исследованиях использовался гепарин, имеющий четырехосновное мономерное звено, а данные по взаимодействию гепарина с такими ионами, как Ce^{3+} , Dy^{3+} , Er^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} , в растворе полностью отсутствуют.

Однако, представленные в работе [15] результаты требуют дополнительного осмысления. Автор никак не объясняет образование протонированного билигандного комплекса при отсутствии протонированной монолигандной и средней билигандной форм. К тому же молярное соотношение компонентов в системе составляло 1:1. Образование комплексных форм $\text{MeH}_1\text{Hep}^{2-}$ и $\text{MeH}_2\text{Hep}^{3-}$ обнаружено авторами в слабощелочной среде, где уже достаточно заметно проявляется гидролиз катионов лантаноидов. В работе [20] утверждается, что увеличение $\text{pH} > 6.2$ повлечет образование гидроксидов и одновременное разрушение такого малоустойчивого комплекса, как $[\text{MeHep}]^-$.

В работе [15] были исследованы твердые комплексы, полученные из систем типа: $\text{Me}(\text{NO}_3)_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ (Me^{3+} : Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Ho^{3+} , Tm^{3+}). Методом термогравиметрии было определено количество кристаллизационной воды и предложены следующие формы выделенных соединений $\text{Na}[\text{MeHep}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (где x имеет значение от 4 до 9). Предполагается, что комплексообразование идет в полимерной матрице, однако автор игнорирует полимеризационные процессы и приводит форму комплекса островного типа, содержащего ион натрия. Также в работе [15] приведены результаты элементного анализа, полученных твердых гепаринатов, на массовое содержание водорода, углерода, азота и металла.

Неясно, каким методом был проведен этот анализ и на каком оборудовании, к тому же отсутствуют данные по сере и натрию, что не позволяет определить основность мономерного звена гепарина и представлять форму комплекса, как $\text{Na}[\text{MeHep}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

Данные о комплексных соединениях гепарина, имеющего трехосновное мономерное звено и используемого в настоящей работе, и ионов лантаноидов отсутствуют, хотя такой гепарин и обладает более высокой степенью гомогенности состава, а значит и большей предсказуемостью поведения в различных химических реакциях, и лучшей термоустойчивостью, относительно гепарина, содержащего в своем составе четырехосновные мономерные звенья. Отсутствие информации о величинах логарифмов констант образования комплексных форм $[\text{LnHep}]_n$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) не позволяет однозначно оценить изменение воздействия конкретного иона лантаноида на понижение концентрации Ca^{2+} в крови за счет введения исследуемых комплексов в кровотоки. Установление количественных зависимостей между химическим составом твердых комплексов лантаноидов и гепарина, их структурой и свойствами позволит получить данные о биологической активности и стабильности фармацевтической субстанции, определить срок годности лекарственного препарата для медицинского применения и условия хранения.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационного исследования является установление количественных зависимостей между химическим составом комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином, их структурой и физико-химическими свойствами. Достижение поставленной цели потребовало решить следующий перечень взаимосвязанных задач:

1. С использованием методов рН-метрического титрования и математического моделирования химических равновесий для систем типа: $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} ; Hep^{3-} - трехосновное мономерное звено исследуемого гепарина), рассчитать математические модели химических равновесий с последующим ранжированием идентифицируемых комплексных формы по устойчивости.
2. Выделить из растворов $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ в твердом виде индивидуальные координационные соединения $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ и определить для каждого комплекса брутто-формулу и количество внутрисферной воды.
3. На основе данных синхронного термического анализа выделить основные стадии и предложить возможный механизм термодеструкции изучаемых твердых комплексных форм с последующей оценкой их термической устойчивости.
4. По результатам ИК-спектроскопического исследования определить способ координации мономерного звена гепарина с трехвалентными ионами лантаноидов в исследуемых комплексах.
5. Определить оптимальный метод квантовохимического моделирования комплексного мономерного звена высокомолекулярного гепарина с ионами лантаноидов и получить для каждого исследуемого комплекса геометрическую структуру.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования выступают: высокомолекулярный гепарин, в

частности его трехосновное мономерное звено, и средние комплексы гепарина с ионами лантаноидов (III).

Предметом исследования являются: взаимодействие трехосновного мономерного звена гепарина с ионами лантаноидов, а также количественные зависимости между химическим составом комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином, их структурой и физико-химическими свойствами.

Научная новизна работы

1. Впервые исследованы химические равновесия в водных системах Ln^{3+} -Hep³⁻ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) и рассчитаны константы устойчивости комплексных форм ($[\text{LnHep}]$), состоящих из трехосновного мономерного звена гепарина и иона лантаноида.
2. Впервые выделены в твердом виде «островные» комплексные соединения гепарина с рядом ионов РЗЭ, не содержащие внешнесферные ионы натрия.
3. Обнаружено, что исследуемые комплексы $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ претерпевают стадию «перестройки» при смене комплексообразователя с Ho^{3+} на Er^{3+} .
4. Посредством элементного и термического анализа были получены термические характеристики и брутто-формулы исследуемых комплексов.
5. На основе данных ИК-спектроскопии и результатов квантовохимического моделирования предположен способ координации функциональных групп и вероятные структурные формулы комплексного соединения мономерного звена гепарина с ионами лантаноидов (III).
6. Выявлен оптимальный функционал (M06-HF) для квантовохимического моделирования комплексов гепаринатов и аналогичных им соединений.
7. Впервые проведено моделирование структуры $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ методом DFT с использованием функционала M06-HF в сочетании с базисным набором функций CSDZ*+.

Практическая значимость

1. Отработаны методики синтеза и анализа состава твердых комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином.
2. Заложены теоретические и экспериментальные основы получения новых препаратов с улучшенным антикоагулянтным эффектом на основе комплексных соединений гепарина с некоторыми ионами РЗЭ.

Методология и методы исследования

Взаимодействие гепарина с ионами лантаноидов в водных растворах исследовано методом рН-метрического анализа.

С помощью программы New DALSFЕК (КСМ Soft, 2000) была составлена математическая модель и проведены расчеты моделей химических равновесий, а также определены константы устойчивости исследуемых комплексных форм.

Данные синхронного термического анализа получены на приборе Netzsch STA 449 F3 Jupiter.

Состав мономерного звена натриевой соли гепарина и исследуемых комплексных соединений был определен методом рентгеноспектрального электронно-зондового анализа (EPMA) с использованием энергодисперсионного микроанализа Oxford INCA Energy 350 и растрового электронного микроскопа JEOL JSM-6610LV.

ИК-спектры образцов записаны на приборе фирмы Bruker «Equinox 55» в диапазоне $450 - 7500 \text{ см}^{-1}$.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в постановке цели и задач диссертации, а также в выборе методов исследования. Все эксперименты и синтез комплексных соединений, а также обработка и анализ результатов исследования были проведены либо лично, либо при непосредственном участии автора работы. Анализ и обобщение полученных данных, формулирование выводов с последующей их публикацией были проведены при активном участии автора диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. В системах $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ в диапазоне pH от 2.75 до 4.75, исключая гидролиз ионов лантаноидов, при 37°C существуют эквимольные (1:1) комплексные формы состава $[\text{LnHep}]$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}).
2. В результате действия стерического фактора и проявления эффекта «лантаноидного сжатия» в комплексах второго типа $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ (Ln^2 : Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) происходит уменьшение дентатности мономерного звена гепарина относительно первого типа $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ (Ln^1 : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+}).
3. Ионы лантаноидов от La^{3+} до Ho^{3+} координируют гепарин через атомы кислорода карбоксилатной, гидроксильной, сульфатной и аминосульфатной групп; ионы от Er^{3+} до Lu^{3+} теряют связь с гидроксильной группой и связываются с Hep^{3-} только с помощью карбоксилатной, сульфатной и аминосульфатной групп; в комплексах карбоксилатная группа монодентатна по отношению к Yb^{3+} и Lu^{3+} , а к ионам от La^{3+} до Tm^{3+} бидентатна.
4. Термодеструкция исследуемых образцов состоит из трех основных этапов: удаление внутрисферной воды; термодеструкции комплексного соединения и разрушение мономерного звена гепарина; термической деструкции неорганического продукта $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$ и догорание угля.
5. Для комплексов $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ и $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ количество внутрисферной кристаллизационной воды составляет 3 и 4 молекулы соответственно и зависит от наличия связи между гидроксильной группой мономерного звена гепарина и ионом металла.
6. Кривые, демонстрирующие более высокую устойчивость комплексов $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$, относительно прочности комплексов $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ в растворе и в твердом виде, имеют однотипную Z-образную форму.
7. Для квантовохимического моделирования структуры исследуемых комплексов и подобных им структур наиболее достоверные результаты дает

метод DFT с использованием функционала M06-HF в сочетании с базисным набором функций CSDZ*+.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается использованием современных физико-химических методов анализа, выполненных на поверяемом оборудовании, воспроизводимостью экспериментальных данных в пределах заданной точности, согласованностью с общепринятыми научными положениями и известными литературными данными.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в научной печати и прошли апробацию на конференциях:

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных:

1. Skobin, M.I. Physical and Chemical Properties, Composition and Thermal Stability of a Complex of Neodium (III) with Heparin / M. I. Skobin, M. A. Feofanova, V. M. Nikolskiy et al. // Russian Journal of Physical Chemistry B. — 2022. — V. 16. — № 2. — pp. 329–333.
2. Скобин, М.И. Теоретическое и экспериментальное исследование макромолекулярных наноструктур на основе гепарина и лантаноидов / М.И. Скобин, М.А. Феофанова, Т.В. Крюков // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. — Тверь: Издательство Тверского государственного университета, 2021. — Вып. 13. — С. 513-521.
3. Скобин, М.И. Комплексообразование в системе CeCl_3 - Na_4Hep - H_2O / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2019. — Вып. 2. — С. 127-135.
4. Скобин, М.И. ИК-спектроскопическое исследование комплексного соединения церия(III) с высокомолекулярным гепарином / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // Вестник Тверского государственного

университета. Серия: Химия. — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2019. — Вып. 4. — С. 125-131.

5. Скобин, М.И. Исследование термических характеристик комплекса европия(III) с высокомолекулярным гепарином / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. — 2020. — № 2. — Вып. 40. — С. 32-40.

Материалы и тезисы докладов всероссийских и международных конференций:

1. Скобин, М.И. Определение структуры комплексного соединения ВМС гепарина с европием / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова // Материалы всероссийской научно-технической конференции молодых учёных «Физика, химия и новые технологии». XXV Каргинские чтения (г. Тверь, 28 марта 2019 г.). — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2019. — С. 84.
2. Скобин, М.И. Исследование комплексного соединения гепарина с гадолинием в водном растворе и твердом состоянии / М.И. Скобин, М.А. Феофанова // Материалы всероссийской научно-технической конференции молодых учёных «Физика, химия и новые технологии». XXVI Каргинские чтения (г. Тверь, 26-27 марта 2020 года) — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2020. — С. 114.
3. Скобин, М.И. Исследование типового комплексного соединения лантаноида с гепарином в растворе и твердом виде / М.И. Скобин, М.А. Феофанова // Материалы всероссийской научно-технической конференции молодых учёных «Физика, химия и новые технологии». XXVII Каргинские чтения (г. Тверь, 1-2 апреля 2021 года) — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2021. — С. 150.
4. Скобин, М.И. Физико-химические характеристики комплекса лютеция с гепарином / М.И. Скобин, М.А. Феофанова // Материалы всероссийской научно-технической конференции молодых учёных «Физика, химия и новые технологии». XXVIII Каргинские Чтения (г. Тверь, 31 марта-1 апреля 2022 г.). — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2022. — С. 134.
5. Скобин, М.И. Структура и свойства комплекса тулия с гепарином / М.И. Скобин, М.А. Феофанова // Материалы всероссийской научно-технической

- конференции молодых учёных «Физика, химия и новые технологии». XXIX Каргинские чтения (г. Тверь, 30-31 марта 2023) — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2023. — С. 159.
6. Скобин, М.И. Синтез и спектроскопическое исследование твердого комплекса иттербия с гепарином / М.И. Скобин, М.А. Феофанова, Т.В. Крюков // Тезисы докладов XXI научной конференции аспирантов и студентов химико-технологического факультета (г. Тверь, 23 мая 2022 г.). — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2022. — С. 34.
 7. Варламова, А.А. Синтез и спектральные свойства комплекса неодима (III) с гепарином / А.А. Варламова, М.И. Скобин, М.А. Феофанова, Т.В. Крюков // Тезисы докладов XVIII Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (г. Туапсе, 03-08 октября 2021 года).
 8. Скобин, М.И. Дериватографическое и спектроскопическое исследование твердого комплекса высокомолекулярного гепарина с церием(III) / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // Материалы XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 21-23 апреля 2020 года) — Нижний Новгород: ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2020. — С. 201.
 9. Скобин, М.И. Синтез и исследование комплексного соединения гадолиния с высокомолекулярным гепарином / М.И. Скобин, Т.В. Крюков // Материалы международного молодёжного научного форума «Ломоносов» (Москва, 10-27 ноября 2020 года).
 10. Скобин, М.И. Синтез и термические характеристики комплекса неодима (III) с гепарином / М.И. Скобин, М.А. Феофанова, В.М. Никольский, Т.В. Крюков // Тезисы докладов XXVIII Международной Чугаевской конференции по Координационной химии (г. Туапсе, 3-8 октября 2021 года).

Патенты:

1. Пат. 2592975 Российская Федерация, МПК А61К 31/00. Способ получения композиций на основе высокомолекулярного гепарина с аминокислотами и

3-d металлами / Скобин М.И., Феофанова М.А., Крюков Т.В.; заявитель и патентообладатель Тверь. ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет». – № 2015125719; заявл. 30.06.2015; опубл. 27.06.2016, Бюл. №21. – 12 с.

2. Пат. 149669 Российская Федерация, МПК G01N 31/18. Ручная установка для титрования / Скобин М.И., Феофанова М.А.; заявитель и патентообладатель Тверь. ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет». – № 2014120928; заявл. 23.05.2014; опубл. 10.01.2015, Бюл. №1. – 6 с.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ: 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных, 10 тезисов докладов всероссийских и международных конференций, а также 2 патента на изобретение.

Структура и объём работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, приложения и списка литературы, включающего 90 наименований. Работа содержит 123 страницы, включая 90 рисунков и 13 таблиц.

Благодарности

Хочу выразить особые слова благодарности и признательности моему научному руководителю - Феофановой Мариане Александровне, за помощь в написании данной диссертационной работы. Благодарю ЦКП ТвГУ за предоставленное научное оборудование, позволившее получить значительную часть данных в настоящей работе.

ГЛАВА 1. СТРУКТУРА И КООРДИНАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАРИНА

1.1. Гепарин (общие сведения)

Гепарин является сложным линейным и кислым полисахаридом, относящийся к семейству гликозаминогликанов (ГАГ). Гепарин выделяется из органов животных, преимущественно из слизистой оболочки кишечника свиней, и проходит обширный процесс очистки, прежде чем его можно будет использовать в фармацевтических целях [17]. У высших организмов гепарин обычно находится на поверхности клетки или во внеклеточном матриксе. Гепарин – широко известен, как антикоагулянтный препарат, применение которого распространено в медицинской практике [21]. За последние 20 лет было показано, что гепарин взаимодействует с большим количеством важных белков, тем самым регулируя ряд биологических процессов, включая пролиферацию клеток, воспаление, ангиогенез, вирусную инфекционность и развитие. Структурное разнообразие, проявляемое этим соединением

Синтез гепарина происходит в аппарате Гольджи, и по этой причине молекуле присуща структурная [22]. К тому же, очистка при производстве гепарина на фармацевтических предприятиях также приводит к появлению дополнительной химической неоднородности. Структурная неоднородность, а также отсутствие возможности влияния на нее извне делает структурный анализ гепарина сложным. Очевидно, что эффективный и точный структурный анализ требует применения множества различных аналитических подходов, которые способны помочь расшифровать информацию, закодированную в сахаридных последовательностях.

Если обсуждать строение мономерного звена гепарина (рисунок 1.1), то в среднем его дисахарид содержит ~ 2.7 сульфатных групп, тогда как гепарансульфат содержит ≥ 1 сульфатных группы на дисахарид [23].

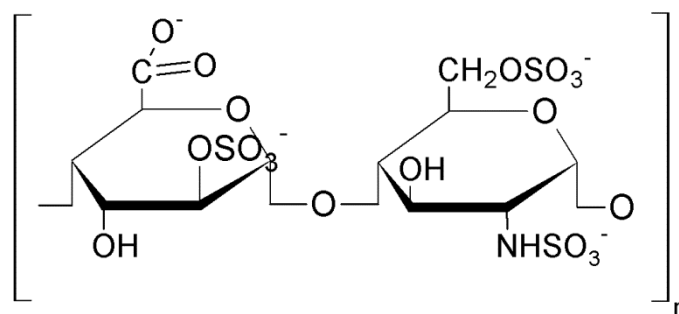


Рис. 1.1. Мономерное звено высокомолекулярного природного гепарина

Общеизвестный факт, что в полимерной цепочке высокомолекулярного гепарина преобладает L-идуоновая кислота, когда как эпимер глюкуроновой кислоты побольше части встречается в составе гепарансульфата [24]. Гепарин является сильно сульфатированной версией гепарансульфата, в следствии чего он обладает самой высокой плотностью отрицательного заряда среди всех известных биологических макромолекул.

Цепи гепарина являются полидисперсными с широким молекулярно-массовым распределением и имеют среднюю молекулярную массу ~ 12 кДа. Эта многоуровневая структурная неоднородность делает молекулы гепарина очень сложными для характеристики. Помимо структурной гетерогенности, гепарин также проявляет конформационную гибкость из-за присутствия идуоновой кислоты в дисахариде [25]. Это свойство идуоновой кислоты позволяет молекуле гепарина изменять пространственную ориентацию своих сульфатных групп, чтобы обеспечить наилучшее связывание с различными белками [26].

1.2. Биосинтез гепарина: кодирование микрогетерогенности

Гепарин состоит из линейных цепей определенных дисахаридных последовательностей, являющихся комбинациями в разной степени сульфатированных и несulfатированных остатков D-глюкуроновой кислоты (GlcA), L-идуоновой кислоты (IdoA), N-ацетил-D-глюкозамина (GlcNAc), N-сульфо-D-глюкозамина (GlcNSO₃) и D-глюкозамина (GlcN) (рисунок 1.2).

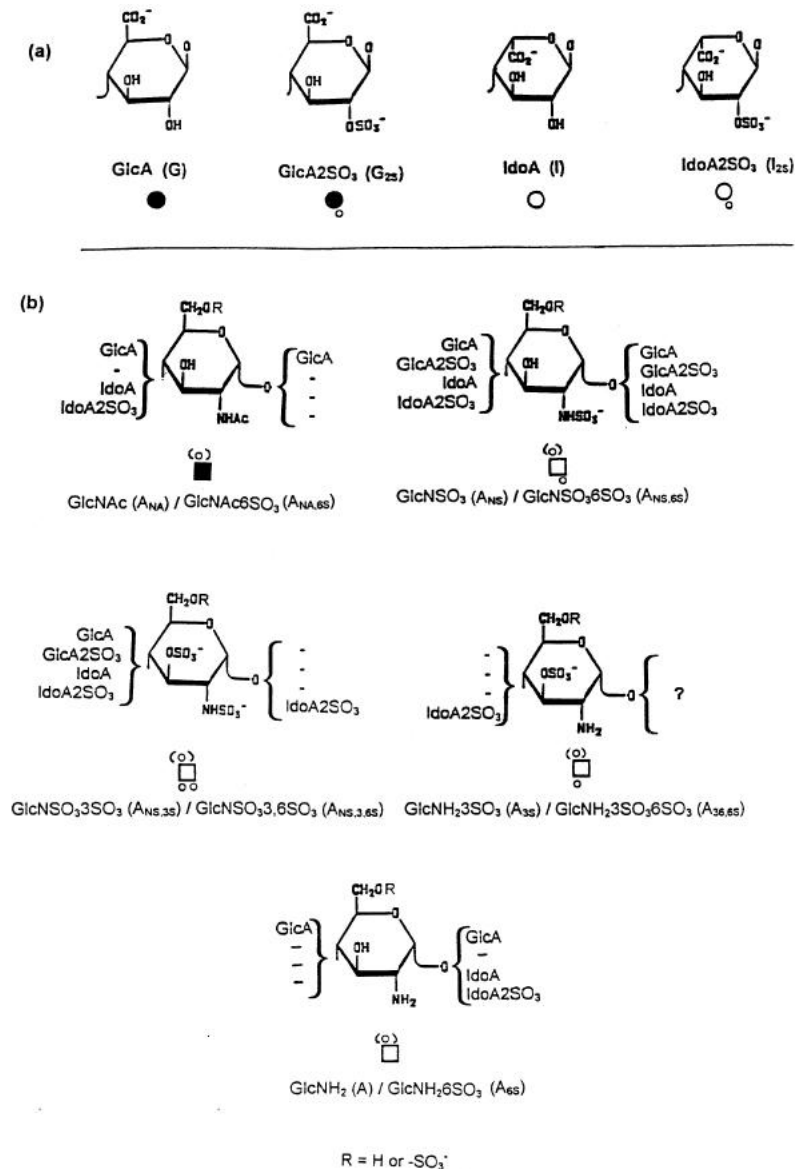


Рис. 1.2. Моносахаридные компоненты гепарина / гепаринсульфата с сокращениями и символами. а) Остатки уроновой кислоты. (б) Остатки глюкозамина и его возможные комбинации с различными модификационными единицами уроновой кислоты [27]

Все остатки являются α - (1 \rightarrow 4) -связанными, за исключением GlcA, который β - (1 \rightarrow 4) -связан.

Гепарин синтезируется в тучных клетках соединительной ткани и является частью серглицинового протеогликана. После трансляции в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме основные белки транспортируются в аппарат Гольджи, где расположены ферменты, ответственные за биосинтез гепарина. Исходная дисахаридная единица присоединена к коровому белку через

связующую область, в состав которой входит глюкуроновая кислота-галактоза-галактоза-ксилоза (GlcA-Gal-Gal-Xyl). Следующей стадией синтеза является перенос N-ацетилглюкозамина в виде уридин-дифосфат-N-ацетилглюкозамина к связующей области и образование α -связи с C4-атомом GlcA. Тут стоит отметить, что после фиксации N-ацетилглюкозамина реакция может пойти дальше только по пути образования гепарина / гепаринсульфата, образование же хондроитина / дерматансульфата уже невозможно. Формирование цепочки $[\beta\text{-GlcA-}(1 \rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-GlcNAc-}(1 \rightarrow 4)]_n$, предшествующей актуальной структуре гепарина катализируется сополимеразой GlcA / GlcNAc. Последующие стадии биосинтеза данного гликозаминогликана включают N-деацетилирование и N-сульфирование остатков глюкозамина. За этим следует эпимеризация глюкуроновой кислоты до идуруновой кислоты и O-сульфирование либо по C-2 атому уроновой кислоты, либо по C-6 атому глюкозамина. Последним этапом модификации на этом пути является O-сульфирование по C-3 глюкозамина (рисунок 1.3). Процесс происходит, частично и поэтапно, и продукты каждой предыдущей стадии являются субстратом для последующих реакций. Однако большинство реакций не доходит до завершения, так как обычно часть потенциальных остатков субстрата на каждом этапе не подвергается модификации. Такая частичная модификация полимера является фундаментальной особенностью процесса биосинтеза и прямой причиной разнообразной доменной структуры HS-цепей [28].

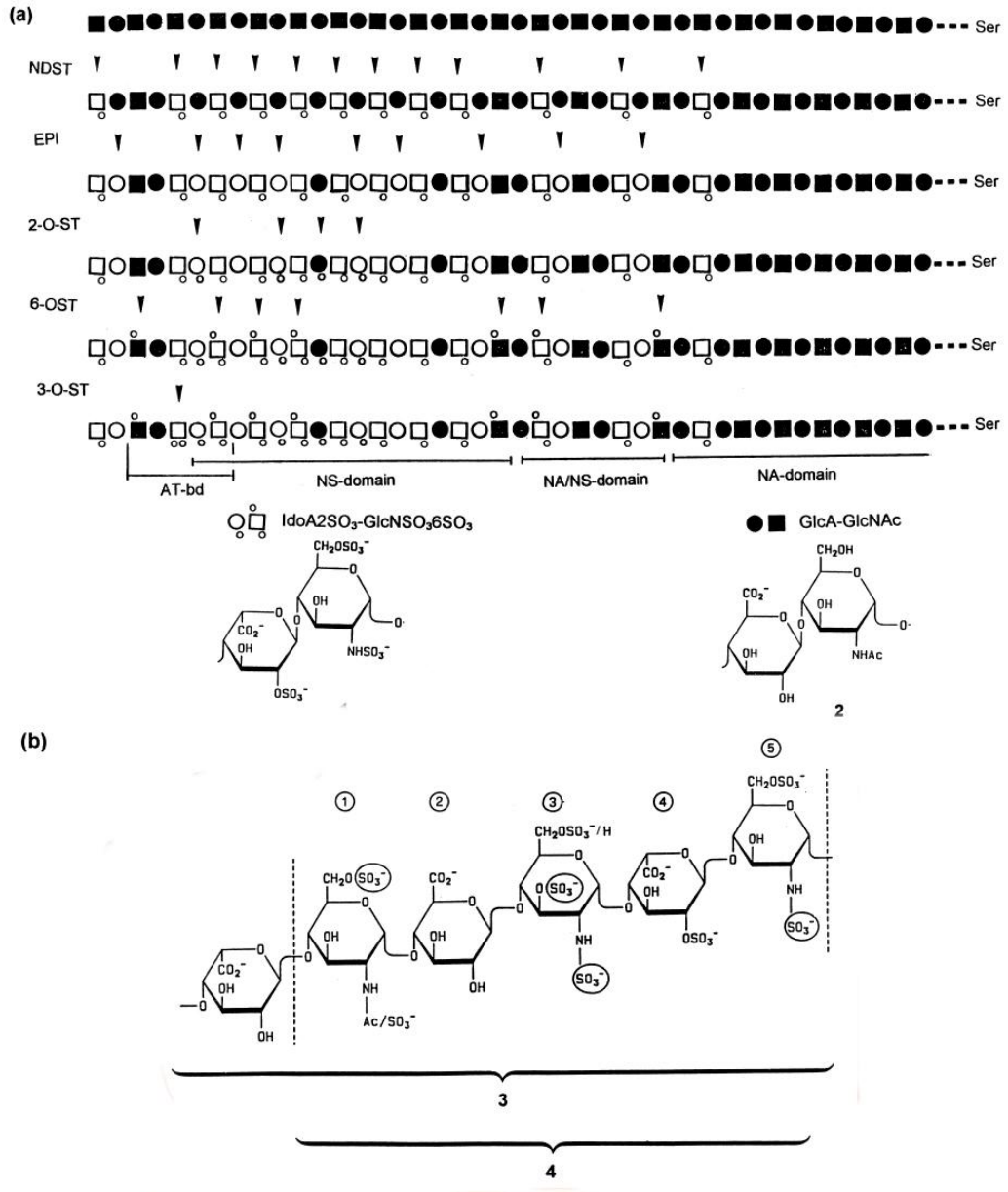


Рис. 1.3. Генерация типичной доменной структуры во время биосинтеза гепаринсульфата [28]

На рисунке 1.3 под пунктом (a) стрелками указаны целевые остатки для каждой ферментативной реакции. NS-домены состоят из смежных N-сульфатированных дисахаридных единиц, NA / NS-доменов - из чередующихся N-сульфатированных и N-ацелированных единиц, а NA-доменов - из смежных N-ацелированных единиц. AT-bd: AT-связывающая пентасахаридная последовательность. Под пунктом (b) описана подробная структура связывающей последовательности AT (цепочка сахаридных остатков 1–5 между пунктирными вертикальными линиями). Все сульфатные группы в кружке необходимы для

взаимодействия с АТ. В этом контексте гепарин можно рассматривать как продукт ограниченной модификации полимера, по сути, как расширенный NS-домен.

Типичным продуктом строго регулируемой модификации полимера является гексасахарид изображенный на рисунке 1.3 под пунктом (b), который включает минимальную (пентасахаридную) АТ-связывающую последовательность 4. Хотя основные механизмы биосинтетической модификации полимера выяснены, общая организация и регуляция процесса остается малоизученной. Так как большинство задействованных ферментов являются трансмембранными белками, то было выдвинуто предположение, что они образуют один или несколько комплексов, прикрепленных к мембранам Гольджи. Эти комплексы атакуют полисахаридную цепь процессивным образом и по этой причине модификация полимера - это быстрый процесс, гепариновая цепь синтезируется менее чем за 30 секунд. Хотя эта модель и кажется привлекательной, но она недостаточно проверена, и нельзя исключить другие способы сборки GAG [27].

1.3. Спектральные характеристики гепарина

Конформационная гибкость идуронатных остатков гепаринов обеспечивает универсальность связывания при комплексообразовании [29]. Выдвинуто предположение, что кольца идуронатных остатков могут находиться либо в конформации 1C_4 (кресло) и 2S_0 (лодка), взаимно переходящих друг в друга [27]. Ранее сообщалось, что в комплексах натрия и кальция с гепарином в растворе 2H_2O [30] и в твердом состоянии [31], преобладающим (приблизительно 90%) конформером является форма 1C_4 (или, возможно, ее слегка искаженная версия). В работе [29] автор делает вывод, что встречаемость конформаций в кольцах идуронатных остатков гепарина 1C_4 и 2S_0 соотносятся как 1.5 : 1. Эти оценки основаны на средних константах связи, полученных на основе ЯМР-спектроскопии.

2-О-сульфатные группы идуронатного остатка находятся в аксиальном

положении, когда сам моносахарид находится в форме 1C_4 , и в экваториальном положении, когда кольцо находится в форме 2S_0 (или 4C_1). Спектральный диапазон поглощения групп C-O-S, составляет $802-880\text{ см}^{-1}$ [32].

На рисунке 1.4 показаны ИК-спектры в диапазоне от 750 до 950 см^{-1} для различных твердых комплексов гепарина и его производных с противокатионами. Было установлено, что спектральные характеристики сульфатных групп гепарина находятся на длинах волн $800, 820, 870$ и 890 см^{-1} . Данный факт установлен при помощи вычитания из спектров природного и химически модифицированного гепарина спектров соответствующих полимеров, из которых были удалены O-сульфатные группы.

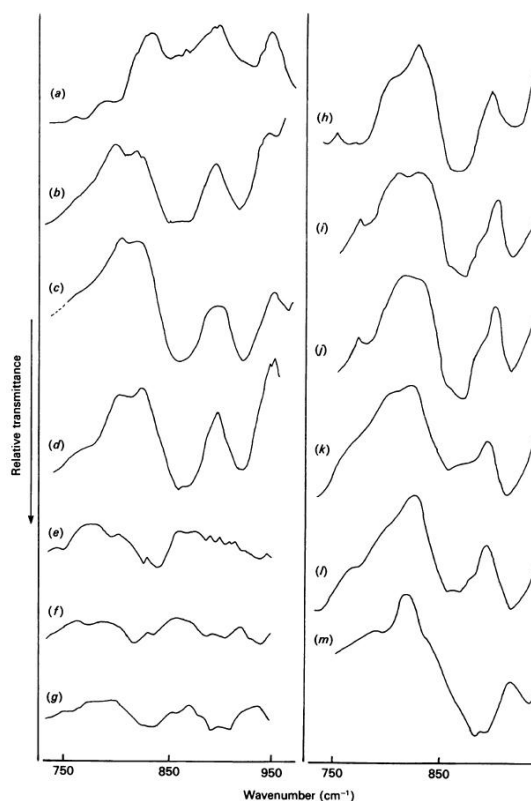


Рис. 1.4. ИК-спектры твердых соединений природного и модифицированного. а - протонированный гепарин; b - гепаринат кальция; с - гепаринат калия; d - гепаринат натрия; e - гепаринат натрия (без N-сульфонатной и O-сульфатной групп); f - гепаринат натрия (N-сульфонатной и O-сульфатной групп); g - гепаринат натрия (без N-сульфонатной, O-сульфатной и N-ацетильной групп); h - результат вычитания спектра (e) из спектра (d); i - гепаринат натрия (без N-сульфонатной группы); j - результат вычитания спектра (f) из спектра (i); k -

гепаринат натрия (без N-сульфонатной и N-ацетильной групп); l - результат вычитания спектра (g) из спектра (k); m - результат вычитания спектра (a) из спектра (d) [33]

Полоса на 820 см^{-1} вызван колебаниями 6-O-сульфатной группы, принадлежащей остатку глюкозамина, а полоса около 800 см^{-1} относится к 2-O-сульфатной группе, находящейся преимущественно в аксиальном положении, идуронатного остатка. Когда ион металла замещен H^+ в сульфатной группе, полоса при 800 см^{-1} сдвигается к 870 см^{-1} (спектр (a) и разностный спектр (m)). Авторы утверждают, что, с наибольшей долей вероятности, это объясняется смещением группы 2-O-сульфата из аксиального в экваториальное положение, также причинами могут быть нейтрализация анионного заряда, изменение гидратации и повышенная способность карбоксилатной группы связывать водород [33].

На рисунке 1.5 показаны ИК-спектры пропускания гепарина (a), гепарина с долей восстановленных карбоксильных групп 37% (b) и 83% (c). Для эксперимента использовались твердые образцы гепарината натрия. На спектрах образцов с восстановленными карбоксильными группами отмечается пониженная интенсивность поглощения при 1430 см^{-1} (это поглощение в немодифицированном полимере связано с симметричными валентными колебаниями карбоксилатной группы) и при 1635 см^{-1} (асимметричные валентные колебания карбоксильных групп и деформационные колебания воды). Неизменными остаются полосы группы C-O-S при 820 см^{-1} (6-O-сульфатная группа остатка глюкозамина) и полоса поглощения при 890 см^{-1} , вызванный колебаниями группы C-O-S и C-O-C в кольце моносахарида. При комплексообразовании гепарина с ионами Na^+ , K^+ и Ca^{2+} поглощение из-за асимметричного растяжения S = O около 1230 см^{-1} также в значительной степени не изменяется. Напротив, полоса около 800 см^{-1} в спектре немодифицированного полимера смещается к 874 см^{-1} в спектрах модифицированных полимеров.

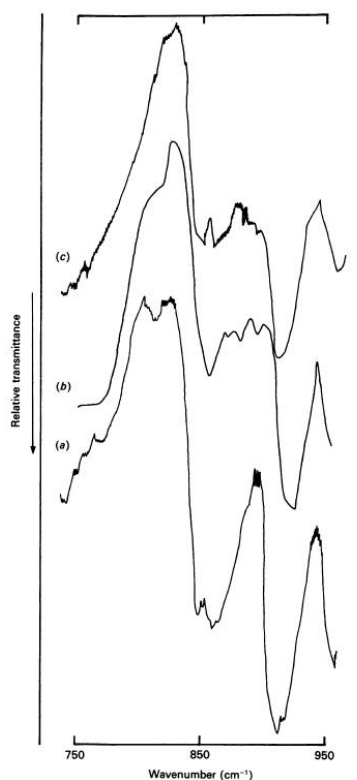


Рис. 1.5. ИК-спектры природного и декарбоксилированного гепарината натрия: а – гепаринат натрия; б – гепаринат натрия (количество карбоксилатных групп 37%); с – гепаринат натрия (количество карбоксилатных групп 83%) [34]

Подобно аналогичному изменению, наблюдаемому при превращении гепарината натрия в гепариновую кислоту, можно сделать вывод, что конформационное изменение идуронатного остатка с 1C_4 (кресло) на 2S_0 форму может происходить вследствие уменьшения анионного заряда на С-6 идуронатных остатков и повышенной способности этой части молекулы связывать водород [34], относящийся к аксиально расположенной 2-О-сульфатной группе в идуронатных остатках. Это согласуется с представлением о том, что кольца идуронатных остатков существуют преимущественно в конформации 1C_4 (кресло) в твердом виде. Напротив, спектр водного раствора комплекса лития с гепарином демонстрирует небольшое поглощение при 800 см^{-1} и значительное поглощение в области 862 см^{-1} (рисунок 1.6).

По мере увеличения концентрации комплекса оптическая плотность при 800 см^{-1} постепенно устанавливается, и при высокой концентрации спектр напоминает спектр гидратированных пленок комплекса.

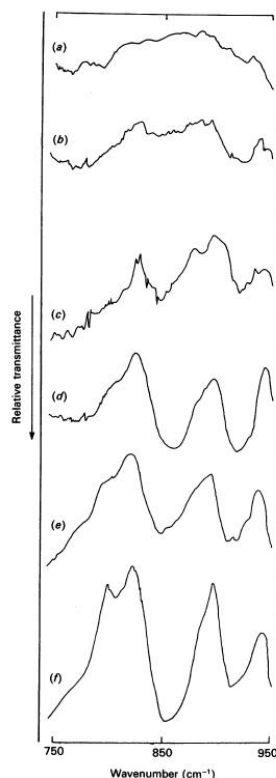


Рис. 1.6. ИК-спектры водных растворов различной концентрации гепарината лития: а - 4 мМ; б - 8 мМ; в - 17 мМ; г - 22 мМ; д - 45 мМ; е - 80 мМ [34]

Поглощения с центром около 890 см^{-1} (из-за связывания С-О-S и кольца С-О-С) и около 937 см^{-1} (приписываемого колебанию, содержащему компоненты гликозидной связи С-О-С и растяжения С-О-S) также демонстрируют зависимость от концентрации изменения интенсивности. Поглощение остатка глюкозамина 6-О-сульфатной группы остается на уровне примерно 827 см^{-1} при увеличении концентрации. Эти результаты предполагают, что конформер кольца идуронатного остатка 2S_0 (лодка) может преобладать в растворах Li^+ -гепарина с низкой концентрацией, и что увеличение концентрации приводит к прогрессивному образованию конформера 1C_4 .

1.4. Металлокомплексы гепарина

Структура гепарина включает в себя большое количество кислородных центров способных координироваться с широким спектром ионов металлов, в том числе со щелочноземельными металлами, лантаноидами и 3-d металлами.

Достаточно большое количество научных работ [35-37] связано с

исследованием процессов комплексообразования высокомолекулярного гепарина с кальцием в водных системах, что обусловлено важной ролью последнего в коагуляции крови. Изначально взаимодействия между гепарином и ионом металла было принято считать в основном электростатическими. После многочисленных исследований, связанных с получением новых гепаринатов металлов, был сделан вывод, что взаимодействия гепарина с катионами не могут быть объяснены только электростатикой.

Вообще полиэлектролиты (поликислоты или полиоснования) на первом этапе обязательно взаимодействует с находящимися рядом противоионами за счет электростатических сил – этот процесс в таком случае называют поликонденсацией. Далее между ионом металла и гепарином в зависимости от природы комплексообразователя может образоваться более устойчивая координационная связь.

В работе [35] при исследовании комплексообразования с гепарином за основное мономерное звено брался гексагидроксигидрат тетраэтрия-2-О-сульфатоидуронозил-6-О-сульфатоглюкозамин-2-А'-сульфамат. Авторы исследования по полученным данным предположили, что с кальцием гепарин координируется главным образом за счет карбоксилатной группы, а сульфатные и сульфаминовые группы играют роль вспомогательных. Авторы подчеркивают, что понять механизм координации гепарина с ионами металлов достаточно трудно, так как во взаимодействии активно принимают участие молекулы воды. На основании данных поляриметрического метода было открыто, что при постепенном изменении концентрации ионов кальция в растворе будет изменяться и состав комплексных форм от $\text{Ca}^{2+} : \text{Hep}^{4-} = 1 : 2$ (при недостатке кальция) до $\text{Ca}^{2+} : \text{Hep}^{4-} = 1 : 1$ (при избытке или эквимольном соотношении частиц). Установлено, что наибольшее сродство гепарин имеет к ионам меди и цинка, а с щелочоземельными ионами (Mg^{2+} , Ba^{2+}) координируется слабо.

Авторы [36] исследовали механизм координации гепарина с кальцием методами молекулярно-динамического моделирования и ЯМР. На примере комплекса кальция с синтетическим гексаполисахаридом, состоящим из часто

повторяющихся в составе гепарина моносахаридов, авторы получили интересные данные о роли функциональных групп в процессе комплексообразования. Было установлено, что основную роль в связывании кальция играют карбоксилатная и сульфаминовая группы. При отсутствии ранее указанных функциональных групп в структуре исследуемого олигосахарида связывание кальция не происходило. Напротив сульфогруппа в идуронате не имеет такого важного значения, и связывание кальция может происходить без нее, а устойчивость такого комплекса при этом никак не меняется. Можно предположить, что данная группа не задействована в процессах комплексообразования с кальцием и играет второстепенную роль антикоагулянтных процессах.

Очень объемная работа [37], описывающая взаимодействие гепарина с целым рядом разнообразных металлов. На основе экспериментальных данных авторами был выстроен следующий ряд сродства металла к гепарину: $Mn^{2+} > Cu^{2+} > Ca^{2+} > Zn^{2+} > Co^{2+} > Na^{+} > Mg^{2+} > Fe^{3+} > Ni^{2+} > Al^{3+} > Sr^{2+}$. Авторы утверждают, что начиная с иона трехвалентного железа, не образуются координационные соединения, а взаимодействие между гепарином и металлом представляет собой обычную поликонденсацию. По результатам этой работы можно сделать выводы, что наибольшее сродство к гепарину имеют металлы в ряду от марганца до цинка, а связи между комплексообразователем и лигандом имеют некоторую степень ковалентности.

Известно о целом ряде работ [15, 38, 39], связанных, в основном, со взаимодействием гепарина, состоящего из четырехосновных мономерных звеньев, с рядом 3-d элементов и некоторыми лантаноидами. В работах указывается, что гепарин способен образовывать различные комплексные формы в зависимости от pH раствора и концентрации компонентов. Для лантаноидов кривая зависимости логарифмов устойчивости комплексных форм от порядкового номера имеет сложный S-образный характер. Утверждается, что полученные комплексы представляют собой сложные полимерные сетки, что согласуется со значительным содержанием кристаллизационной воды (5 и более молекул).

Анализ научных работ, посвященных исследованию комплексообразования гепарина с металлами, показал, что электростатические взаимодействия в большей степени проявляются, когда комплексообразователь имеет низкое сродство к кислородосодержащим центрам лиганда. Такие комплексные соединения имеют низкую устойчивость. Напротив, если ионы металла, такие как Ca^{2+} , Cu^{2+} и Ln^{3+} , имеют высокое сродство к донорным атомам кислорода, то в большей степени себя могут проявлять «специфические» взаимодействия, а связи в таких комплексных соединениях будут характеризоваться большей степенью ковалентности.

Тип и механизм образования металлокомплексов гепарина зависит от большого количества факторов: сродства комплексообразователя к кислороду, pH среды, соотношения компонентов, модификаций мономерного звена гепарина.

Даже небольшое изменение одного из факторов может поменять структуру образующегося комплекса. В действительности выходит, что вариаций комплексных форм гепарина только с одним определенным ионом металла очень много, а общее число работ посвященных металлокомплексам гепарина очень незначительно. Например, для медицины представляют интерес комплексы металлов с гепарином, содержащего модифицированные мономерные звенья, а таких работ, к сожалению, крайне мало. Это в первую очередь связано со сложностью и непредсказуемостью образующихся систем/соединений, а также часто невозможностью описания механизма взаимодействия. К тому же в большинстве работ указывается на то, что в комплексах гепарина с двух- и трехвалентными металлами возникают некие взаимодействия, которые до сих пор необъяснены, но которые вносят существенный вклад в устойчивость комплексов и исключают чисто ионный характер связей между металлом и гепарином.

Таким образом, в области исследования координационных соединений гепарина еще достаточное количество «белых пятен», а исследований, направленных на понимание механизма образования и предсказания свойств таких комплексов, недостаточно.

ГЛАВА 2. КООРДИНАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАНТАНОИДОВ

2.1. Лантаноиды (общая характеристика)

Лантаноиды (Ln) относятся к семейству химических элементов с атомными номерами от 57 до 71: лантан (La), церий (Ce), празеодим (Pr), неодим (Nd), прометий (Pm), самарий (Sm), европий (Eu), гадолиний (Gd), тербий (Tb), диспрозий (Dy), гольмий (Ho), эрбий (Er), тулий (Tm), иттербий (Yb) и лютеций (Lu). В дальнейшем говоря о лантаноидах, будет иметься в виду только 13 элементов, исключая прометий, так как все его изотопы нестабильны. В большинстве случаев в соединениях лантаноиды находятся в степени окисления +3, так как валентными электронами являются $5d^1 6s^2$, но существует соединения редкоземельных элементов (РЗЭ) со степенями окисления +2 и +4, ведь электронные оболочки элементов наиболее стабильны, когда они пусты, полны или наполовину заполнены. Наиболее стабильными конфигурациями обладают La^{3+} , Gd^{3+} и Lu^{3+} , а вот если лантаноиды (к примеру, церий (III), празеодим (III) и тербий (III)) имеют на 1 или 2 электрона больше, чем необходимо для стабильных электронных конфигураций, то это приводит к появлению у этих элементов степени окисления +4. Другая ситуация наблюдается для таких элементов, как Sm^{3+} , Eu^{3+} и Yb^{3+} , которым не хватает 1 или 2 электрона до стабилизации, вследствие чего они могут существовать в степени окисления +2. По активности лантаноиды идут после щелочных и щелочноземельных металлов. Реакционная способность редкоземельных элементов постепенно увеличивается от скандия до лантана, после чего уменьшается от лантана к лютецию. Таким образом, лантан является самым химически активным редкоземельным элементом [40].

2.2. Электронная конфигурация атомов

Для понимания свойств Ln в первую очередь необходимо рассмотреть их электронную конфигурацию. Электронную формулу для La, Ce и Gd записывают в виде $[Xe]4f^n 6s^2$, а для атомов лантаноидов от Pr до Lu выражают, как $[Xe]4f^{n-1} 5d^1 6s^2$.

На рисунке 2.1 можно наблюдать распределение нейтральных атомов лантаноидов с электронными конфигурациями $[\text{Xe}]4f^n6s^2$ и $[\text{Xe}]4f^{n-1}5d^16s^2$ по уровню энергии.

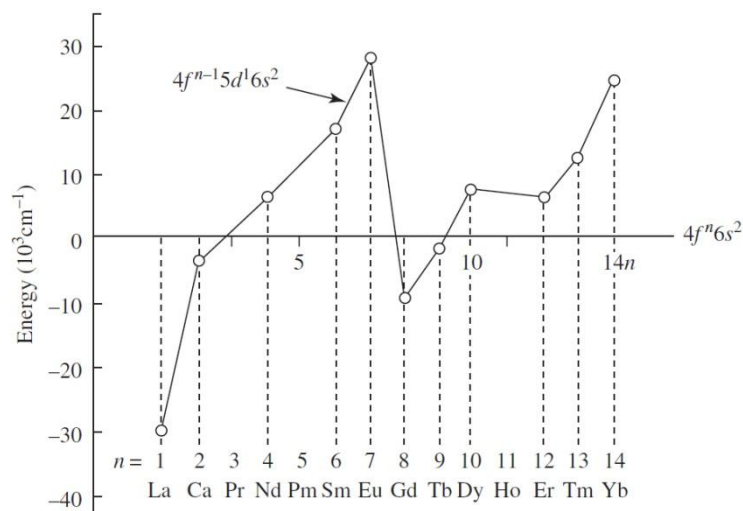


Рис. 2.1. Относительный уровень энергии электронных конфигураций $4f^n6s^2$ и $4f^{n-1}5d^16s^2$ нейтральных атомов лантаноидов [41]

По графику становится ясно, что атомам лантана, церия и гадолиния наиболее выгодно принять электронную конфигурацию $[\text{Xe}]4f^n6s^2$. Тут исключением выступает тербий, он может принять любую из двух конфигураций, так как $[\text{Xe}]4f^n6s^2$ и $[\text{Xe}]4f^{n-1}5d^16s^2$ близки по энергиям. Для лютеция, имеющего 14 электронов на f -подуровне единственно возможная конфигурация $[\text{Xe}]4f^{14}5d^16s^2$. Для всех остальных элементов свойственна конфигурация $[\text{Xe}]4f^{n-1}5d^16s^2$ [41].

2.3. «Лантаноидное сжатие»

Во всех атомах, содержащих значительное количество электронов, уменьшение атомного радиуса, вызванное увеличением заряда ядра, частично компенсируется увеличением электростатического отталкивания электронов. Сила данного эффекта уменьшается согласно следующему правилу: $s > p > d > f$. У лантаноидов с увеличением атомного номера электроны добавляются не на внешнюю, а на внутреннюю $4f$ -оболочку. Из-за своей диффузионной способности

не все 4f-электроны распределяются по внутренней части 5s5p-оболочки, что демонстрируется на рисунке 2.2 и 2.3.

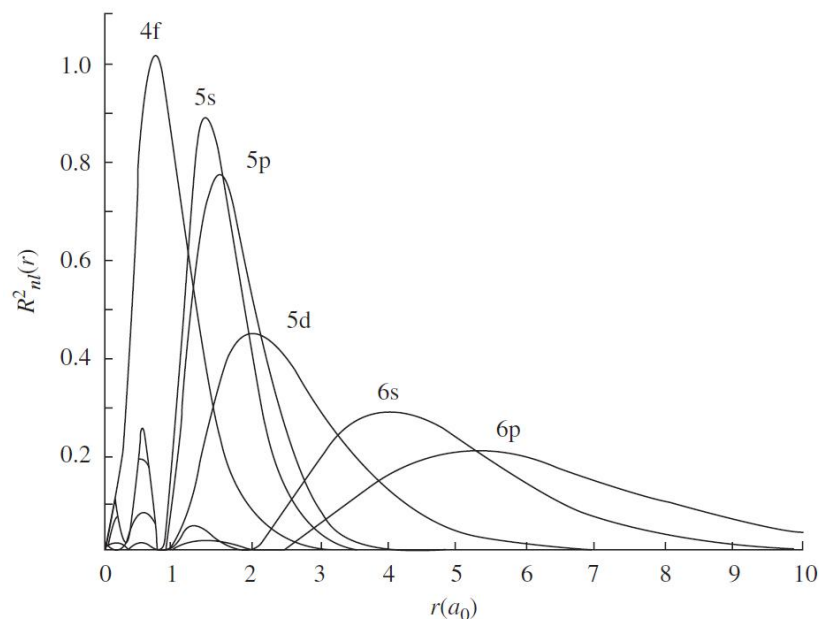


Рис. 2.2. Радиальное распределение 4f, 5s, 5p, 5d, 6s и 6p электронов для церия [42]

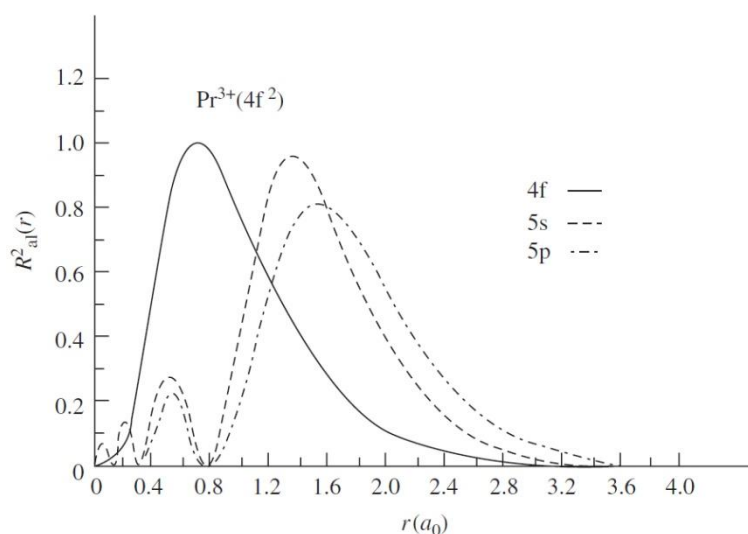


Рис. 2.3. Радиальное распределение 4f, 5s, 5p электронов для Pr^{3+} [42]

На рисунке 2.2 показаны функции радиального распределения 4f, 5s, 5p, 5d, 6s и 6p электронов для церия, а на рисунке 2.3 показаны функции радиального распределения 4f, 5s, 5p электронов для Pr^{3+} . Рост заряда ядра только частично компенсируется увеличением числа 4f-электронов. Считается, что константа экранирования 4f-электронов для трехвалентных ионов лантаноидов составляет около 0.85. Для нейтральных атомов облака 4f-электронов не такие диффузные,

как в трехвалентных ионах лантаноидов, что влечет за собой увеличение константы экранирования 4f-электронов, однако стоит отметить, что ее величина меньше 1. Следовательно, сила притяжения между ядром и внешними электронами в таком случае будет увеличиваться по мере движения от лантана к лютецию, что обязательно вызовет уменьшение атомного или ионного радиусов (рисунок 2.4). Данный эффект был назван «лантаноидным сжатием».

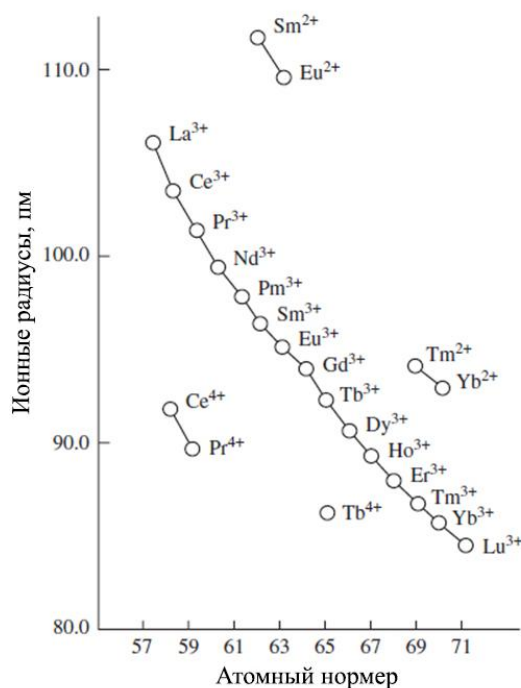


Рис. 2.4. Зависимость величин ионных радиусов лантаноидов от атомного номера

Уменьшение ионного радиуса из-за эффекта «лантаноидного сжатия» с увеличением атомного номера приводит к регулярным изменениям свойств лантаноидов. Можно выделить следующие важные закономерности, происходящие с увеличением атомного номера: константа устойчивости комплексов лантаноидов обычно увеличивается; щелочность ионов лантаноидов уменьшается; постепенно уменьшается минимальное значение рН, при котором происходит гидролиз [42].

2.4. Особенности координационной химии редкоземельных элементов

Ионы лантаноидов являются жесткими кислотами Льюиса и преимущественно координируют мультидентатные лиганды, которые часто

содержат донорные атомы, такие как кислород. При анализе публикаций по координационной химии РЗЭ за XX век было выяснено, что 1080 комплексов (77,6% из 1391 комплекса) содержат связи Ln – O. Из них 587 комплексов (42,2% из 1391 комплексов) содержат только связи Ln – O. С другой стороны, 46 комплексов содержат связи Ln – S, 7 комплексов содержат связи Ln – Se, 10 комплексов содержат Ln – Te. Элементы лантаноидов могут также образовывать химические связи с атомами группы азота. Комплексы лантаноидов, содержащие связи Ln – C нестабильны при нормальных условиях, но 407 комплексов, содержащих связи Ln – C стабильны в безводных условиях. Очень редко можно встретить комплексы, содержащие связи Ln – Si. Из-за эффекта «сжатия» все f-элементы имеют высокий положительный заряд, препятствующий взаимодействию их с другими металлами.

Долгое время неординарной и достаточно сложной проблемой было установление природы химических связей в комплексах лантаноидов и вклад 4f-электронов в нее. В настоящее время считается, что химические связи в комплексах лантаноидов могут быть и ковалентными полярными (4f-электроны препятствуют связыванию, причем основной вклад тут вносят орбитали 5d и 6s, в то время как 4f-орбиталь сильно локализована) [43] и ионными (при этом лиганды со сложной разветвленной структурой определяют координационную геометрию комплекса) [44].

2.5. Координационное число

При анализе опубликованных работ было выяснено, что ионы лантаноидов в комплексных соединениях имеют широкий диапазон координационных чисел (к.ч.) от 3 до 12. Координационное число в комплексах лантаноидов часто равняется 9 или 8, в зависимости от размера иона комплексообразователя, который постепенно уменьшается по мере прохождения периода от La^{3+} к Lu^{3+} из-за «лантаноидного сжатия». Стоит указать, что важными причинами высокого значения координационного числа лантаноидов в комплексах являются сумма вакантных 6s, 6p и 5d-орбиталей и их большой ионный радиус [45].

После многочисленной группы комплексов лантаноидов с к.ч. 8 и 9 идет относительно малочисленная группа, включающая комплексы с к.ч. 7 и 10 [42].

К примеру, в работе [46] широко раскрыта тема люминесцентных комплексных соединений РЗЭ с к.ч. 7, применяющихся в роли сенсоров.

2.6. Эффективный ионный радиус

Известно, что при определенных условиях различия в типах структуры не влияют на ионный радиус, а объем кристаллической ячейки комплексов, которые имеют один и тот же анион в ряду аналоговых соединений, будет пропорционален радиусу катиона. Используя метод расчета расстояния между различными ионами по Гольдшмидту, и на основе значений ионных радиусов, предложенных Полингом, был получен «Эффективный радиус» ионов, в том числе и для лантаноидов.

В таблице 2.1 приведены эффективные радиусы ионов редкоземельных элементов для разных координационных чисел и в разных валентных состояниях [47].

Таблица 2.1 Эффективные ионные радиусы (пм) катионов РЗЭ

Ион	К.ч.	Радиус	Ион	К.ч.	Радиус
La ³⁺	6	103.2	Tb ³⁺	6	92.3
	7	110.0		7	98.0
	8	116.0		8	104.0
	9	121.6		9	109.5
	10	127.0	Dy ³⁺	6	91.2
	12	136.0		7	97.0
Ce ³⁺	6	101.0	Ho ³⁺	8	102.7
	7	107.0		9	108.3
	8	114.3		6	90.1
	9	119.6	8	101.5	
	10	125.0	9	107.2	
	12	134.0	10	112.0	

Продолжение таблицы 2.1

Ион	К.ч.	Радиус	Ион	К.ч.	Радиус
Pr ³⁺	6	99.0	Er ³⁺	6	89.0
	8	112.6		7	94.5
	9	117.9		8	100.4
Nd ³⁺	6	98.3	Tm ³⁺	9	106.2
	8	110.9		6	88.0
	9	116.3		8	99.4
	12	127.0		9	105.2
Sm ³⁺	6	95.8	Yb ³⁺	6	86.8
	7	102.0		7	92.5
	8	107.9		8	98.5
	9	113.2		9	104.2
	12	124.0	Lu ³⁺	6	86.1
Eu ³⁺	6	94.7		8	97.7
	7	101.0	9	103.2	
	8	106.6	Sc ³⁺	6	74.5
	9	112.0		8	87.0
Gd ³⁺	6	93.8	Y ³⁺	6	90.0
	7	100.0		7	96.0
	8	105.3		8	101.9
	9	110.7		9	107.5

По данным таблицы можно сделать следующие выводы:

1. Для одного и того же иона большее координационное число приводит к большему эффективному ионному радиусу. Например, при координационном числе 6, 7, 8, 9, 10 и 12 эффективный радиус La³⁺ составляет 103.2, 110, 116.0, 121.6, 127 и 136 пм соответственно.
2. Когда координационное число и валентное состояние остаются неизменными, эффективный ионный радиус будет уменьшаться с увеличением атомного номера. Это вызвано эффектом «лантаноидного сжатия».

2.7. Тетрадный эффект - изменение правил градации в координационной химии лантаноидов

С увеличением атомного номера происходит постепенное заполнение 4f-оболочки электронами, что влечет за собой изменение свойств лантаноидов. Тетрадный эффект у лантаноидов является важным и хорошо изученным явлением, открытым, благодаря попыткам разделить элементы группы лантаноидов без изучения свойств отдельных ее представителей. Анализ данных экстракции лантаноидных элементов трибутилфосфатом при низком pH обнаружил проявление «четно-нечетного эффекта», который наблюдается при построении логарифма коэффициента распределения D в зависимости от атомного номера Z [48].

На рисунке 2.5 показаны типичные кривые, изменяющиеся по тетрадному эффекту.

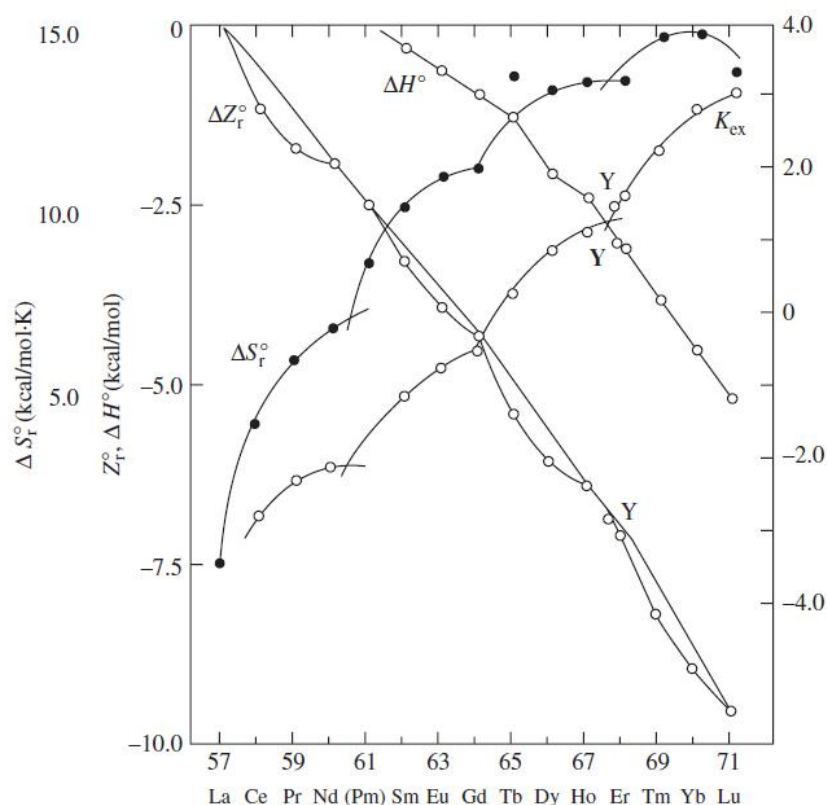


Рис. 2.5. Связь между атомным номером лантаноидов и термодинамическими функциями (K_{ex} , ΔH , ΔZ_r° и ΔS_r°) из экстракционной системы 2-этилгексилмоно(2-этилгексил)фосфината сложного эфира в растворе додекана [48]

Первая группа состоит из элементов перед гадолинием, в которую входят лантан, церий, празеодим, неодим и прометий, самарий, европий и гадолиний, тогда как вторая категория содержит элементы после гадолиния, включая гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий и лютеций. Как описано ранее, если построить график зависимости квантового числа L от атомного номера Z , кривые будут иметь наклонную W-форму, как показано на рисунке 2.6.

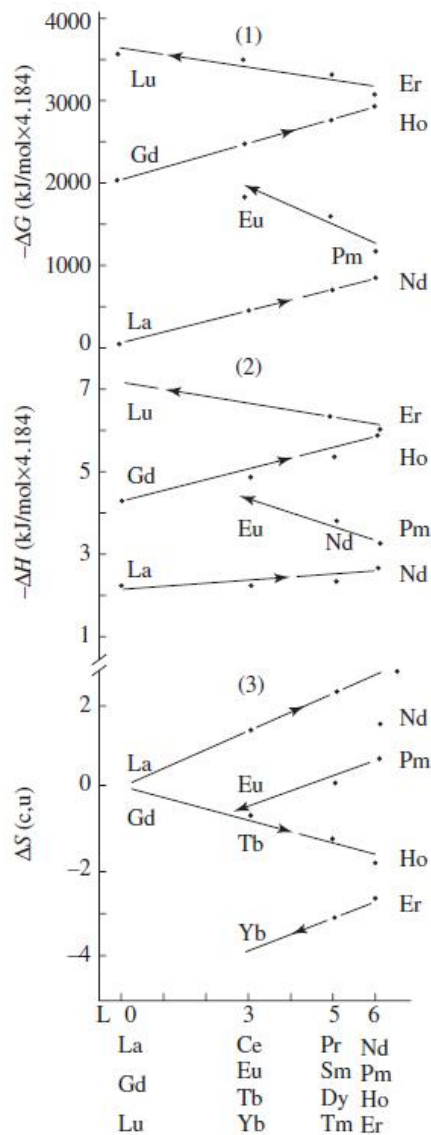


Рис. 2.6. Связь между ΔS , ΔH , ΔG и L . ΔS , ΔH и ΔG являются термодинамическими константами для экстракционной системы N236-ксилол / RE $(NO_3)_3$ -HNO₃. L - орбитальный угловой момент [49]

Таким образом, тетрад-эффект можно рассматривать как отражение

вариаций электронной конфигурации 4f. Чтобы обсудить тетрад-эффект количественно, Ньюджент проанализировал лантаниды и актиниды, используя приближенное электронное уравнение энергии отталкивания, предложенное Йоргенсеном. Он предположил, что электронная энергия отталкивания H_r между электронами конфигурации f связана с числом электронов q. Фактически, эффект макротетрад представляет собой взаимосвязь между H_r и q. Уравнение Йоргенсена (2.1):

$$H_r = e_0 E^0 + e_1 E^1 + e_2 E^2 + e_3 E^3 \quad (2.1)$$

Символы e_0, e_1, e_2, e_3 являются константами, полученными при квантово-механических расчетах; E^0, E^1, E^2, E^3 – экспериментальные данные, полученные из спектров излучения и поглощения; а e_0 рассчитывается по формуле (2.2):

$$e_0 = \frac{q(q-1)}{2} \quad (2.2)$$

Первый член H_r регулярно увеличивается с увеличением q. Следовательно, он не способствует периодическому изменению H_r . Терму $e_2 E^2$ можно игнорировать, потому что все функции, связанные с этим членом, стремятся к нулю в основном состоянии. Кроме того, из уравнения (2.2):

$$e_1 = 9/8 \{ | \langle S(S-1) \rangle | - S(S+1) \} \quad (2.3)$$

$\langle S(S+1) \rangle$ - это весовая функция спектрального члена с полным спиновым квантовым числом S, l - угловое квантовое число.

Из уравнения (1.3) получим уравнения (2.4):

$$\langle S(S+1) \rangle = \frac{3}{4} \left[1 - \frac{(q-1)}{4l+1} \right] \quad (2.4)$$

Для f электронов l = 3, и, таким образом получаем выражение (2.5):

$$\langle S(S+1) \rangle = \frac{3}{4} \left[1 - \frac{(q-1)}{13} \right] \quad (2.5)$$

Очевидно, что e_1 изменяется на q – число 4f-электронов. e_1 достигает максимума при q = 7. Построив график зависимости $e_1 E$ от q, мы получим рисунок 2.7.

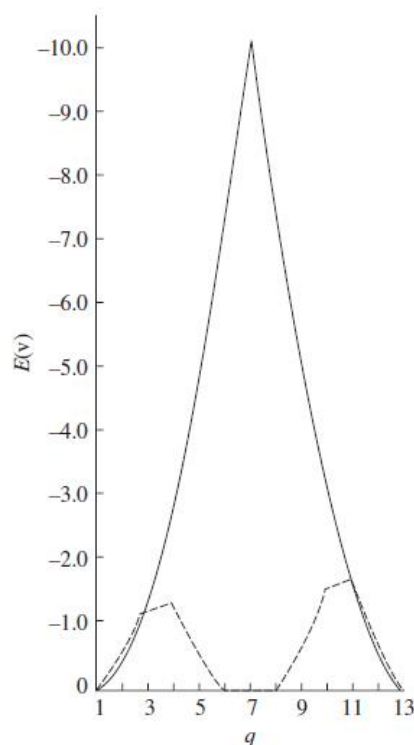


Рис. 2.7. Зависимость изменения энергии электронной отталкивающей стабилизации E от числа $4f$ -электронов q (вклад члена E^1 в уравнении 2.1, сплошная линия; вклад члена E^3 в уравнении 2.1, пунктирная линия) [50]

Сплошная линия на рисунке 2.7 достигает максимума при f^7 (Gd^{3+}), когда $4f$ -орбиталь заполнена наполовину. Данный эффект получил название «гадолиниевого перегиба». Пунктирная линия на рисунке 2.7 отражает зависимость e_3E^3 от q . Также два максимума появляются при f^{3-4} ($Nd^{3+} - Pm^{3+}$) и f^{10-11} ($Ho^{3+} - Er^{3+}$), что означает существование трех стационарных состояний при f^7 , f^{3-4} и f^{10-11} соответственно. Стоит обратить внимание на то, что два максимума при f^{3-4} и f^{10-11} имеют в шесть раз меньшую энергию стабилизации, чем при максимуме f^7 – наблюдать такие малые энергии стабилизации в химических реакциях очень сложно. Это объясняет, почему тетрад-эффект был открыт намного позже, чем эффект «гадолиниевого перегиба». Следует отметить, что не все обсуждаемые здесь ионы подвержены влиянию внешних полей. Фактически, на ионы лантаноидов могут влиять растворители или координационные поля в химических реакциях. Например, E^1 и E^3 изменятся из-за координационного эффекта воды или органических молекул при экстракции. Кроме того, сумма

изменений будет разной в разных средах. Таким образом, тетрадный эффект будет неодинаков в разных системах. Тетрадный эффект связан не только с электронными конфигурациями лантаноидных элементов, но также и зависит от окружающих условий. В настоящее время все еще невозможно предсказать тетрадный эффект или рассчитать его количественно [50].

2.8. Применение в медицине

В первую очередь биологические свойства лантаноидов основаны на их сходстве с кальцием. И ионы кальция и ионы лантаноидов (Ln^{3+}) имеют схожие ионные радиусы, но вторые обладают более высоким зарядом, что объясняет большую устойчивость связей между Ln^{3+} и биологическими молекулами [51]. Еще с начала двадцатого века потенциальное терапевтическое применение лантаноидов вызывало большой интерес. Одним из первых терапевтических применений лантаноидов было использование оксалата церия в качестве противорвотного средства. Позже было обнаружено, что лантаноиды обладают антикоагулянтными и антиатеросклеротическими свойствами.

С давних времен известно, что нитрат церия особенно эффективен в отношении грамотрицательных бактерий и грибов, и поэтому использовался при лечении ожоговых ран [52]. В настоящее время для лечения ожоговых ран используется нитрат церия с сульфадиазином серебра в качестве крема для местного применения. Было показано, что смесь нитрата церия и сульфадиазина серебра оказывала более сильное синергетическое действие на стафилококки, нежели применение только сульфадиазина серебра. Полученные данные показали, что смесь была эффективной в профилактике и лечении раневых инфекций [53].

Соединения на основе РЗЭ также были исследованы на предмет их противоракового потенциала. Ранние клинические отчеты показали, что йодид церия (III) обладает активностью против солидных опухолей [54].

В последнее время большое внимание уделяется комплексам лантаноидов. Например, были синтезированы комплексы церия (III), лантана (III) и неодима (III) с такими лигандами, как химекромон, умбеллиферон, мендиаксон, варфарин,

кумахлор и ниффкумар [55]. Было установлено, что эти комплексы проявляют цитотоксичность в отношении линии клеток HL-60 [56]. Недавно сообщалось, что новые лантаноидные комплексы с дигалогензамещенным 8-хинолинолом обладают высокой цитотоксичностью против рака печени Bel-7402 [57, 58] сообщили, что некоторые новые комплексы м- и п-карборанил GdВ- и LuВ-тексафирина могут убивать раковые клетки в первую очередь за счет индукции двухцепочечных разрывов ДНК. Редокс-активный тексафириновый комплекс гадолиния был применен в ходе клинических испытаний фазы III для лечения метастазов в мозг немелкоклеточного рака легкого [59].

Карбонат лантана (фосренол) в качестве связывающего фосфата был одобрен для лечения гиперфосфатемии у пациентов на диализе почек как в США, так и в Европе [60]. В исследованиях на животных и клинических наблюдениях [61, 62] не наблюдалось токсичности, например, не было никакого воздействия на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему (ЦНС), метаболизм кальция, витамина D или паратиреоидного гормона (ПТГ), а также какое-либо прямое воздействие на кости.

Соединения лантаноидов играют важную роль в такой сфере медицины, как иммунотерапия. На настоящее время есть противоречивые данные о влиянии лантаноидов на иммунную функцию. К примеру, $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ подавляет клеточный иммунитет, при пероральном введении его в высоких дозах (20 мг/кг^{-1}), но при уменьшении дозы ($10.0, 2.0, 0.2$ и 0.1 мг/кг^{-1}) происходит усиление иммунитета [63]. Сообщалось о гепатопротекторном эффекте GdCl_3 в отношении повреждения печени, вызванного различными токсикантами, включая этанол, CCl_4 и кадмий. Было обнаружено, что гепатопротекторный эффект GdCl_3 в первую очередь обусловлен инактивацией и разрушением клеток Купфера, что приводит к снижению продукции цитокинов и уменьшению количества активных форм кислорода (АФК) [64, 65].

Сообщается о противоопухолевой активности $\text{Gd}@C_{60}(\text{OH})_x$, обусловленной иммуномодулирующими эффектами, наблюдаемыми как *in vivo*, так и *in vitro* [66]. Наночастицы $\text{Gd}@C_{60}(\text{OH})_x$ стимулировали Т-клетки и макрофаги к

высвобождению значительно большего количества белка TNF, который играл ключевую роль в клеточных иммунных процессах, способствующих апоптозу опухолевых клеток.

Ионы РЗЭ могут влиять на воспалительный процесс при ревматоидном артрите. Было обнаружено, что PrCl_3 , GdCl_3 и YbCl_3 способны уменьшать вызванное каррагенином воспаление, GdCl_3 и $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ могут модулировать уровни воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-2 (IL-2) и TNF-белок [67]. Кроме того, было также обнаружено, что La^{3+} может снижать продукцию АФК в условиях воспаления. По данным исследований сделаны выводы, что ионы РЗЭ могут обладать антиартритными свойствами за счет иммунных эффектов.

Комплексы ионов лантаноидов, оказывающие антикоагулянтный эффект достаточно широко исследованы. В работе [68] были синтезирован комплекс неодима с 4-гидроксикумарином. Было определен механизм образования, а также определена антикоагулянтная активность этого комплекса.

Еще одна работа [69], связанная с получением комплексов РЗЭ (от лантана до иттербия), обладающих антикоагулянтным эффектом. Авторы определили, что ионы РЗЭ координируются с кислотой через карбоксильную, гидроксильную и карбонильную группы, при это образуются ковалентные связи. Также было установлено, что с увеличением порядкового номера лантаноида, антикоагулянтная активность уменьшается.

Известна работа [16], где исследовалось влияние комплексов высокомолекулярного гепарина с ионами лантаноидов на коагуляцию крови. Было проведен сравнительный анализ антикоагулянтного эффекта оказываемого комплексами высокомолекулярного гепарина с тербием, аденозинтрифосфатом, аргинином, глицином, пролином. На основе данных, полученных методами математического моделирования (МММ) и с помощью биохимического анализа с плазмой крови лабораторных крыс. Экспериментальные препараты вводились инъекционным способом в брюшину крыс. Было выяснено, что антикоагулянтные свойства комплекса не связаны с механизмом конкурентного комплексообразования ионов Tb^{3+} и Ca^{2+} со специфическими белками-факторами

свертывания крови, также указывается на отсутствие токсичности комплексов тербия с гепарином. В работе указано, что гепарин при взаимодействии с тербием полностью теряет свою антикоагулянтную активность, что связано с высокой устойчивостью полученного комплекса (7.51) относительно рК комплексного соединения гепарина с кальцием (4.7). Было установлено, что раздельное внутривенное введение 50 единиц гепарина и хлорида тербия в интервале концентраций $1.5 \cdot 10^{-5}$ - $1.5 \cdot 10^{-2}$ М оказывает значительный антикоагулянтный эффект. Становится ясно, что для того чтобы не использовать компоненты по раздельности, необходимо или понизить рК комплекса тербия с гепарином или ввести высокомолекулярный гепарин отдельно от иона РЗЭ. Авторы в статье [16] пошли вторым путем из двух вышеописанных и исследовали антикоагулянтную активность смеси гепарина с хлоридом тербия, вводя их по отдельности. Было показано, что гепаринат тербия в концентрации, эквивалентной 50 единиц гепарина, и хлорид тербия (сам по себе) в интервале концентраций $1.5 \cdot 10^{-5}$ - $1.5 \cdot 10^{-2}$ М проявляют антикоагулянтные свойства.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Очистка реактивов и приготовление растворов

Для получения гепарина, основное мономерное звено которого является трехосновным, применявшегося в экспериментах, использовался стандартный фармакологический раствор гепарина (12 кДа) в форме натриевой соли, производства РУП «Белмедпрепараты». Каждый миллилитр такого раствора содержал 5000 ЕД (1 ЕД = 0.0077 мг гепарина) или 38.5 мг соли.

Раствор 0.05 N соляной кислоты («х.ч.», АО «База №1 Химреактивов», Россия) был приготовлен из фиксаля на бидистиллированной воде с последующей стандартизацией. Растворы хлоридов лантаноидов готовили растворением из навески соответствующих кристаллогидратов (Центр технологий «Лантан», Россия) классификации «х.ч.» в бидистиллированной, кипяченой воде. Полученные растворы были стандартизированы методом комплексометрического титрования по известной методике с ксиленоловым оранжевым [70]. Соль NaCl (АО «ЛенРеактив», Россия), имеющая класс чистоты «х.ч.», выступала в роли фонового электролита и использовалась для поддержания постоянной ионной силы.

Десульфирование остатка α -L-идуроновой кислоты в гепаринате натрия (Na_4Hep) проводили по несколько модифицированному методу из работы [71]. Для примера, смешивали 0,77 г гепарината натрия с 0,4 г карбоната натрия («х.ч.», АО «ЛенРеактив», Россия) и растворяли в 40 мл дистиллированной воды. Раствор выдерживали при температуре 100°C в течение 5 часов. После чего смесь охлаждали, доводили pH до 7 раствором 0,1 N HCl.

Для приготовления анализируемых растворов в мерную колбу на 100 мл помещали 2 мл 5000 ЕД гепарината натрия ($1.26 \cdot 10^{-4}$ моль мономерных звеньев) при исследовании системы $\text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$, либо 2 мл 5000 ЕД гепарината натрия и такое же количество соли LnCl_3 (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) в виде стандартизованного раствора при исследовании систем $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$, и в каждом случае 30 мл 0.5 M фонового

электролита NaCl. Колбы с растворами опускали в ультратермостат UTU-2/77 на 15 минут, после чего доводили по объему бидистиллированной, кипяченой водой (37°C) до 100 мл. Нагретую аликвоту переливали в стакан на 150 мл, находящийся в термостатированной ячейке, в который опускали комбинированный электрод и автоматический термокомпенсатор, и приступали к титрованию.

Полученный трехосновный гепаринат натрия ($[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$) осаждали из раствора с помощью холодного ацетона марки АО «ЭКОС-1» квалификации «х.ч.» при $\text{pH} = 7.2$, после чего промывали осажденное вещество не менее трех раз в водно-ацетонной смеси (1:5). Таким образом, удалось очистить $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ от хлорида натрия и бензилового спирта, которые хорошо растворимы в водно-ацетоновых растворах. Полноту удаления мешающих соединений проверяли с помощью метода рентгеноспектрального электронно-зондового анализа (ЕРМА). Полученное соединение растворяли в некотором объеме воды, так чтобы в 1 мл содержалось 5000 ЕД гепарина, и использовали для экспериментов.

3.2. Методы исследования

pH-метрический анализ

Измерение значений водородного показателя (pH) проводили с помощью И-160МП, укомплектованного измерительным комбинированным электродом ЭСЛК-01.7 “Аквилон” и автоматическим термокомпенсатором ТКА-1000.1. Точность измерения $\text{pH} \pm 0.01$. Перед началом каждого титрования проводилась калибровка pH-метра по буферным растворам («АО «ЛенРеактив», Россия) $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (pH 9.086 при 37°C) и $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)_2$ (pH 1.649 при 37°C), с учетом поправки на температуру 37°C [73]. Титрант добавлялся в исследуемую систему с помощью специальной установки для титрования [73]. Температура поддерживалась ультратермостатом UTU-2/77.

По уравнению материального баланса и закона действующих масс для функции pH по базисным компонентам для всех имеющихся систем была составлена математическая модель. Расчеты моделей химических равновесий и

определение соответствующих констант выполнены с помощью вычислительной программы New DALSFЕК (КСМ Soft, 2000).

Каждую систему $\text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ и $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ титровали до тех пор, пока не было получено минимум трех хорошо сходящихся рН-метрических кривых. После проведения рН-метрического анализа данные для каждой системы были усреднены и далее при расчетах использовались только усредненные кривые. Во всех случаях экспериментальная и расчетные кривые должны были иметь высокую сходимость по критерию суммы квадратов отклонений ($SS \approx 0.001$).

Рентгеноспектральный электронно-зондовый анализ

Состав мономерного звена натриевой соли гепарина и исследуемых комплексных соединений был определен методом рентгеноспектрального электронно-зондового анализа (EPMA) с использованием энергодисперсионного микроанализа Oxford INCA Energy 350 и растрового электронного микроскопа JEOL JSM-6610LV.

Синхронный термический анализ (ТГ и ДСК)

Результаты термогравиметрического анализа получены на приборе Netzsch STA 449 F3 Jupiter в атмосфере воздуха при скорости нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Образец помещался в открытый тигель из Al_2O_3 .

ИК-спектроскопия

Перед проведением анализа были получены таблетки, содержащие 1% исследуемого соединения и KBr («х.ч.», АО «База №1 Химреактивов», Россия). ИК-спектры образцов записывали на приборе фирмы Bruker «Equinox 55» в диапазоне $450 - 7500 \text{ см}^{-1}$. Отнесение характеристических полос поглощения в ИК-спектрах исследованных соединений проводили с использованием литературных данных.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Комплексообразование ионов редкоземельных элементов с высокомолекулярным гепарином

По результатам исследования систем $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ методами рН-метрии и математического моделирования было определено количество, тип и устойчивость присутствующих в системе обычных и комплексных частиц, а также был установлен оптимальный для выделения комплексных соединений в твердом виде диапазон значений рН.

Существует достаточно много литературных данных о видах, количестве и устойчивости частиц, образующихся в системе $\text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$. К примеру, известно, что логарифм константы устойчивости ($\lg K$) для формы $[\text{HHep}]^{2-}$ равен 3.79 [74], в данном случае протонируется карбоксильная группа β -D-глюкуроновой кислоты.

Однако, исходя из того, что тип основного мономерного звена гепарина сильно варьируется в зависимости от способа и источника получения, и, взяв во внимание, что результаты имеют некоторую зависимость от условий проведения эксперимента и используемого оборудования, было принято решение тщательно исследовать систему $\text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$.

Экспериментальная и теоретическая кривые титрования натриевой соли гепарина и для комплекса $[\text{CeHep}]$ в исследуемом интервале рН представлены на рисунках 4.1 и 4.2 соответственно (кривые титрования для других систем представлены в Приложении А на рисунках 4.3 – 4.15). С помощью метода математического моделирования установлено образование комплексной формы $[\text{HHep}]^{2-}$ с величиной логарифма константы устойчивости равной 3.84 ± 0.01 , что отлично коррелирует с литературными данными. Полученное значение константы устойчивости очень важно, так как будет использоваться для расчета констант устойчивости комплексных соединений типа $[\text{LnHep}]$.

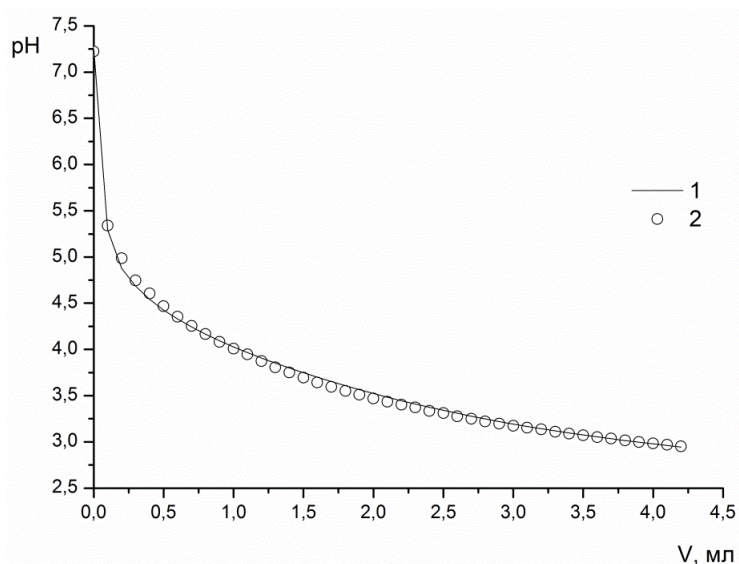


Рис. 4.1. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы $\text{Neper}^{3+} - \text{H}_2\text{O}$ раствором 0.05 N HCl на фоне 0.15 M NaCl при 37°C

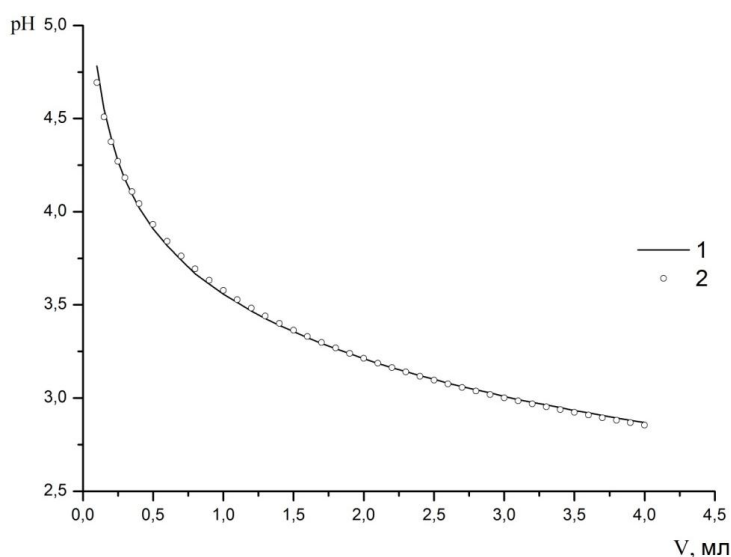


Рис. 4.2. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы $\text{Ce}^{3+} - \text{Neper}^{3+} - \text{H}_2\text{O}$ раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

Процесс исследования систем, содержащих ион лантаноида, методом рН-метрии имеет несколько особенностей. К примеру, при попытке исследования систем $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Neper}^{3+}$ в широком диапазоне рН от 2 до 10 установлен факт выпадения осадка $\text{Ln}(\text{OH})_3$ при достижении $\text{pH} = 6.2$, даже при некотором избытке лиганда ($\text{Ln}^{3+} : \text{Neper}^{3+} = 1:1.1$). Маловероятно образование комплексных форм LnOHNeper^{2-} , $\text{Ln}(\text{OH})_2\text{Neper}^{3-}$ и различных мостиковых соединений при $\text{pH} \geq 6.2$, так как средний комплекс $[\text{LnNeper}]$ обладает относительно низкой устойчивостью ($\lg K$

≤ 6). В результате, добавление щелочи к раствору вызывает образование гидроксидов лантаноидов и одновременное разрушение $[\text{LnHep}]$. Кривая рН-метрического титрования таких систем является результатом наложения множества параллельно протекающих процессов, что обязательно вызывает существенную ошибку при расчете констант образования. К тому же равновесие для каждой точки в таких системах устанавливается больше трех недель, что делает нецелесообразным изучение подобных систем методом рН-метрии в диапазоне $\text{pH} \geq 6.2$.

Гидролиз ионов лантаноидов в некоторой степени фиксировался и при $\text{pH}=5.5$, что подтверждалось появлением легкой опалесценции после термостатирования растворов при 37°C , поэтому для получения надежных данных было принято решение исключить несколько начальных точек (до $\text{pH}=4.75$) при моделировании химических равновесий.

Расчет равновесий в исследуемых системах $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ был проведен с использованием специализированной программы NewDALSFEK. При этом принимали допущение, что каждое мономерное звено макромолекулы гепарина участвует в равновесиях протонирования и комплексообразования независимо от других звеньев и, таким образом, ведет себя как обычный низкомолекулярный анион. Логарифмы констант устойчивости для комплексных форм $[\text{LnHep}]$ рассчитывали, используя математическую модель, представленную в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Общая компонентная матрица для системы $\text{LnCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$

№	Молекулярная форма	$\lg K_i$	Hep^{3-}	H^+	Ln^{3+}
1	Hep^{3-}	0	1	0	0
2	H^+	0	0	1	0
3	Ln^{3+}	0	0	0	1
4	HHep^{2-}	3.84	1	1	0
5	LnHep	$\lg K$	1	0	1

При моделировании учитывается только одна константа протонирования Hep^{3-} , характеризующая протонирование группы $-\text{COO}^-$. Для сульфатной и аминосульфатной групп константы протонирования в данном случае не

определяются, так как указанные группы не способны присоединить ион водорода в исследуемом диапазоне рН. При составлении компонентной матрицы использовали литературное значение ионного произведения воды при 37°C ($pK_w = 13.61$).

Стоит отметить, что изначально в компонентную матрицу были введены все теоретически возможные комплексные формы: $[LnHep]$, $[LnHHep]^+$, $[Ln_2Hep]^{3+}$, $[Ln_2HHep]^{4+}$, $[LnHep_2]^{3-}$, $[LnHHep_2]^{2-}$, $[LnH_2Hep_2]^-$; однако моделирование показало, что в значимом количестве в интервале рН от 2.75 до 4.75 существует только форма $[LnHep]$ с соотношением ионов лантаноидов и анионов мономерного звена гепарина один к одному, поэтому все незначимые формы были убраны из компонентной матрицы.

В результате математического моделирования были определены равновесные концентрации частиц для каждой исследуемой системы $Ln^{3+} - H_2O - Hep^{3-}$. К примеру, на рисунке 4.16 представлена диаграмма долевого распределения частиц для системы $Ce^{3+} - H_2O - Hep^{3-}$ (диаграммы долевого распределения для других систем представлены в Приложении Б на рисунках 4.17 – 4.29). Диаграмма позволяет выявить те интервалы значений рН раствора, в которых преимущественно образуются комплексы состава $[CeHep]$.

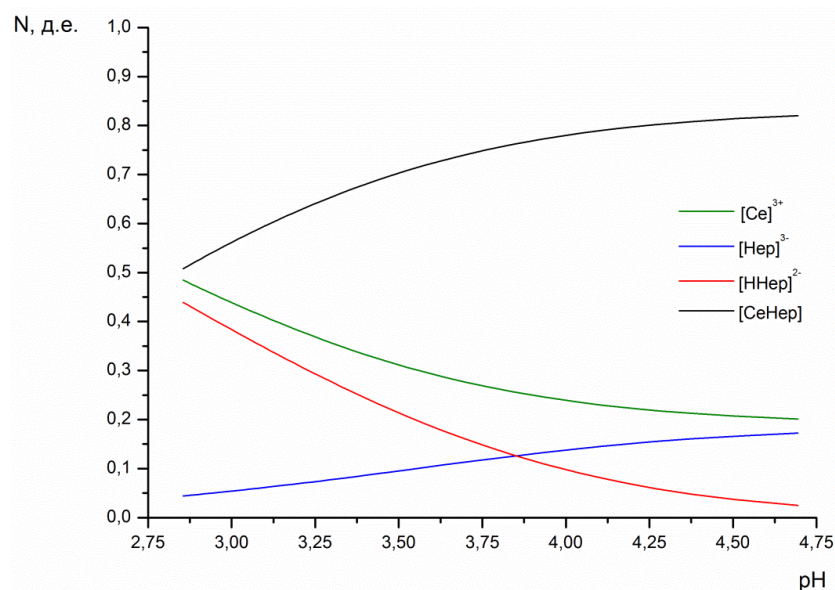


Рис. 4.16. Диаграмма долевого распределения содержания значимых комплексных форм для системы $CeCl_3 - Na_3Hep - H_2O$ в зависимости от рН

Для представленной и остальных изученных систем $\text{LnCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ диаграммы распределения, имеют схожий вид в связи с малым количеством различий в протекающих процессах. В результате анализа полученных диаграмм было обнаружено, что во всем исследуемом интервале рН образуются средние комплексы, которые невозможно получить со 100% выходом в исследуемом диапазоне рН. При величине рН = 4.75 можно определить максимальный выход (будет указан ниже) для всех комплексов гепарина с ионом лантаноида во всех экспериментальных системах. Кроме того были определены логарифмы констант образования всех найденных комплексных форм (таблица 4.2).

Таблица 4.2. Логарифмы констант образования комплексов $[\text{LnHep}]$ ($I=0.15 \text{ NaCl}$, $t = 37^\circ\text{C}$)

Форма	lgK	Форма	lgK
[LaHep]	4.26±0.02	[TbHep]	4.28±0.02
[CeHep]	4.27±0.01	[DyHep]	4.28±0.02
[PrHep]	4.27±0.03	[HoHep]	4.29±0.01
[NdHep]	4.28±0.02	[ErHep]	4.22±0.01
[SmHep]	4.28±0.02	[TmHep]	4.22±0.02
[EuHep]	4.28±0.02	[YbHep]	4.22±0.01
[GdHep]	4.28±0.04	[LuHep]	4.22±0.02

Стоит обратить внимание на ход изменения константы устойчивости от радиуса ионов РЗЭ, который указывает на постоянство или перестройку структуры исследуемых комплексов. Для более наглядного изображения описанной выше корреляции на рисунке 4.30 приведена графическая зависимость величин десятичных логарифмов констант образования средних комплексов высокомолекулярного гепарина и ионов РЗЭ от величины ионного радиуса центрального иона.

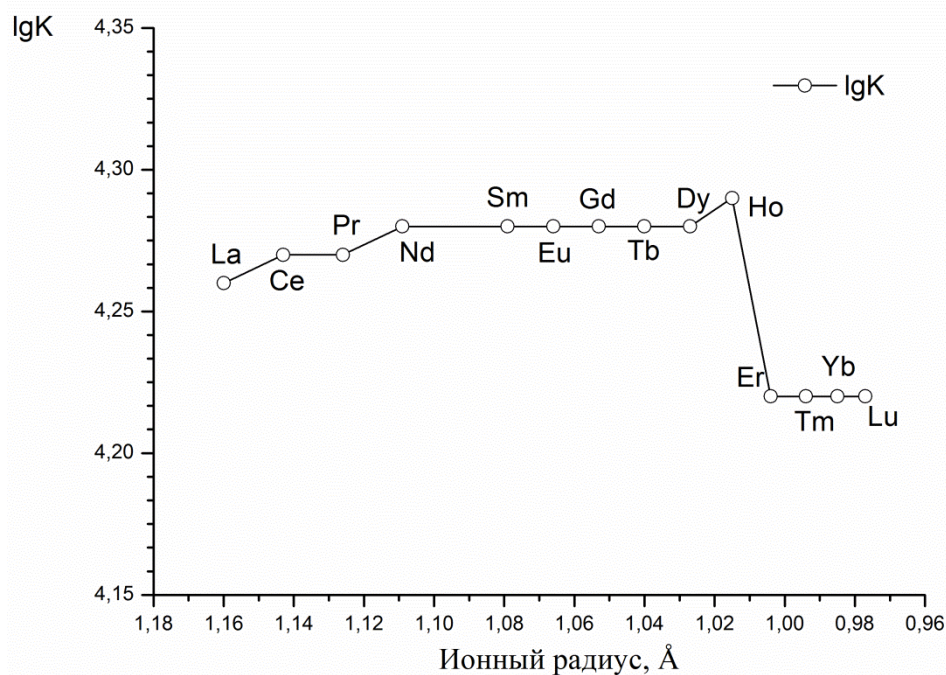


Рис. 4.30. Зависимость $\lg K$ комплексов гепарина с некоторыми ионами РЗЭ от величины ионного радиуса центрального иона

При рассмотрении диаграммы, приведенной на рисунке 4.30, наблюдается монотонный рост величин логарифмов констант образования комплексов от лантана до гольмия [75]. На себя обращает внимание тот факт, что на ионе Ho^{3+} монотонный ход зависимости искажается, а логарифмы констант образования комплексов $[\text{ErHep}]$, $[\text{TmHep}]$, $[\text{YbHep}]$, $[\text{LuHep}]$ имеют заметно более низкие значения, чем у комплексов гепарина оставшихся ионов РЗЭ. Стоит отметить, что после резкого уменьшения устойчивости у комплекса с эрбием наблюдается практически прямолинейный участок без возрастания или убывания констант устойчивости.

Зависимость устойчивости средних комплексов от величины ионного радиуса центрального иона имеет сложный Z-образный вид. Данное обстоятельство, вероятнее всего, указывает на изменение общей структуры ряда исследуемых комплексных соединений. Основной причиной перестройки внутримолекулярной структуры комплексов является одновременное воздействие двух факторов: уменьшение третьего потенциала ионизации, происходящее в результате межэлектронного отталкивания и спин-орбитального взаимодействия, в ряду лантаноидов и стерический фактор. В целом, полученные зависимости не

противоречат современным представлениям в области исследований комплексообразования редкоземельных элементов.

4.2. Синтез комплексных соединений и их элементный анализ

Твердые комплексы $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ были синтезированы путем смешения $1.26 \cdot 10^{-3}$ М растворов LnCl_3 и $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ по немного модернизированной методике [76].

Предварительно, по диаграммам распределения комплексных форм, установили оптимальное значение рН синтеза комплексов, равное 4.75. Такой рН позволяет получать комплексы с наименьшим содержанием мешающих компонентов, а также исключает протекания гидролиза. Необходимой кислотности добивались добавлением 0.05 N HCl к натриевой соли гепарина. Добавлением ацетона в объемном соотношении 1:2 к изначальному объему раствора получали комплексные соединения типа $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ в максимально возможных количествах [77]. В концентрированных растворах комплексные соединения медленно выпадали сами, однако их количество было относительно небольшое, что делало такой способ их получения нерациональным. Осадок аккуратно отделяли декантированием, после чего трехкратно промывали смесью вода-ацетон (1:2) с одновременным центрифугированием и с последующей сушкой на воздухе. Такой способ дает возможность получить исследуемые комплексы без значительного содержания примесей и уменьшает потери при промывании. Комплексные формы $[\text{NHep}^-]$, $[\text{Hep}^{3-}]$ в кислой среде не выпадают при обработке смесью вода-ацетон (1:2), а некоторое количество хлоридов лантаноидов не прореагировавших с гепарином и образовавшийся в результате реакции NaCl прекрасно растворимы в воде. Выход и визуальные характеристики полученных соединений представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Практический выход и визуальные характеристики выделенных соединений

Соединение	Выход, %	Визуальные характеристики
$[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	80.87	Порошок белого цвета
$[\text{Ce}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	80.71	Порошок светло-желтого цвета
$[\text{Pr}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	80.16	Порошок зеленого цвета
$[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	80.16	Порошок сиреневого цвета
$[\text{Sm}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	80.32	Порошок желтого цвета
$[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	82.46	Порошок белого цвета
$[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	80.95	Порошок белого цвета
$[\text{Tb}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	80.32	Порошок белого цвета
$[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	79.03	Порошок светло-желтого цвета
$[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	79.44	Порошок светло-бежевого цвета
$[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	79.84	Порошок розового цвета
$[\text{Tm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	79.47	Порошок белого цвета
$[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	79.83	Порошок светло-желтого цвета
$[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	79.44	Порошок белого цвета

Образцы необходимо было идентифицировать, так как в зависимости от способа получения можно выделить разные по составу и свойствам комплексные соединения. Для удаления внешнесферной и внутрисферной воды из комплексов перед определением элементного состава, полученные комплексы были высушены при 180°C в течении 30 минут (время и температура были выбраны на основе данных термического анализа). Исследуемые образцы хранились и переносились только в эксикаторе ввиду их сильной гигроскопичности.

Результаты идентификации полученных комплексов гепарина с некоторыми ионами РЗЭ, осуществленной методом сканирующей электронной микроскопии (за исключением не определяемых этим методом 16 легчайших атомов водорода) и теоретический расчет (16 атомов водорода также не учитывались) представлены в таблице 4.4.

После анализа результатов было выяснено, что в комплексных соединениях отсутствуют такие ионы, как Na^+ , Cl^- . Они были либо совсем не найдены в исследуемых образцах, либо находились в «следовых количествах», что свидетельствует о том, что были получены нейтральные комплексы, где заряд центрального иона компенсируется зарядом лиганда.

Таблица 4.4. Результаты элементного анализа (EPMA)

Соединение	Элементный анализ, атомная доля, % (теор./практ.)									
	C		N		O		S		Ln ³⁺	
	теор.	практ.	теор.	практ.	теор.	практ.	теор.	практ.	теор.	практ.
[LaHep] _n	37.50	36.12	3.13	7.07	50.00	47.33	6.25	6.02	3.13	3.02
[CeHep] _n		36.10		7.14		47.67		6.00		3.08
[PrHep] _n		36.26		7.42		47.22		6.05		3.05
[NdHep] _n		36.86		6.44		47.21		6.48		3.01
[SmHep] _n		35.74		7.13		48.01		6.07		3.03
[EuHep] _n		36.29		5.58		48.44		6.64		3.04
[GdHep] _n		36.52		7.23		46.14		7.14		2.98
[TbHep] _n		38.03		4.90		47.94		6.07		3.06
[DyHep] _n		36.72		5.79		47.56		6.86		3.07
[HoHep] _n		38.11		4.63		47.57		6.81		3.07
[ErHep] _n		35.64		6.56		47.54		7.29		3.04
[TmHep] _n		37.92		5.55		47.35		6.13		3.05
[YbHep] _n		37.59		5.96		47.03		6.37		3.04
[LuHep] _n		37.07		6.70		46.57		6.45		2.99

Приведенные результаты элементного анализа надежно определяют состав комплекса гепарина с ионами РЗЭ за исключением азота, которого этим методом обнаруживается два атома вместо фактического одного. Эта аномалия объясняется наличием остаточного количества азота в рабочей камере электронного микроскопа, необходимого для компенсации накапливающегося отрицательного заряда на непроводящих исследуемых образцах [77, 78]. Для количественного определения азота используемого для снятия заряда с образца были сняты спектры азотсодержащих соединений с известным составом: кофеин, трилон Б и нитроцеллюлоза – во всех случаях отклонение найденного количества азота от реального составляло ≈ 1 атом. В итоге, с учетом избытка азота, получили следующую брутто-формулу $C_{12}LnNO_{16}S_2$ для мономерного звена соединения $[LnHep]_n$. Таким образом, можно считать, что мономерное звено гепарина ведет себя, как соль трехосновной кислоты.

4.3. Синхронный термический анализ

По результатам синхронного термического анализа (ТГА и ДСК) твердых образцов получена важная информация о свойствах и структуре координационной сферы исследуемых комплексов, в частности были определены количество и тип молекул воды.

Анализ большого массива данных термического анализа показал, что термодеструкция образцов состоит из множества промежуточных стадий, большинство из которых идут синхронно, либо с небольшой разницей в температуре. Однако выделяются три основных этапа: удаление внутрисферной воды; термодеструкция комплексного соединения и разрушение мономерного звена гепарина; термическая деструкция неорганического продукта $Ln_2(SO_4)_3$ и догорание угля.

В качестве наиболее наглядного визуального примера была взята дериватограмма для $[Nd(H_2O)_3Hep]_n$, показанная на рисунке 4.31 (дериватограммы для других комплексов представлены в Приложении В на рисунках 4.32-4.44).

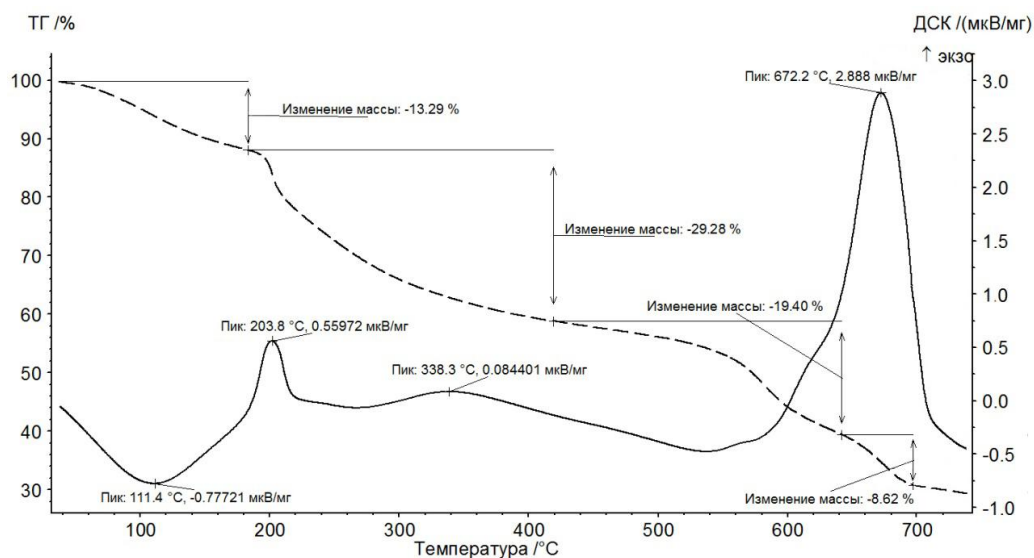


Рис. 4.31. Кривые термического анализа $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

Установлено, что процесс дегидратации всех комплексов лантаноидов с гепарином начинается с 40°C и продолжается вплоть до 190°C . При этом на кривой ДСК наблюдается минимум эндотермического пика, который характеризуется температурой, знаменующей конец процесса отщепления внешнесферной воды и начало удаления более прочно связанной в комплекс с лантаноидом внутрисферной воды. Указанный выше вывод был сделан на основании данных метода деконволюции. Основным назначением деконволюции является восстановление истинной формы сигнала, несущего информацию об исследуемом процессе после его искажения при регистрации какой-либо линейной системой, посредством аппроксимации функции, описывающий сигнал, кубическими сплайнами.

Количественно процесс дегидратации удобнее всего оценить на примере комплекса неодима с гепарином (для остальных исследуемых комплексов количество молекул воды рассчитывается по аналогии, а результаты представлены в таблице 4.5). При общей массе навески комплекса $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ в 21.81 мг, масса удаленной из него воды (изменение массы на кривой ТГА 13.29%) составляет 1.39 мг (температура от 40 до 111.4°C) ($1.39/18 = 0.077$ мМ) внешнесферной и 1.51 мг (температура от 111.4 до 180°C) ($1.51/18 = 0.083$ мМ) внутрисферной.

Таблица 4.5. Термические и массовые параметры, характеризующие этап дегидратации исследуемых комплексов

Форма	M^I , г/моль	Масса образца до анализа, мг	Масса сухого образца, мг	Масса крист. воды, мг	Крист. вода, молекулы	Пик №1, °C	ΔH , кДж/моль
[LaHep] _n	632.91	22.14	19.20	1.44	3	111.4	-10.63
[CeHep] _n	634.12	21.98	19.16	1.46		111.5	-10.72
[PrHep] _n	634.91	22.20	19.02	1.54		111.0	-10.62
[NdHep] _n	638.24	21.81	18.91	1.51		111.4	-10.55
[SmHep] _n	644.36	25.06	21.57	1.82		111.1	-10.53
[EuHep] _n	645.96	24.34	20.47	1.75		106.9	-10.71
[GdHep] _n	651.25	24.52	20.41	1.80		106.7	-11.68
[TbHep] _n	652.93	25.34	21.19	1.96		106.0	-11.73
[DyHep] _n	656.50	24.48	20.09	1.90		106.5	-11.58
[HoHep] _n	658.93	22.32	18.63	1.75		106.6	-11.74
[ErHep] _n	661.26	24.34	19.98	1.89	4	105.6	-11.99
[TmHep] _n	662.93	24.22	19.58	1.95		105.8	-11.94
[YbHep] _n	667.05	24.54	20.30	1.95		106.0	-12.22
[LuHep] _n	668.97	23.42	18.91	1.97		106.6	-12.28

Масса безводного комплекса $C_{12}H_{16}NdNO_{16}S_2$ (638.242 г/моль) составляет 21.81 мг – 2.9 мг = 18.91 мг (18.91/638 = 0.03 мМ). Значит мольное соотношение между внешнесферной и внутрисферной водой составляет 2.5:3 (0.077/0.03 : 0.083/0.03) [77]. Тогда брутто-формула внутренней сферы комплекса будет $[Nd(H_2O)_3Nep]_n$.

После определения количественного содержания кристаллизационной воды в исследуемых образцах выяснено, что все комплексные соединения можно разделить на две группы: комплексы содержащие ионы от лантана до гольмия имеют 3 молекулы внутрисферной воды, а комплексы содержащие ионы от эрбия до лютеция 4. Причинами данного события является уменьшение ионного радиуса с одновременным увеличением заряда ядра лантаноида, что приводит к перестройке изначальной структуры некоторых комплексов.

Еще одним важным источником информации является кривая ДСК. Теплота парообразования и температура эндотермического пика ступенчато уменьшаются с увеличением порядкового номера лантаноида (рисунок 4.45), входящего в состав комплекса, что свидетельствует об ослаблении связи между ионом РЗЭ и водой.

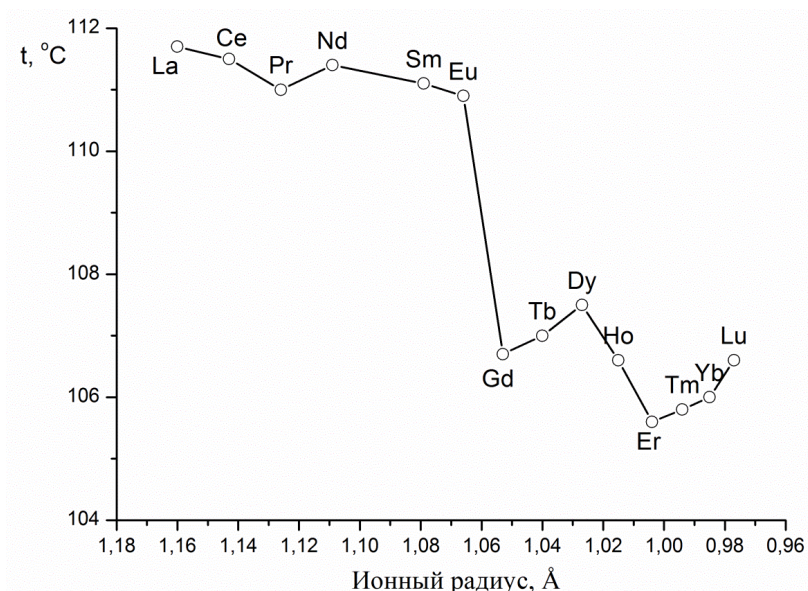


Рис. 4.45. Зависимость температур эндотермического пика образцов от величины

Второй этап термодеструкции образцов происходит в диапазоне температур от 190°C и вплоть до 420°C, сопровождающийся для всех исследуемых

комплексов значительной убылью массы (таблица 4.6) и двумя экзотермическими пиками на кривой ДСК при 201-203°C и 338-349°C.

Таблица 4.6. Наиболее важные параметры, характеризующие окислительную термическую деструкцию исследуемых комплексов

Образец	Убыль массы, мг/ %	Пик №2, °C	ΔH , кДж/моль	Пик №3, °C
[LaHep] _n	6.93/31.42	202.8	27.40	343.7
[CeHep] _n	6.89/31.36	202.9	27.42	345.5
[PrHep] _n	6.47/29.16	203.4	27.29	342.3
[NdHep] _n	6.38/29.28	203.8	27.46	338.3
[SmHep] _n	7.29/29.07	204.2	26.89	345.5
[EuHep] _n	8.42/34.59	204.8	25.41	332.3
[GdHep] _n	7.23/29.50	204.6	25.04	341.5
[TbHep] _n	7.15/28.23	204.7	26.29	341.6
[DyHep] _n	6.91/28.23	204.7	26.76	342.3
[HoHep] _n	6.44/28.85	205.0	26.64	344.4
[ErHep] _n	7.07/29.04	201.3	22.22	345.6
[TmHep] _n	6.40/26.45	201.1	22.46	349.1
[YbHep] _n	7.14/29.10	200.9	21.14	345.0
[LuHep] _n	6.71/28.64	201.1	21.60	347.3

На данном этапе можно оценить термическую устойчивость как безводных образцов в целом, так и углеродного скелета анализируемых соединений, а фиксация изменений, происходящих в результате разрушения комплексов, важны для оценки его структуры и свойств.

Термическая устойчивость образцов оценивалась на основе величин температур, характеризующих локальный максимум первого экзотермического пика. На основе полученных данных установлено, что комплексы типа: [Ln²(H₂O)₃Hep]_n (Ln: Er³⁺, Tm³⁺, Yb³⁺, Lu³⁺) имеют меньшую термическую устойчивость, чем комплексы типа: [Ln¹(H₂O)₄Hep]_n (Ln: La³⁺, Ce³⁺, Pr³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, Dy³⁺, Ho³⁺) (рисунок 4.46).

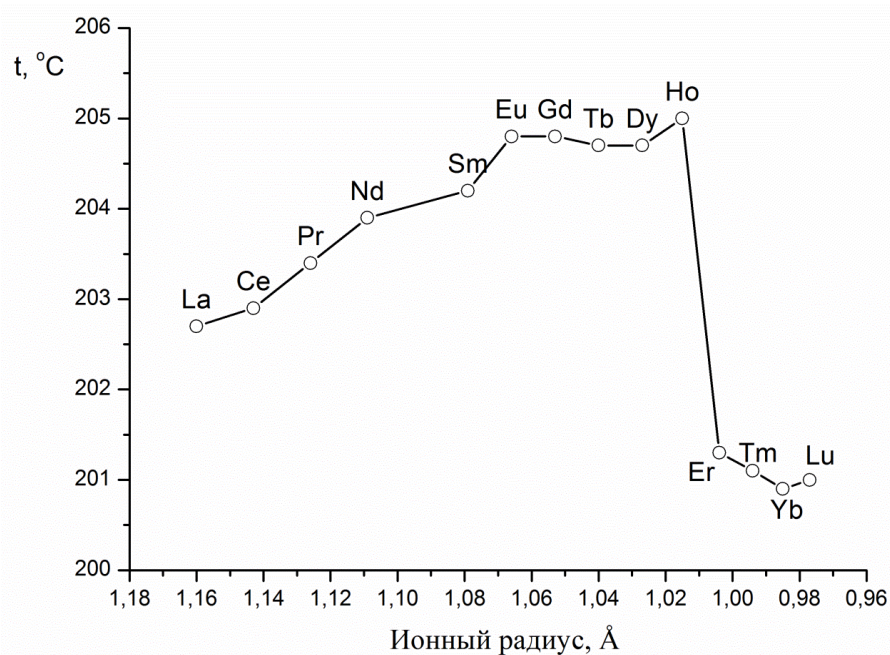


Рис. 4.46. Зависимость температуры максимальной скорости термодеструкции образцов от величины обратного ионного радиуса РЗЭ

Термическая устойчивость образцов коррелирует с величинами десятичных логарифмов констант устойчивости этих комплексов в растворах. Кроме того, присутствует относительно резкий перепад в значениях температур, характеризующих локальные максимумы экзотермических пиков между такими комплексными соединениями как $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ и $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$, который указывает на изменение внутримолекулярной структуры второго комплекса относительно первого.

Величины ΔH , характеризующие экзотермические процессы, происходящие на втором этапе термического разложения исследуемых образцов, в целом повторяют зависимости, отображенные на рисунках 4.30 и 4.46. По окончании второго этапа термической деструкции при температуре 250°C из органической части молекулы образуются одни и те же продукты для каждого исследуемого образца, тогда логично предположить, что в каждом случае выделяется одно и то же количество энергии. Однако, разрыв связей между комплексообразователем и лигандом в образцах будет требовать поглощение различных количеств энергии, чем устойчивее изначальное комплексное соединение, тем больше. В результате величина ΔH , которая представляет собой сумму ΔH большого числа различных

экзотермических и эндотермических процессов, будет определяться величиной энергии потраченной на разрушение связей в комплексном соединении.

Для понимания процессов, происходящих при деструкции на втором и третьем этапах термического разложения исследуемых соединений, было проведено ИК-спектроскопическое исследование образцов, предварительно нагретых до 250 и до 380°C.

ИК-спектры всех исследуемых образцов, выдержанных при температурах 250 и 380°C, имеют практически полную сходимость, что указывает на единообразие протекающих процессов и образующихся промежуточных соединений. Пример такого спектра для $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ представлен на рисунке 4.47.

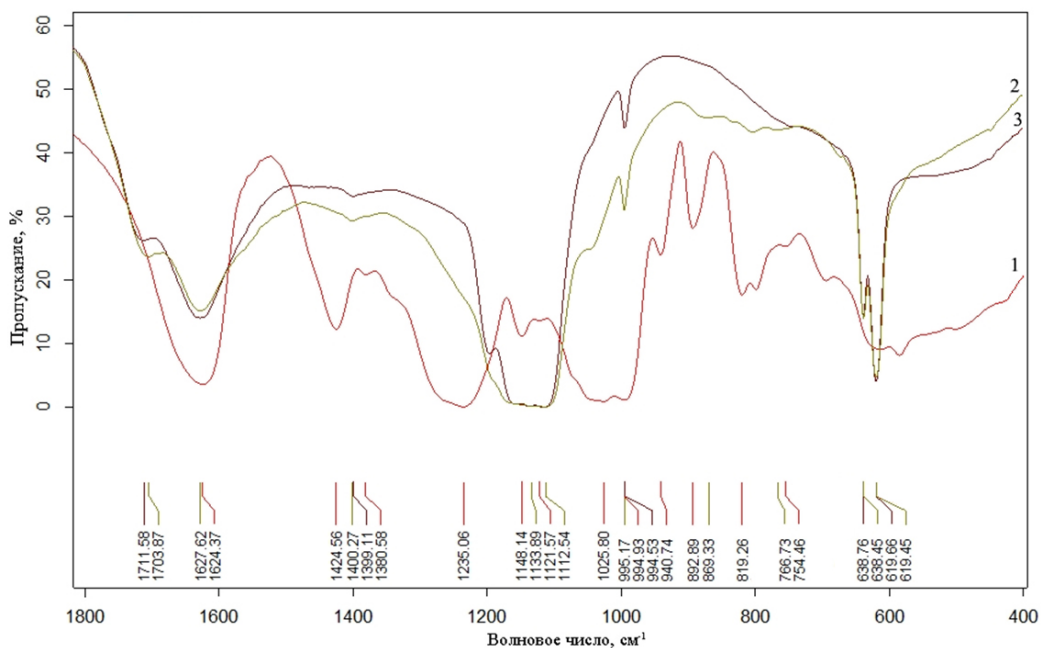


Рис. 4.47. ИК-спектр пропускания $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$: 1 – без нагревания; 2 – предварительно нагретого до 250°C; 3 – предварительно нагретого до 380°C

В результате установлено, что основные деструктивные процессы с органической частью молекулы происходят при 250°C, а при 380°C происходит превращения в неорганических соединениях. Такой вывод был сделан на основании того факта, что спектры образцов нагретых до 250°C и до 380°C практически полностью совпадают в областях характеристичных полос, относящихся к органической части анализируемых образцов. На спектре было

обнаружено исчезновения и сдвиги полос, а также появление новых (таблица 4.7).
Таблица 4.7. Положение характеристических полос поглощения (см^{-1}) $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ и исследуемых комплексов при предварительном нагревании образцов до температуры 250°C [33, 79-84]

Виды колебательных движений	Образец	
	$[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ до нагрева	$[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ и $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]$ при 250°C
$\nu_{\text{as}} (\text{C}=\text{O})$	—	1704
$\nu_{\text{s}} (\text{C}=\text{O})$	1424	—
$\nu_{\text{as}} (\text{S}=\text{O})$	1235	—
$\nu (\text{SO}_4^{2-})$	—	1134, 1113
$\nu_{\text{s}} (\text{S}=\text{O})$	1026	—
ν в пиранозном кольце	995	—
$\nu_{\text{as}} (\text{C}-\text{O}-\text{C})$ и $(\text{C}-\text{O}-\text{S})$	891	888
ν (с-о-с б-о-сульфогруппы)	819	—
ν (s=o и c-s)	613, 585	—
$\delta (\text{SO}_4^{2-})$	—	639, 620

Для всех исследуемых комплексов и натриевой соли гепарина, нагретых до 250°C , были получены идентичные ИК-спектры. Схожесть спектров обусловлена тем, что при температуре 250°C и у натриевой соли гепарина и у комплексных соединений остается один и тот же органический остов, а натрий и лантаноиды переходят в сульфаты, характеризующиеся идентичными полосами в исследуемой области.

Отнесение характеристических полос поглощения проводили с использованием литературных данных, а также с помощью сравнения хорошо изученных полос поглощения натриевой соли гепарина с исследуемыми комплексными соединениями.

В результате анализа спектров было обнаружено: разрушение гликозидной связи и углеродного скелета гепарина (исчезновение полос 995, 941, 893 см^{-1}); отщепление карбоксилатной группы (исчезновение полосы 1424 см^{-1}); отщепление сульфатной и аминосульфатной групп (исчезновение полосы 1235,

1026, 893, 819, 694, 613 и 585 см^{-1}) [33, 79-81]; образование сульфосодержащих соединений (появление полос 1134, 1113, 639, 620 см^{-1}) [82, 83]; образование предельных карбоксилсодержащих соединений (появление полосы 1704 см^{-1}). Суммарно снижение веса образцов в этот момент составляет около 30%. В результате термического разложения высокомолекулярного гепарина и исследуемых комплексов образуются газы, смолы, жидкие и твердые соединения, подобные продуктам горения целлюлозы [84].

Далее при температуре 400 — 450°C происходит удаление летучих фракций, с одновременным образованием неорганических солей РЗЭ, например $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$. Небольшая часть продуктов горения трансформируется в карбонизированный остаток, который не сгорает даже при температуре 600°C [85]. После термогравиметрического исследования подобный остаток (огарок) серого цвета был обнаружен на всех без исключения тиглях с образцами.

При температурах более 600°C претерпевает трансформацию неорганическое соединение $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$, которое образовалось при деструкции комплексов еще при $250\text{-}300^\circ\text{C}$. В данных условиях сульфаты лантаноидов превращаются в соединения типа $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ [86]. Об этой высокотемпературной трансформации сульфата РЗЭ на кривой ТГ свидетельствует убыль массы от 550 до 700°C в сопровождении экзотермического пика на кривой ДСК в диапазоне от 500 до 600°C .

В конечном итоге после полного цикла термогравиметрирования комплексов ионов РЗЭ с гепарином осталось некоторое количество несгоревшего опытного образца в виде огарка и $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$. На основе полученных данных можно рассчитать массовую долю металла в образце и количество ионов металла, которое приходится на одно мономерное звено гепарина (таблица 4.8).

Таблица 4.8. Основные весовые характеристики исследуемых образцов

Комплекс	М (оксисульфата), г/моль	Масса огарка, мг	Остаточная масса, мг	$L_{n_{\text{практ.}}}$ %	$L_{n_{\text{теор.}}}$ %
[LaHep] _n	405.81	0.79	6.38	22.63	21.95
[CeHep] _n	408.23	0.84	6.93	24.83	22.10
[PrHep] _n	409.82	0.61	6.30	22.77	22.19
[NdHep] _n	416.48	0.50	6.35	23.15	22.60
[SmHep] _n	428.72	0.73	7.15	23.25	23.33
[EuHep] _n	431.93	0.85	7.29	25.86	23.53
[GdHep] _n	442.50	0.65	7.08	24.66	24.15
[TbHep] _n	445.85	0.88	7.56	25.43	24.34
[DyHep] _n	453.00	0.30	6.81	24.47	24.75
[HoHep] _n	457.86	0.27	6.81	26.37	25.03
[ErHep] _n	462.52	0.25	6.75	24.44	25.29
[TmHep] _n	465.87	0.19	6.45	23.89	25.48
[YbHep] _n	474.11	0.47	6.92	24.89	25.94
[LuHep] _n	477.93	0.28	6.31	24.43	26.15

Таким образом, на основе полученных данных ($L_{n_{\text{практ.}}}$, $L_{n_{\text{теор.}}}$) и проведенным расчетам можно сделать вывод, что на каждый исследуемый образец выходит около 0.03мМ металла лантаноида, что соответствует 1 атому металла в комплексном соединении.

4.4. ИК-спектроскопическое исследование

ИК-спектры комплексных соединений, являются важным источником информации об их строении. Такое исследование позволило выяснить способ координации гепарина, тип координации карбоксилатной группы и степень ковалентности образующихся связей между металлом и кислородосодержащими группами гепарина.

Интерпретацию характеристических полос поглощения образцов в ИК-спектре проводили с упором на надежные спектральные данные натриевой соли гепарина, для которой изначально постулируется ионный тип связи металл – анион. Исходя из того факта, что структура гепарина имеет множество вариаций в

зависимости от способа и места получения, был снят спектр натриевой соли гепарина, непосредственно используемой в работе.

Стоит отметить, что снятие спектров у таких гигроскопичных соединений, как натриевая соль гепарина и исследуемые комплексные соединения, вызывает ряд сложностей. Для надежного определения способа координации между лантаноидами и гепарином было принято решение, опираясь на термограммы образцов, устранить влияние воды и образуемых ей водородных связей. Для этого перед анализом смесь исследуемых образцов с КВг была высушена при температуре 180°C в течении 30 минут, предварительно по наличию основные характеристических полос было проверено отсутствие термодеструкции органического скелета и основных функциональных групп. Так как таблетки, сделанные из таких соединений, практически мгновенно мутнеют на воздухе, то высушенную смесь быстро переносили в ручную установку для прессования таблеток, после чего прессовали и, не вынимая из пресса, транспортировали к ИК-спектрометру. Если пренебречь описанными выше правилами, таблетки в течение двух минут мутнели, вследствие чего разрешение спектров падало, и в них наблюдались заметные изменения. Таким образом, были получены спектры для всех исследуемых образцов и натриевой соли гепарина. Для понимания, спектры гепарина и комплекса $[\text{NdHep}]_n$ представлены на рисунке 4.48.

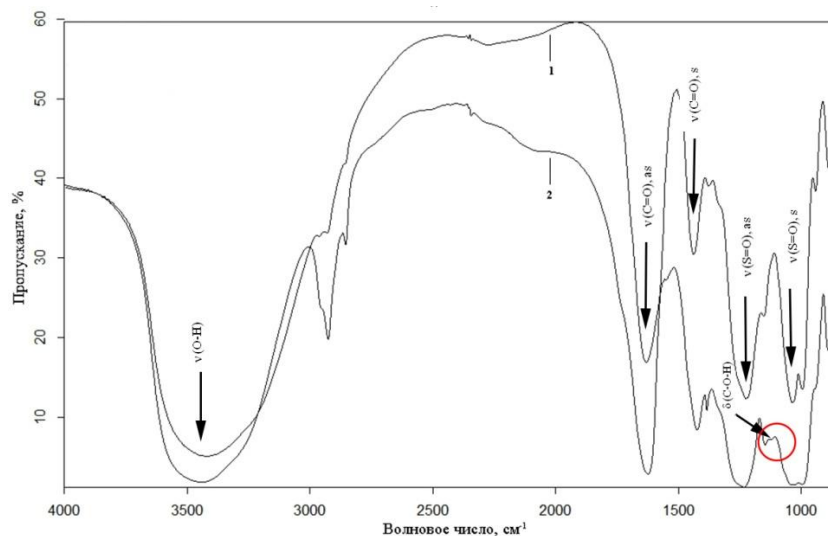


Рис. 4.48. ИК-спектр пропускания: 1 – $[\text{NdHep}]_n$, 2 – $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$

ИК-спектры поглощения для других комплексов и натриевой соли гепарина представлены в Приложении Г на рисунках 4.49-4.62.

На полученных спектрах характеристические полосы различаются по частоте, но все же сами спектры подобны друг другу. Таким образом, будет корректным обсуждение способа координации иона лантаноида с гепарином по одному конкретному образцу ($[\text{NdHep}]_n$) за некоторым исключением, о чем пойдет речь далее.

Для удобства восприятия наиболее важные характеристические полосы поглощения для натриевой соли гепарина и для исследуемых комплексов представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9. Положение характеристических полос поглощения (см^{-1}) $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ и исследуемых комплексов

Образец	$\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$	$\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{S}=\text{O})$	$\delta(\text{C}-\text{O}-\text{H})$	$\nu_{\text{s}}(\text{S}=\text{O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{O}-\text{C}$ и $\text{C}-\text{O}-\text{S})$
$[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$	1624	1424	1235	1128	1028	891
$[\text{LaHep}]_n$	1630	1440	1226	—	1035	888
$[\text{CeHep}]_n$	1631	1439	1226	—	1034	888
$[\text{PrHep}]_n$	1631	1438	1227	—	1035	888
$[\text{NdHep}]_n$	1631	1438	1227	—	1036	888
$[\text{SmHep}]_n$	1630	1439	1227	—	1034	888
$[\text{EuHep}]_n$	1631	1439	1228	—	1033	888
$[\text{GdHep}]_n$	1631	1440	1229	—	1032	889
$[\text{TbHep}]_n$	1630	1438	1229	—	1032	888
$[\text{DyHep}]_n$	1631	1439	1230	—	1033	888
$[\text{HoHep}]_n$	1631	1439	1230	—	1033	884
$[\text{ErHep}]_n$	1630	1440	1229	плечо	1033	886
$[\text{TmHep}]_n$	1631	1439	1230	плечо	1034	885
$[\text{YbHep}]_n$	1639	1440	1230	плечо	1034	884
$[\text{LuHep}]_n$	1640	1440	1233	плечо	1035	883

На рисунке 4.48 присутствует широкая полоса в области $3500\text{-}3300\text{ см}^{-1}$, которая соответствует валентным колебаниям связей в функциональной группе О-Н, как на кривой 2 при 3443 см^{-1} , так и на кривой 1 при 3418 см^{-1} (рисунок 4.48).

На спектре натриевой соли гепарина обнаружена полоса при 1128 см^{-1} , принадлежащая «изгибным» деформационным колебаниям группы С-О-Н [79,

80]. На спектре комплекса гепарина с неодимом в диапазоне 1140 – 1100 см^{-1} характеристической полосы группы С-О-Н не наблюдается, вероятно, в результате ее смещения, вызванного координацией кислорода гидроксильной группы с неодимом.

Установлено, что полоса 1624 см^{-1} у натриевой соли гепарина может принадлежать деформационным колебаниям кристаллогидратной воды [81] и асимметричным валентным колебаниям связи С=О в карбоксилатной группе. Учитывая тот факт, что из исследуемых комплексов была удалена вся вода, то полоса при 1624 см^{-1} относится исключительно к асимметричным валентным колебаниям связи С=О в карбоксилатной группе, а полоса при 1424 см^{-1} характеризует асимметричные валентные колебания связи С=О [80]. Соответствующие полосы есть и у $[\text{NdHep}]_n$ при 1631 и 1438 см^{-1} .

Известно [87], что по разности частот асимметричных и симметричных колебаний карбоксильной группы $\Delta\nu(-\text{COO}^-) = \nu_{\text{as}}(-\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(-\text{COO}^-)$ можно выяснить бидентатно или монодентатно она координируется с металлом. Если значение $\Delta\nu(-\text{COO}^-)$ больше 220 см^{-1} (без учета влияния водородных связей), то группа с большей вероятностью координируется монодентатно, а если меньше, то бидентатно. Обращает на себя внимание тот факт, что только у комплексов $[\text{YbHep}]_n$ и $[\text{LuHep}]_n$ заметно возрастает $\Delta\nu(-\text{COO}^-)$ (на 10 см^{-1}), относительно других комплексных форм. С учетом влияния водородных связей можно предположить, что в комплексах гепарина с иттербием и лютецием карбоксильная группа монодентатна по отношению к металлу, а в остальных бидентатна.

Полосы при частотах 1235 и 1028 см^{-1} на спектрах натриевой соли гепарина соответствуют асимметричным и симметричным колебаниям связи S=O внутри сульфатной группы [33]. Для комплекса гепарина с неодимом частоты валентных асимметричных и симметричных колебаний составляют 1227 и 1036 см^{-1} соответственно.

Полоса в области 1150 см^{-1} присутствует на всех спектрах комплексов и натриевой соли гепарина и относится к скелетным колебаниям -C-N-S- в амино-

сульфонатной группе и подтверждает ее наличие в структуре мономерного звена гепарина. Полоса валентных колебаний аминосульфонатной группы в комплексах $[\text{LnHep}]_n$ должна находиться в области $1230\text{-}1235\text{ см}^{-1}$ [79] и быть отчетливо видна (так как из-за комплексообразования полоса $\nu_{\text{as}}(\text{S}=\text{O})$ сдвинулась и больше не перекрывает полосу аминосульфонатной группы, как в натриевой соли гепарина), однако такая полоса или хотя бы плечо отсутствуют на спектре, что свидетельствует о ее сдвиге в результате координации этой группы с ионом РЗЭ.

В диапазоне частот ниже 1000 см^{-1} можно выделить валентные асимметричные колебания С-О-С при 893 (в моносахаридном кольце) и 942 см^{-1} (гликозидные связи) для $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ [79, 80], 888 и 942 см^{-1} для $[\text{NdHep}]_n$ соответственно. В этой области также находятся полосы валентных колебаний сульфатной группы, связанной с остатком уроновой кислоты.

Для образцов $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$, $[\text{CeHep}]_n$, $[\text{EuHep}]_n$ были обнаружены полосы 790 , 796 , 795 см^{-1} соответственно, которые были изначально ошибочно интерпретированы, как полосы 2-О-сульфата идуронатного остатка. На самом деле эти полосы относятся к изгибным колебаниям идуронатного остатка [81].

На основе результатов ИК-спектроскопии можно сделать следующий вывод: гепарин координируется с ионами La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} через кислород карбоксилатной, гидроксильной, сульфатной и аминосульфонатной групп, а с ионами Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} только через карбоксильную, сульфатную и аминосульфонатную группы. К тому же на спектрах наблюдается довольно заметное смещение полос поглощения функциональных групп гепарина, что может свидетельствовать об образовании координационных связей частично ковалентного характера между анионом гепарина и ионами лантаноидов.

4.5. Квантовохимическое моделирование структуры комплексов

4.5.1. Подбор оптимального метода расчета геометрической структуры комплексных соединений $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Her}]_n$

Математическое моделирование с использованием последних достижений квантовой химии позволяет рассчитать структуру комплексных соединений и таким образом лучше понять экспериментальные данные.

В контексте данной работы, вызывают большой интерес установление способов координации ионов лантаноидов, которые могут проявлять в комплексных соединениях высокие координационные числа от 6 до 12. При этом серьезной проблемой является правильный выбор метода расчета. Для решения этой проблемы в данной работе был проведен расчет структуры комплекса неодима с этилендиаминтетрауксусной кислотой ($[\text{NdEDTA}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (рисунок 4.63), строение которого хорошо известно из экспериментальных данных [88].

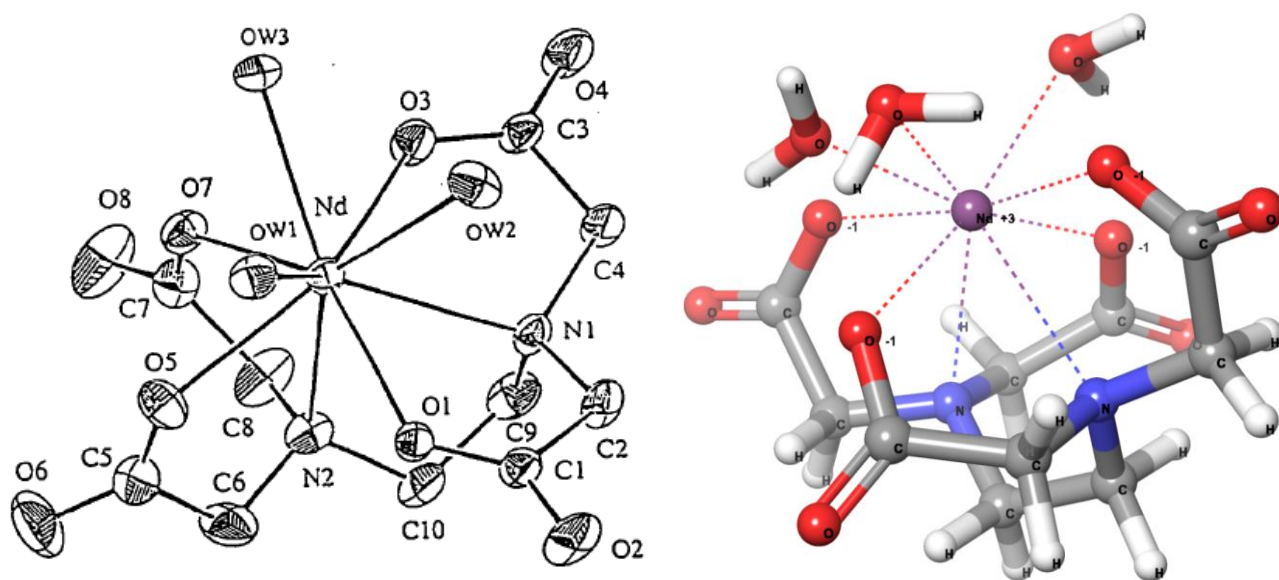


Рис. 4.63. Строение комплекса Nd^{3+} с EDTA, содержащего 3 молекулы внутрисферной воды: слева — рентгеноструктурный анализ (РСА) [88]; справа — квантовохимическое моделирование (набор базисных функций CSDZ*+, функционал M06-HF)

В данном комплексе неодим проявляет максимальное координационное число 9, координируя четыре лиганда: 3 молекулы воды и ион EDTA⁻ через два атома азота и четыре атома кислорода карбоксилатных групп.

Наиболее подходящими и доступными методами для решения поставленной задачи являются метод Хартри-Фока (и его модификации) и методы теории функционала плотности [89, 90]. Исходя из выше описанного, был проведен сравнительный расчет молекулы [NdEDTA] · 3H₂O методом HF и методом DFT с использованием различных гибридных функционалов с различной степенью привлечения к расчетам метода HF. Во всех случаях был использован набор базисных функций CSDZ*+, обеспечивающий учет поляризационной и диффузионной функций для всех атомов, кроме водорода.

Самым первым этапом квантовохимического моделирования было создание модели комплекса ЭДТА с неодимом и тремя молекулами воды, параметры структуры которой основывались на надежных литературных данных. Для ускорения и упрощения расчета геометрической структуры молекулы была проведена ее предоптимизация с использованием силового поля OPLS_2005, что позволило выставить приблизительные геометрические параметры молекулы, отвечающие наименьшей энергии.

Расчет надежных геометрических параметров предоптимизированной модели был проведен с использованием следующих функционалов: B3PW91-D3, B3LYP-D3, PBE0-D3, M06-HF, M08-HX и HF (с набором базисных функций CSDZ*+). В результате оптимизаций молекулы [NdEDTA] · 3H₂O были получены ее геометрические характеристики, главным образом длины связей (таблица 4.10) и углы (таблица 4.11), характеризующие координацию иона неодима с кислородными центрами ЭДТА.

Таблица 4.10. Длины связей между кислородными центрами аниона ЭДТА с ионом неодима и их стандартное отклонение на основании смещённой оценки дисперсии

Длины связей и стандартное отклонение, Å	Метод						
	РСА [88]	M06-HF	M08-HX	HF	B3PW91-D3	B3LYP-D3	PBE0-D3
Nd-O(1)	2.43	2.33	2.38	2.37	2.36	2.39	2.37
Nd-O(3)	2.48	2.34	2.47	2.47	2.44	2.44	2.47
Nd-O(5)	2.43	2.36	2.40	2.41	2.33	2.33	2.32
Nd-O(7)	2.46	2.36	2.38	2.38	2.37	2.38	2.38
Nd-N(1)	2.71	2.76	2.72	2.82	2.68	2.71	2.71
Nd-N(2)	2.68	2.73	2.70	2.80	2.64	2.68	2.67
S	–	0.04	0.09	0.08	0.07	0.06	0.06

Таблица 4.11. Основные угловые параметры, характеризующие координацию кислородных центров аниона ЭДТА с ионом неодима и их стандартное отклонение на основании смещённой оценки дисперсии

Углы и стандартное отклонение, °	Метод						
	РСА [88]	M06-HF	M08-HX	HF	B3PW91-D3	B3LYP-D3	PBE0-D3
O(1)-Nd-O(5)	78.1	87.7	87.2	89.9	90.3	90.3	89.8
O(1)-Nd-O(7)	138.9	135.4	132.3	134.8	137.2	138.7	139.7
N(1)-Nd- N(2)	67.4	64.9	66.2	65.2	68.1	67.7	67.2
N(1)-Nd- O(1)	64.6	66.3	65.9	64.2	66.9	66.5	67.2
N(1)-Nd- O(3)	62.3	64.0	62.5	61.6	63.9	64.1	65.7
N(1)-Nd- O(5)	125.4	126.3	127.5	124.8	131.5	130.3	129.4
N(2)-Nd- O(1)	77.3	76.9	74.9	78.6	80.4	80.9	82.4
N(2)-Nd- O(5)	66.5	63.5	63.4	65.2	66.1	65.6	65.4
N(2)-Nd- O(7)	65.6	65.8	65.9	64.3	67.1	67.3	66.4
S	–	3.8	4.1	4.3	4.8	4.7	4.7

Стоит отметить, что корректно провести моделирование для наибольшей выборки стартовых конфигураций исследуемых молекулярных композиций, позволили M08-NX, M06-HF и HF. При использовании V3PW91-D3, V3LYP-D3, PBE0-D3 приходилось тщательно подбирать пространственное положение для молекулы (OW2) относительно иона неодима и других молекул воды, для того чтобы не происходила потеря этой молекулы из внутренней сферы комплекса в результате расчета (рис. 4.63).

Результаты оценивались по модулю наименьшего отклонения от величин, полученных с помощью рентгеноструктурного анализа. Наилучшими функционалами для расчета длин связей стали: M06-HF, M08-NX и PBE0-D3. По общей ошибке лучшим стал M06-HF (таблица 4.10). При расчете углов лучше показали себя: M06-HF, M08-NX и HF. По общей ошибке лучшим функционалом для расчета углов стал M06-HF (таблица 4.11). В итоге, по совокупности данных лучшим функционалом для моделирования неодима с ЭДТА, а, следовательно, и типовых комплексных соединений, является M06-HF.

4.5.2. Геометрическая оптимизация исследуемых комплексных соединений

Перед квантовохимическим моделированием на основе данных, полученных методами потенциометрии, ИК-спектроскопии, синхронного термического и элементного анализа, была построена структурная модель комплексного соединения $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ ($x=3$, если Ln^1 : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} ; ($x=4$, если Ln^2 : Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}). Для каждой исследуемой структуры была проведена предоптимизация с использованием силового поля OPLS_2005.

Геометрическая оптимизация исследуемых образцов (с учетом нахождения их в вакууме), представляющих из себя ион редкоземельного металла, координирующий мономерное звено гепарина и молекулы кристаллизационной воды, была проведена с помощью функционала M06-HF с набором базисных функций CSDZ*+.

В результате квантовохимического моделирования было получено два типовых набора структур исследуемых образцов. Все структуры первого типового набора включают следующие комплексные соединения $[Ln^1(H_2O)_3Hep]_n$, в которых ион лантаноида координируется с тремя молекулами воды и с гидроксильной, карбоксилатной, сульфатной и аминосульфатной группами мономерного звена гепарина. Типовая объемная модель комплексного соединения первого типа представлена на рисунке 4.64.

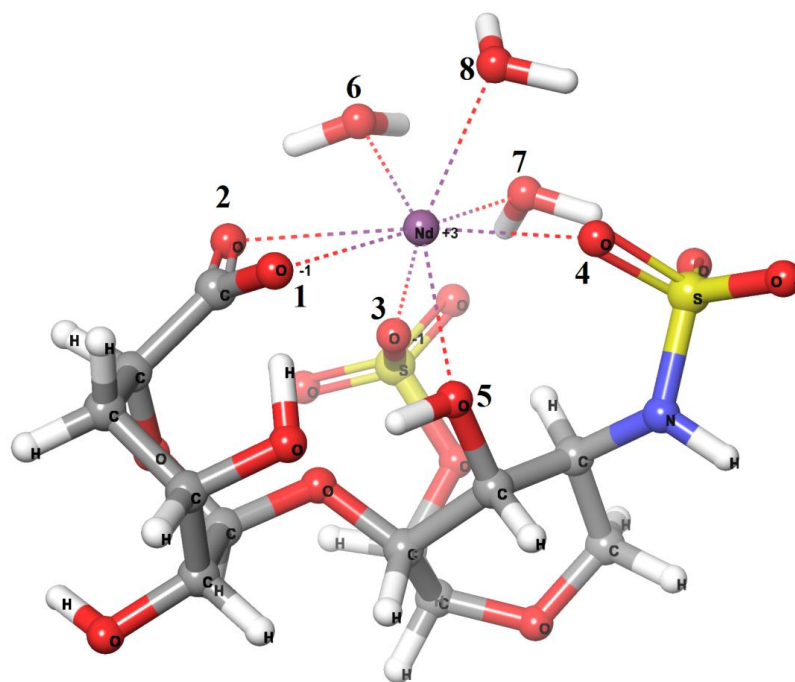


Рис. 4.64. Молекулярное строение комплекса первого типа (M06-HF, CSDZ*+). Атомы химических элементов, входящие в структуру комплекса, имеют следующее цветовое обозначение: черный – углерод, белый – водород, красный – кислород, желтый – сера, синий – азот, розовый – Nd^{3+}

Модели (M06-HF, CSDZ*+) для других комплексных соединений первого типа представлены в Приложении Д на рисунках 4.65-4.73. Для каждого комплекса этого типа определено, что карбоксилатная группа по отношению к металлу является бидентатной.

Величины связей (таблица 4.12) между ионом лантаноида и кислородными центрами мономерного звена гепарина, полученные в результате расчета

структур, позволили более глубоко понять их свойства и объяснить некоторые закономерности выявленные эмпирическими способами.

Было установлено, что связь, образуемая между ионами лантаноидов и карбоксилатной, сульфатной и аминосульфатной группами мономерного звена гепарина незначительно уменьшается или не изменяется в комплексах первого типа с возрастанием порядкового номера Ln. Также очевидно, что длина связи между гидроксильной группой и ионами лантаноидов с возрастанием порядкового номера последних имеет тенденцию к увеличению и разрывается на Er^{3+} .

Таблица 4.12. Длины связей между кислородными центрами и центральным ионом РЗЭ

Образец	Длины связей, Å				
	Ln-O(1)	Ln-O(2)	Ln-O(3)	Ln-O(4)	Ln-O(5)
$[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.46	2.59	2.31	2.39	2.28
$[\text{Ce}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.46	2.60	2.30	2.39	2.28
$[\text{Pr}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.43	2.51	2.28	2.50	2.30
$[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.47	2.60	2.27	2.38	2.29
$[\text{Sm}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.43	2.41	2.26	2.47	2.27
$[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.33	2.46	2.23	2.46	2.26
$[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.43	2.49	2.25	2.35	2.47
$[\text{Tb}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.41	2.50	2.22	2.35	2.52
$[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.40	2.52	2.20	2.34	2.57
$[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.39	2.51	2.19	2.34	2.61
$[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	2.36	2.50	2.21	2.33	—
$[\text{Tm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	2.48	2.33	2.29	2.27	—
$[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	—	2.42	2.43	2.45	—
$[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	—	2.17	2.18	2.23	—

Установленная корреляция подтверждает предположение о том, что переход комплексных соединений первого типа в комплексные соединения второго происходит в основном под действием стерического фактора. У образца, содержащего эрбий, длина связи между ним и гидроксильной группой становится настолько большой, что комплексу уже энергетически невыгодно существовать в конфигурации первого типа. В результате происходит разрыв координационной

связи между кислородом гидроксильной группы и ионом эрбия и образование комплексов второго типа, при этом лантаноид не меняет свое координационное число, присоединяя одну молекулу воды.

Также становится очевидно, что основной вклад в устойчивость комплексного соединения вносят карбоксилатная, сульфатная и аминосульфонатная группы, так как длина связи между ними и комплексообразователем уменьшается с увеличением порядкового номера лантаноида. Уменьшение значения длины связи приводит к увеличению устойчивости комплексных соединений первого типа, что отлично коррелирует с данными рН-метрического анализа.

Для комплексов второго типа присуща координация мономерного звена гепарина с ионом РЗЭ через карбоксилатную, сульфатную и аминосульфонатную группы. Типовая объемная модель комплексного соединения второго типа представлена на рисунке 4.74.

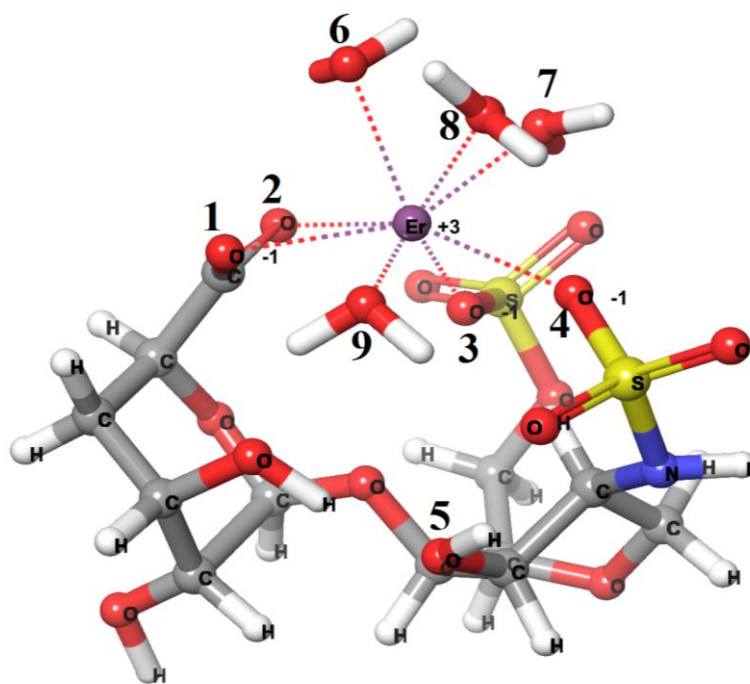


Рис. 4.74. Молекулярное строение комплекса второго типа (M06-HF, CSDZ*+). Атомы химических элементов, входящие в структуру комплекса, имеют следующее цветовое обозначение: черный – углерод, белый – водород, красный – кислород, желтый – сера, синий – азот, розовый – Er^{3+}

Модели (M06-HF, CSDZ*+) для других комплексных соединений второго типа представлены в Приложении Д на рисунках 4.75-4.77. Стоит отметить, что по данным квантовохимического моделирования в комплексах второго типа, содержащих в своем составе ионы Yb^{3+} и Lu^{3+} , карбоксильная группа монодентатна по отношению к иону металла (Приложение Д, рисунки 4.76 и 4.77), что подтверждается данными ИК-спектроскопии.

Подобно комплексным соединениям первого типа, тут также фиксируется уменьшение длины связей между ионом РЗЭ и координационными центрами мономерного звена гепарина, что отлично согласуется с литературными данными, результатами термического и рН-метрического анализа.

Все комплексы $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$, имеют однотипное строение и могут стехиометрически содержать 3 молекулы кристаллизационной воды. Длины связи между металлом и кислородными центрами мономерного звена гепарина имеют порядок ≈ 0.3 нм, что может говорить о некоторой степени ковалентности этих связей.

Комплексы $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ имеют схожую структуру с комплексами первого типа, но их отличительной чертой является отсутствие связи комплексообразователя с кислородом гидроксильной группы (группа мономерного звена гепарина). Так как у Ln^2 освобождается вакантная орбиталь и появляется свободное пространство вокруг иона, то теоретически в образующееся место между гидроксильной группой и металлом может встроиться еще одна молекула воды. Данный факт подтверждает синхронный термический анализ, по которому для $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ было определено 4 молекулы воды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Во всех системах $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) в диапазоне pH от 2.75 до 4.75, исключая гидрозоль ионов лантаноидов, зафиксировано образование средних эквимольных комплексов состава $[\text{LnHep}]$, изменение устойчивости которых относительно величины ионного радиуса центрального иона имеет Z-образную форму, что обусловлено потерей дентатности и «перестройкой» структуры комплексов, включающих в свой состав ионы Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} .
2. Для выделенных в твердом виде комплексов $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ (Ln^1 : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+}) и $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ (Ln^2 : Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) установлена их брутто-формула $\text{C}_{12}\text{LnNO}_{16}\text{S}_2$ без учета молекул воды.
3. Обнаружено, что термодеструкция исследуемых образцов состоит из трех основных этапов: удаление внутрисферной воды; термодеструкция комплексного соединения и разрушение мономерного звена гепарина; термического превращения $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$ в $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ и догорание угля. Найдено, что кривая термической устойчивости твердых комплексов подобна кривой устойчивости комплексных форм в растворе и имеет Z-образную форму, что позволяет предположить одинаковую структуру комплексов в растворе и в твердом виде.
4. На ИК-спектрах комплексов обнаружено смещение полос поглощения карбоксилатной, гидроксильной, сульфатной и аминосульфатной групп. Во всех комплексах, кроме $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ и $[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ карбоксилатная группа бидентатна по отношению к металлу, когда как в комплексах с лютецием и иттербием монодентатна.
5. Показано, что наиболее оптимальным методом для квантовохимического моделирования изучаемых соединений является DFT с использованием функционала M06-HF. По результатам квантовохимического моделирования: дентатность гепарина в соединениях первого и второго типа составляет 5 и 4

соответственно; координационное число иона лантаноида достигает 7 для комплексов, имеющих в составе ионы Yb^{3+} и Lu^{3+} , и 8 для комплексных соединений, имеющих в своем составе ионы La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} .

Из-за сложности и обширности разрабатываемой темы в рамках данной работы можно лишь частично рассмотреть проблематику, связанную с комплексами гепарина и ионов редкоземельных элементов. Одним из обширнейших аспектов разрабатываемой темы является область исследований, связанная с получением и изучением комплексов лантаноидов с неисследованными модификациями мономерного звена гепарина. Вторым аспектом исследования может быть исследование физико-химических свойств комплексов гепарина с такими металлами, как иттрий и скандий, которые очень похожи по свойствам на лантаноиды.

Если рассматривать перспективу дальнейшей разработки темы, необходимо отметить, что в данном научном труде рассматривает лишь одно из направлений исследования комплексов гепарина с ионами РЗЭ – это исследование их физико-химических свойств. Другим очень важным направлением будет тщательное исследование воздействия исследуемых комплексов на биологические модели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang, J. Recent Progress in Therapeutic and Diagnostic Applications of Lanthanides / J. Zhang, Y. Li, X. Hao et al. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. — 2011. — V.11. — № 8. — P. 678-694. doi:10.2174/138955711796268804
2. Evans, C.H. *Biochemistry of the Lanthanides* / C.H. Evans. — Springer US, 1990. — V. 8. — 444 p.
3. Goecke, F. Use of lanthanides to alleviate the effects of metal ion-deficiency in *Desmodesmus quadricauda* (Sphaeropleales, Chlorophyta) / F. Goecke, C.G. Jerez, V. Zachleder et al. // *Frontiers in Microbiology*. — 2011. — V. 6. doi:10.3389/fmicb.2015.00002
4. Thomas, J.H. Pharmacology and toxicology of the rare earth elements/ J.H. Thomas // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 1965. — V. 54. — №5. — P. 663–670. doi:10.1002/jps.2600540502
5. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*. Chapter 92: Rare earth elements in biological systems / P.H. Brown et al. — 1990. — V. 13. — P. 423–452. doi:10.1016/s0168-1273(05)80135-7
6. Beaser, S.B. The anticoagulant effects in rabbits and man of the intravenous injection of salts of the rare earths / S.B. Beaser, A. Segel, L. Vandam // *J. Clin. Investig.* — 1942. — V. 21. — № 4. — P. 447-454. doi:10.1172/JCI101321
7. Jakupec, M.A. Pharmacological properties of cerium compounds / M.A. Jakupec, P. Unfried, B.K. Keppler // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 2005. — V. 153. — P. 101-111. doi:10.1007/s10254-004-0024-6
8. Zhang, J. Recent progress in therapeutic and diagnostic applications of lanthanides // J. Zhang, Y. Li, X. Hao et al. / *Mini reviews in medicinal chemistry*. — 2011. — V. 11. — №8. — P. 678–694. doi:10.2174/138955711796268804
9. Misra, S.N. Biological and clinical aspects of Lanthanide coordination compounds / S.N. Misra, M.A. Gagnani, I.D. M et al. // *Bioinorg. Chem. Appl.* — 2004. — V. 2. — № 3. — P. 155-192. doi:10.1155/S1565363304000111

10. Fricke, S.P. The therapeutic application of lanthanides / S.P. Fricke// *Chem. Soc. Rev.* — 2006. — V.35. — № 6. — P. 524-533. doi:10.1039/b509608c
11. Чазов, Е.И. Антикоагулянты и фибринолитические средства / Е.И. Чазов, К.М. Лакин. — М.: Медицина, 1977. — 312 с.
12. Stevic, I. Binding of heparin to metals // I. Stevic, N. Parmar, N. Paredes et al. // *Cell Biochemistry and Biophysics.* — 2010. — V.59. — № 3. — P. 171–178. doi:10.1007/s12013-010-9129-5
13. Grushka, E. Cohen, A. S. The binding of Cu(II) and Zn(II) ions by heparin / E. Grushka, A. S. Cohen // *Analytical Letters.* — 1982. — V.15. — № 16. — P. 1277–1288. doi:10.1080/00032718208069533
14. Karpukhin, L.E. Complexation of magnesium and calcium ions with heparin / L.E. Karpukhin; M.A. Feofanova; L.S. Nikolaeva et al. // *Russian Journal of Inorganic Chemistry.* — 2006. — V.51. — № 6. — P. 908–914. doi:10.1134/s0036023606060106
15. Семенов, А.Н. Физико-химические закономерности образования металлокомплексов ионов некоторых s-, d- и f- элементов с гепарином: дис. канд. хим. наук: 02.00.04 / Семенов Артем Николаевич. — Тверь: ТвГУ, 2010. — 130 с.
16. Nikolaeva, L.S. Anticoagulant activity of heparin increased by interaction with terbium ions and complexation with ADP, arginine, glycine, and proline: comparative analysis / L.S. Nikolaeva, A.N. Semenov, A.E. Khomutov // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* — 2012. — V.46. — № 2. — P. 75–81. doi:10.1007/s11094-012-0737-9
17. Handbook of Experimental Pharmacology. Heparin: a century of progress. Adverse effects of heparin / R. Lever, B. Mulloy, C.P. Page. — 2012. — V.207. — P. 211–263. doi:10.1007/978-3-642-23056-1_10
18. Rabenstein, D.L. Multinuclear magnetic resonance studies of the interaction of inorganic cations with heparin / D.L. Rabenstein, J.M. Robert, J. Peng // *Carbohydrate Res.* — 1995. — V. 278. — P. 239 – 256. doi.org/10.1016/0008-6215(95)00263-4
19. Rizk, M. Spectroscopic determination of heparin sodium using Europium (III) as a probe ion / M. Rizk, Y. El-Shabrawy, N.A. Zakhari et al. // *Spectroscopy letters.* — 1995. — V.28. — №8. — P. 1235 – 1249. doi:10.1080/00387019508009461

20. Координационная химия редкоземельных элементов / под ред. В.И. Спицыной, Л.И. Мартыненко. — М.: Моск. ун-т, 1979. — 254 с.
21. Wardrop, D. The story of the discovery of heparin and warfarin / D. Wardrop; D. Keeling // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2008. — V.141. — №6. — P. 757–763. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x
22. Salmivirta, K. Integrin subunit expression associated with epithelial-mesenchymal interactions during murine tooth development / K. Salmivirta; D. Gullberg; E. Hirsch et al. // *Developmental Dynamics*. — 1996. — V.205. — №2. — P. 104–113. doi:10.1002/(sici)1097-0177(199602)205:2<104::aid-aja2>3.0.co;2-m
23. Toida, T. Structural differences and the presence of unsubstituted amino groups in heparan sulphates from different tissues and species / T. Toida, H. Yoshid, H. Toyoda et al. // *Biochem J*. — 1997. — V.322. — №2. — P. 499–506. doi:10.1042/bj3220499
24. Lindahl, U. Regulated Diversity of Heparan Sulfate / U. Lindahl, M. Kusche-Gullberg, L. Kjellen // *Journal of Biological Chemistry*. — 1998. — V.273. — №39. — P. 24979–24982. doi:10.1074/jbc.273.39.24979
25. Ferro, D.R. Conformer populations of l-iduronic acid residues in glycosaminoglycan sequences / D.R. Ferro, A. Provasoli, M. Ragazzi et al. // *Carbohydrate Research*. — 1990. — V.195. — №2. — P. 157–167. doi:10.1016/0008-6215(90)84164-p
26. Canales, A. Conformational flexibility of a synthetic glycosylaminoglycan bound to a fibroblast growth factor. FGF-1 recognizes both the (1)C(4) and (2)S(O) conformations of a bioactive heparin-like hexasaccharide / A. Canales, J. Angulo, R. Ojeda // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — V.127. — P. 5778–5779.
27. Casu, B. Structure and biological interactions of heparin and heparan sulfate / B. Casu // *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. — 2001. — V.57. — P. 159–206. doi:10.1016/S0065-2318(01)57017-1
28. Perrimon, N. Specificities of heparan sulphate proteoglycans in developmental processes / N. Perrimon, M. Bernfield // *Nature*. — 2000. — V.404. — №6779. — P. 725–728. doi:10.1038/35008000

29. Casu, B. Conformational flexibility: a new concept for explaining binding and biological properties of iduronic acid-containing glycosaminoglycans / B. Casu, M. Petitou, M. Provasoli et al. // *Trends in Biochemical Sciences*. — 1998. — V.13. — №6. — P. 221–225. doi:10.1016/0968-0004(88)90088-6
30. Boyd, J. A physico-chemical study of heparin: evidence for a calcium-induced co-operative conformational transition / J. Boyd; B. Frank, P.G. Williamson // *Journal of Molecular Biology*. — 1980. — V.137. — №2. — P. 175–190. doi:10.1016/0022-2836(80)90324-1
31. Atkins, E.D., Nieduszynski IA. Effect of alpha-L-iduronate conformation on the molecular shape of heparin / E.D. Atkins, I.A. Nieduszynski // *Fed Proc*. — 1977. — V.36. — №1. — P. 78-83.
32. Orr, S.F.D. Infra-red spectroscopic studies of some polysaccharides / S.F.D. Orr // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 1954. — V.14. — P. 181. doi:10.1016/0006-3002(54)90156-0
33. Grant, D. Infrared spectroscopy of heparin-cation complexes / D. Grant, W.F. Long, B.W. Frank // *Biochem. J*. — 1987. — V.244. — №1. — P. 143-149. doi:10.1042/bj2440143
34. Sanderson, P.N. Conformational equilibria of α -L-iduronate residues in disaccharides derived from heparin / P.N. Sanderson, T.N. Huckerby, I.A. Nieduszynski // *Biochemical Journal*. — 1987. — V.243. — №1. — P. 175–181. doi:10.1042/bj2430175
35. Grant, D. A study of Ca^{2+} -heparin complex-formation by polarimetry / D. Grant, W.F. Long, C.F. Moffat et al. // *The Biochemical journal*. — 1992. — V.282. — №2. — P. 601-604. doi:10.1042/bj2820601
36. Chevalier, F. The heparin- Ca^{2+} interaction: the influence of the O-sulfation pattern on binding / F. Chevalier, R. Lucas, J. Angulo et al. // *Carbohydrate research*. — 2004. — V.339. — . — P. 975-983. doi:10.1016/j.carres.2003.12.023
37. Parmar, N. Binding of heparin to alkaline earth and transition metals / N. Parmar, N. Paredes, L.R. Berry et al. // *Journal of Thromb. and Haemost.* — 2003. — V.1. — 1105 p.

38. Семенов, А.Н.. Взаимодействие гепарина с катионами меди и цинка. / А.Н. Семенов, Ю.В. Францева, М.А. Феофанова // Сборник научных трудов «Физика-Химия». — Тверь, 2009. — Вып. 15. — С. 116-122.
39. Феофанова, М.А. Расчет химических равновесий в системе гепарин–ион Co^{2+} –глицин / М.А. Феофанова., Ю.В. Францева, Е.В. Журавлев и др. // Журнал физической химии. — 2013. — Т. 87. — № 8. — С. 1432-1434.
40. Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths / Edited by K.A. Gschneidner, G.R. Choppin and L. Eyring [et al.]. — Elsevier, 1993. — V. 17. — 734 p.
41. De Bettencourt-Dias, A. Lanthanides: Electronic Structure. Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry / A. De Bettencourt-Dias. — 2012. doi:10.1002/9781119951438.eibc2009
42. Rare Earth Coordination Chemistry: Fundamentals and Applications / Edited by H. Chunhui. — 2010. — 575 p.
43. Martinez-Manez, R. Fluorogenic and chromogenic chemosensors and reagents for anions / R. Martinez-Manez, F. Sancenon // Chemical Reviews. — 2003. — v.103. — P. 4419–4476.
44. Peacock, A.F.A. (2016). De Novo Designed Imaging Agents Based on Lanthanide Peptides Complexes. / A.F.A. Peacock // Peptide, Protein and Enzyme Design. — 2016. — v.580. — P. 557–580. doi:10.1016/bs.mie.2016.05.051
45. Cotton, S.A. Lanthanides: coordination chemistry. Encyclopedia of inorganic and bioinorganic chemistry / S.A. Cotton, J.M. Harrowfield. — 2012.
46. Ferreira da Rosa, P.P. Luminescent lanthanide complex with seven-coordination geometry / P.P. Ferreira da Rosa, Y. Kitagawa, Y. Hasegawa // Coordination Chemistry Reviews. — 2020. — v.406. — 213153 p. doi:10.1016/j.ccr.2019.213153
47. Jia, Y.Q. Crystal radii and effective ionic radii of the rare earth ions / Y.Q. Jia // Journal of Solid State Chemistry. — 1991. — v.95. — №1. — P. 184–187. doi:10.1016/0022-4596(91)90388-x
48. Monecke, T. Tetrad effect in rare earth element distribution patterns: a method of quantification with application to rock and mineral samples from granite-related rare

- metal deposits / T. Monecke, U. Kempe, J. Monecke et al. // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. — 2002. — V.66. — № 7. — P. 1185–1196. doi:10.1016/s0016-7037(01)00849-3
49. Ma, E.X. The extraction chemistry of lanthanides with 2-ethyl-hexyle mono (2-ethyl-hexyle) phosphinate oxide / E.X. Ma, X.M. Yan, S.Y. Wang et al. // *Scientia Sinica B: Chemistry (in Chinese)*. — 1981. — V.5. — P. 565–573.
50. Nugent, L.J. Theory of the tetrad effect in the lanthanide(III) and actinide(III) series / L.J. Nugent // *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. — 1970. — V.32. — P. 3485–3491.
51. Brayshaw, L.L. Lanthanides compete with calcium for binding to cadherins and inhibit cadherin-mediated cell adhesion / L.L. Brayshaw; R.C.G. Smith, M. Badaoui et al. // *Metallomics*. — 2019. — V.11. — P. 914-924. doi:10.1039/c8mt00317c
52. Monafó, W.W. Cerium nitrate: a new topical antiseptic for extensive burns / W.W. Monafó, S.N. Tandon, V.H. Ayvazian et al. // *Surgery*. — 1976. — V.80. — №4. — P. 465-473.
53. Monafó, L. The use of topical certain nitrate-silver sulfadiazine in major burn injuries / L. Monafó // *Pan. Med.* — 1983. — V.25. — P. 151-154.
54. Kostova, I. Lanthanides as anticancer agents / I. Kostova // *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*. — 2005. — V.5. — №6. — P. 591-602.
55. Kostova, I. Antineoplastic activity of new lanthanide (cerium, lanthanum and neodymium) complex compounds / I. Kostova, R. Kostova, G. Momekov et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2005. — V.18. — №3. — P. 219-226.
56. Kostova, I. Cytotoxic activity of new cerium (III) complexes of bis-coumarins. . I. Kostova, I. Manolov, G. Momekov et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — V.40. — №12. — P. 1246-1254.
57. Chen, Z.F. High cytotoxicity of dihalo-substituted 8-quinolinolato-lanthanides / Z.F. Chen, X.Y. Song, Y. Peng et al. // *Dalton Trans.* — 2011. — V.40. — №8. — P. 1684-1692.

58. Bandyopadhyaya, A.K. Synthesis of novel texaphyrins containing lanthanides and boron / A.K. Bandyopadhyaya, S. Narayanasamy, R.F. Barthb // *Tetrahedron Lett.* — 2007. — 48. — №26. — P. 4467-4469.
59. Meyers, C.A. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial / C.A. Meyers, J.A. Smith, A. Bezjak et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — V.22. — №1. — P. 157-16.
60. Bervoets, A.R. Hepatocellular transport and gastrointestinal absorption of lanthanum in chronic renal failure // A.R. Bervoets, G.J. Behets, D. Schryvers et al. / *Kidney Int.* — 2009. — V.75. — №4. — P. 389-398.
61. Isakova, T. Phosphorus binders and survival on hemodialysis / T. Isakova, O.M. Gutierrez, Y. Chang et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — V.20. — №2. — P. 388-396.
62. Damment, S. Long-term treatment with lanthanum carbonate reduces mineral and bone abnormalities in rats with chronic renal failure / S. Damment, R. Secker, V. Shen et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — V.26. — №6. — P. 1803-1812. doi:10.1093/ndt/gfq682
63. Liu, J.M. Effect of lanthanum nitrate on morphology of spleen and IL-2 and IFN- γ levels secreted by splenocytes in rats / J.M. Liu, D. Chen, X.M. Wang // *J. Jilin Univ. (Med. Ed.)*. — 2002. — V.28. — P. 121-123.
64. Roberts, R.A. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis / R.A. Roberts, P.E. Ganey, C. Ju et al. // *Toxicol. Sci.* — 2007. — V.96. — №1. — P. 2-15.
65. Wang, K. Cell responses to lanthanides and potential pharmacological actions of lanthanides / K. Wang, Y. Cheng, X.G. Yang et al. // *Met. Ions Biol. Syst.* — 2003. — V.40. — P. 707-751.
66. Liu, Y. The effect of Gd@C₈₂(OH)₂₂ nanoparticles on the release of Th1/Th2 cytokines and induction of TNF- α mediated cellular immunity / Y. Liu, F. Jiao, Y. Qiu et al. // *Biomaterials.* — 2009. — V.30. — №23-24. — P. 3934-3945.

67. Strande, J.L. Gadolinium decreases inflammation related to myocardial ischemia and reperfusion injury / J.L. Strande, K.V. Routhu, A. Hsu et al. // *J. Inflamm.* — 2009. — V.6. — 34 p.
68. Kostova, I. Stability of Neodymium(III) Complexes of 4-Hydroxycoumarins with Anticoagulant Activity / I. Kostova, I. Nikolova // *American Journal of Pharmacology and Toxicology.* — 2006. — V.1. — P. 30-35. doi:10.3844/ajptsp.2006.30.35
69. Deng, R.W. Lanthanide Complexes of Di(4-Hydroxycoumarinyl-3) / R.W. Deng, J.G. Wu, L.S. Long // *Acetic Acid and Their Anticoagulant Action.* — 1992. — V.101. — №6. — P. 439–443. doi:10.1002/bscb.19921010602
70. Пршибил, Р. Аналитические применения этилендиаминтетрауксусной кислоты и родственных соединений / Р. Пршибил. — М.: Мир, 1975. — 534 с.
71. Rej, R.N. Base-catalyzed conversion of the α -l-iduronic acid 2-sulfate unit of heparin into a unit of α -l-galacturonic acid, and related reactions. / R.N. Rej, A.S. Perlin // *Carbohydrate Research.* — 1990. — V.200. — P. 437–447. doi:10.1016/0008-6215(90)84209-d
72. Скобин, М.И. Комплексообразование в системе CeCl_3 - Na_4Hep - H_2O / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия.* — Тверь: Твер. гос. ун-т, 2019. — Вып. 2. — С. 127-135.
73. Пат. 149669 Российская Федерация, МПК G01N 31/18. Ручная установка для титрования / Скобин М.И., Феофанова М.А.; заявитель и патентообладатель Тверь. ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет». – № 2014120928; заявл. 23.05.2014; опубл. 10.01.2015, Бюл. №1. — 6 с.
74. Феофанова, М.А. Влияние кислотности на равновесия образования смешанных комплексов Co^{2+} с гепарином и аргинином в водных растворах при температуре 37°C / Ю.В. Францева, М.А. Феофанова, А.Н. Семенов и др. // *Журнал Физической химии.* — 2014. — Т.88. — №2. — С. 361-363.
75. Скобин, М.И. Теоретическое и экспериментальное исследование макромолекулярных наноструктур на основе гепарина и лантаноидов / М.И. Скобин, М.А. Феофанова, Т.В. Крюков // *Физико-химические аспекты изучения кластеров,*

наноструктур и наноматериалов. — Тверь: Издательство Тверского государственного университета, 2021. — Вып. 13. — С. 513–521.

76. Пат. 2592975 Российская Федерация, МПК А61К 31/00. Способ получения композиций на основе высокомолекулярного гепарина с аминокислотами и 3-d металлами / Скобин М.И., Феофанова М.А., Крюков Т.В.; заявитель и патентообладатель Тверь. ФГБОУ ВО «Тверской государственной университет». — № 2015125719; заявл. 30.06.2015; опубл. 27.06.2016, Бюл. №21. — 12 с.

77. Skobin, M.I. Physical and Chemical Properties, Composition and Thermal Stability of a Complex of Neodium (III) with Heparin / M. I. Skobin, M. A. Feofanova, V. M. Nikolskiy et al. // Russian Journal of Physical Chemistry B. — 2022. — V.16. — №2. — P. 329-333.

78. Криштал, М.М. Сканирующая электронная микроскопия и рентгеноспектральный микроанализ / М.М. Криштал, И.С. Ясников — М.: Техносфера, 2009. — 208 с.

79. Devlin, A. The use of ATR-FTIR spectroscopy to characterise crude heparin samples by composition and structural features / A. Devlin, L. Mauri, M. Guerrini et al. // BioRxiv. — 2019. doi:10.1101/744532

80. Wiercigroch, E. Raman and infrared spectroscopy of carbohydrates: A review / E. Wiercigroch, E. Szafraniec, K. Czamara et al. // Spectrochim. Acta A. — 2017. — V. 185— P. 317-335. doi:10.1016/j.saa.2017.05.045

81. Grant, D. Infrared spectroscopy of heparins suggests that the region $750-950\text{ cm}^{-1}$ is sensitive to changes in iduronate residue ring conformation / D. Grant, W.F. Long, C.F. Moffat et al. // Biochem J. — 1991. — V. 275. — P. 193–197. doi: 10.1042/bj2750193

82. Periasamy, A. // Raman vibrational studies of Na_2SO_4 , K_2SO_4 , NaHSO_4 and KHSO_4 crystals / A. Periasamy, S. Muruganand, M. Palaniswamy // J. Chem. — 2009. — V. 2. — № 4. — P. 981-986.

83. Sifontes, A.B. Obtaining Highly Crystalline Barium Sulphate Nanoparticles via Chemical Precipitation and Quenching in Absence of Polymer Stabilizers / A.B.

- Sifontes, E. Edgar Canizales, J. Toro-Mendoza et al. // *J. Nanomater.* —2015. — V.2015. — 8 p. doi: 10.1155/2015/510376
84. Байклз, Н. Целлюлоза и её производные / Н. Байклз, Л. Сегал. — М.: Мир, 1974. — Т.2. — 512 с.
85. Плоткина, Н.С. Сравнительное изучение эффективности антимикробных тканей, содержащих антибиотики и некоторые антисептики / Н.С. Плоткина, А.Д. Вирник // *Антибиотики.* — 1967. — №3. — С. 245-248.
86. Гризик, А.А. О Взаимодействии окислов редкоземельных элементов с сернистым газом / А.А. Гризик, Н.Г. Абдуллина, Н.М. Гарифджанова // *ЖНХ.* — 1973. — Т.18. — №3. — С. 596-600.
87. Накамото, К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений / К. Накамото. — М.: Мир, 1991. — 536 с.
88. Nakamura, K. Sodium triqua(ethylenediaminetetraacetato)lanthanate(III) pentahydrate and the isomorphous neodymium(III) and europium(III) salts / K. Nakamura, T. Kurisaki, H. Wakita et al. // *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications.* — 1995. — V.51. — №8. — P. 1559-1563.
89. Cohen, A.J. Challenges for Density Functional Theory / A.J. Cohen, P. Mori-Sánchez, W. Yang // *Chemical Reviews.* — 2012. — V.112. — №1. — P. 289–320. doi:10.1021/cr200107z
90. Riley, K.E. Stabilization and Structure Calculations for Noncovalent Interactions in Extended Molecular Systems Based on Wave Function and Density Functional Theories / K.E. Riley, M. Pitonak, P. Jurecka et al. // *Chemical Reviews.* — 2010. — V.110. — №9. — P. 5023–5063. doi:10.1021/cr1000173

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

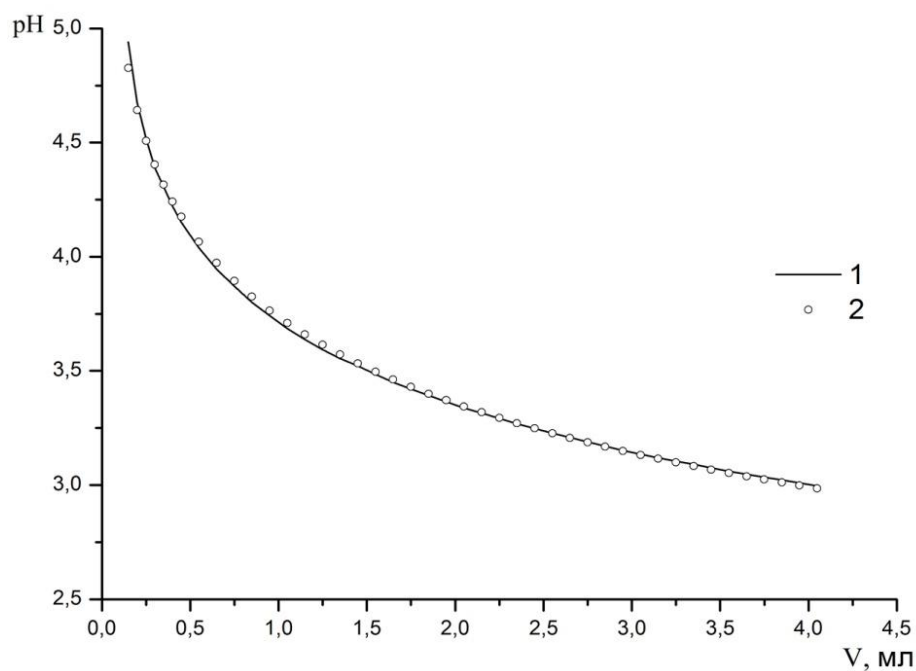


Рис. 4.3. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы La^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0.15 M NaCl при 37°C

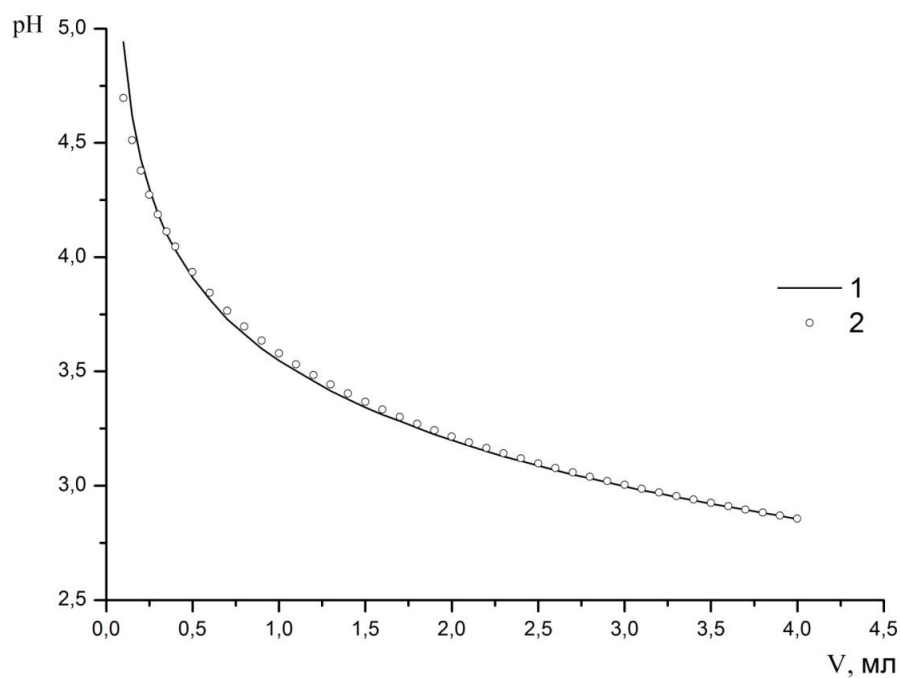


Рис. 4.4. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Pr^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

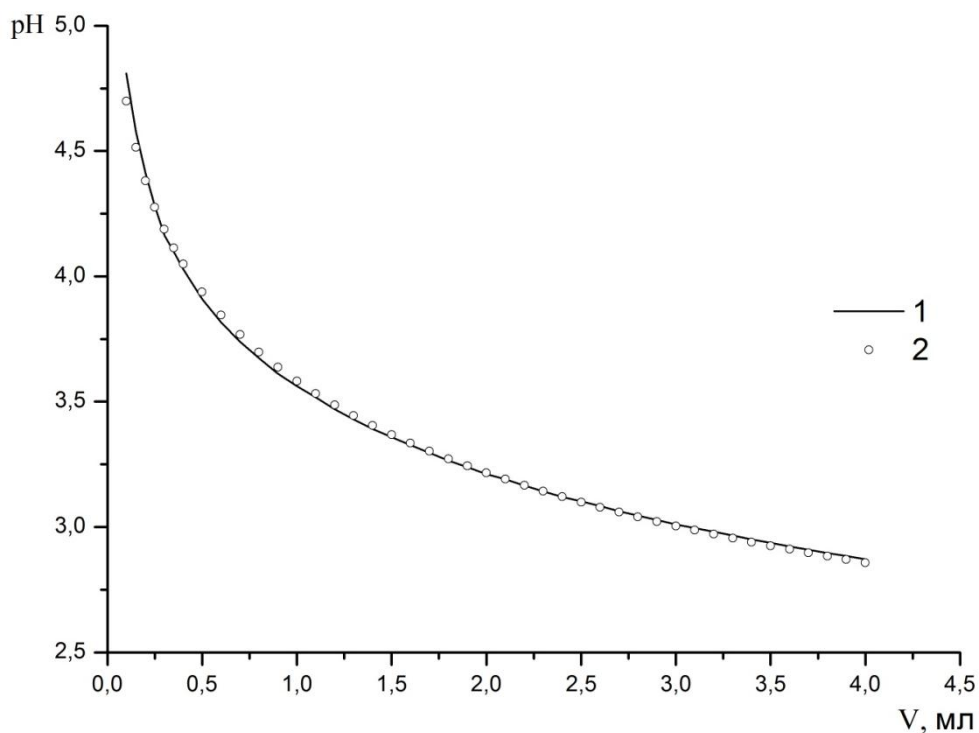


Рис. 4.5. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Nd^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

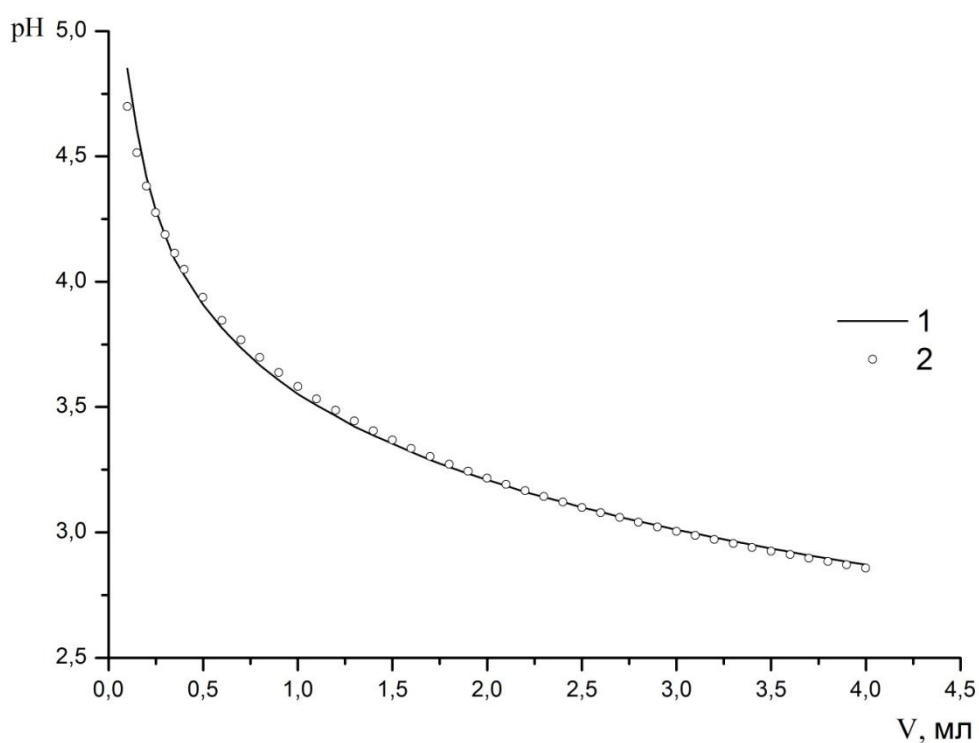


Рис. 4.6. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Sm^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

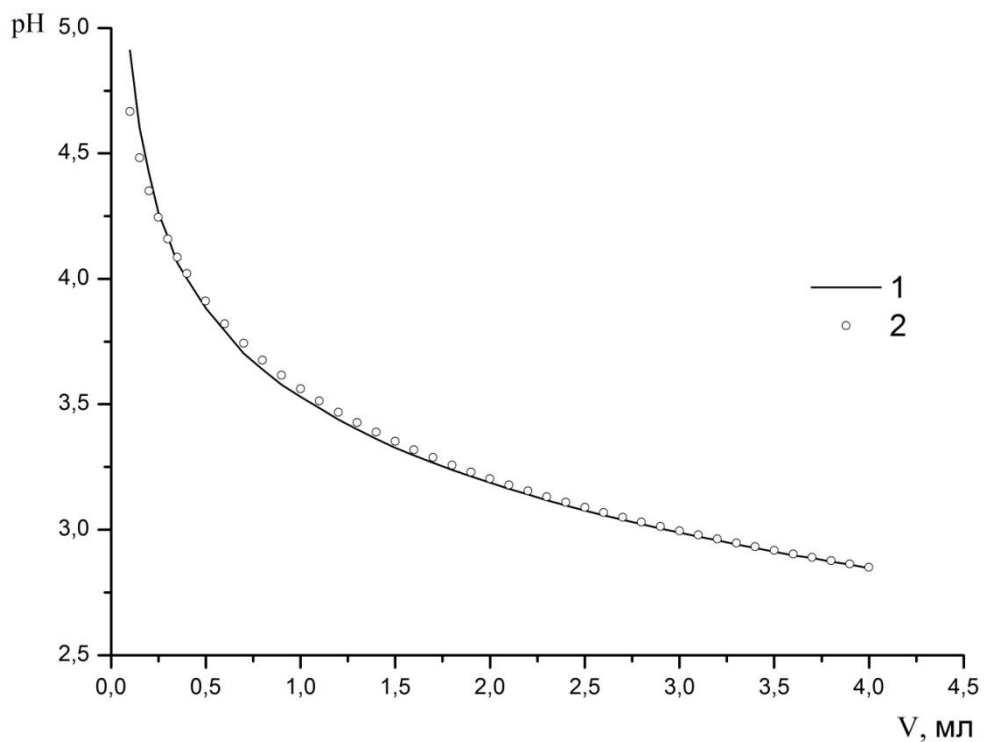


Рис. 4.7. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Eu^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

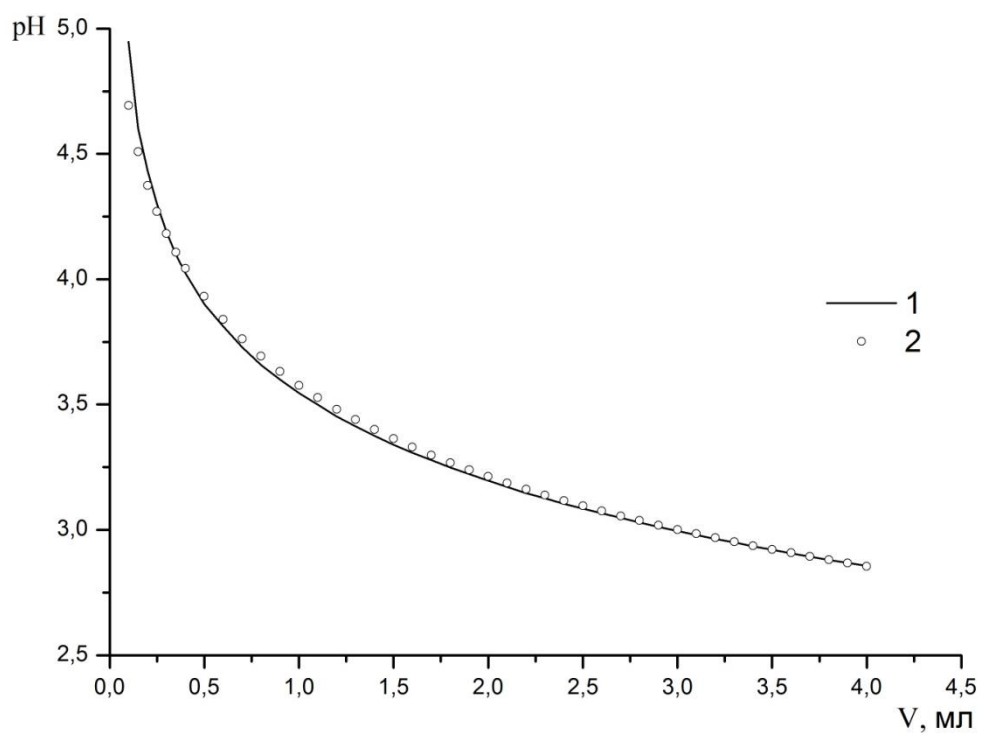


Рис. 4.8. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Gd^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

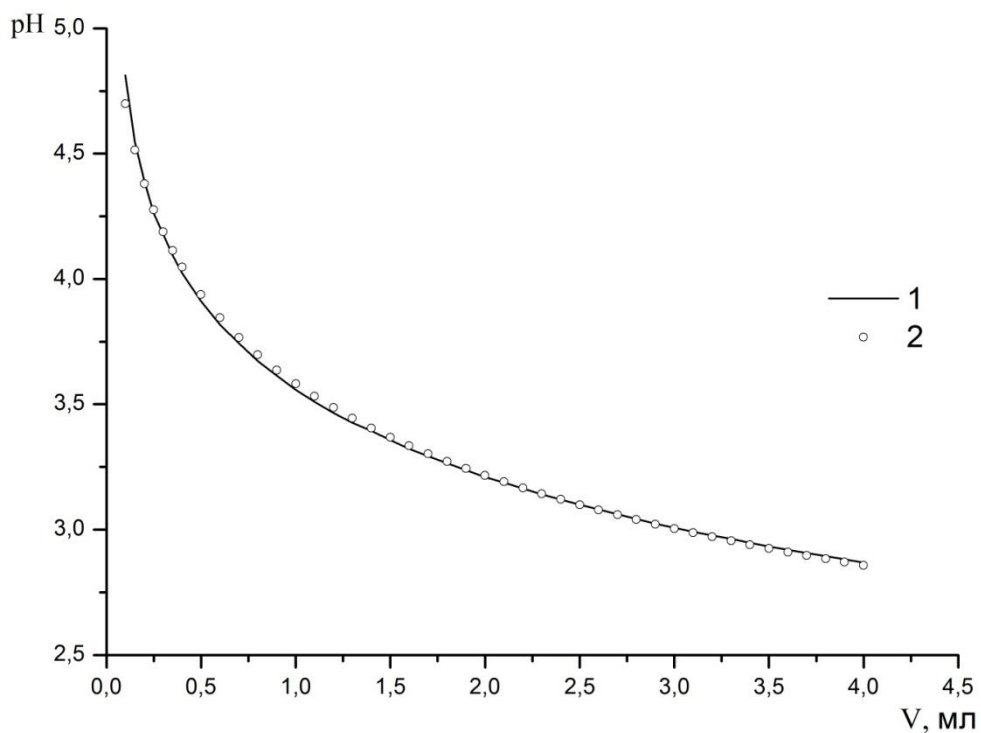


Рис. 4.9. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Tb^{3+} - $Нер^{3-}$ - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

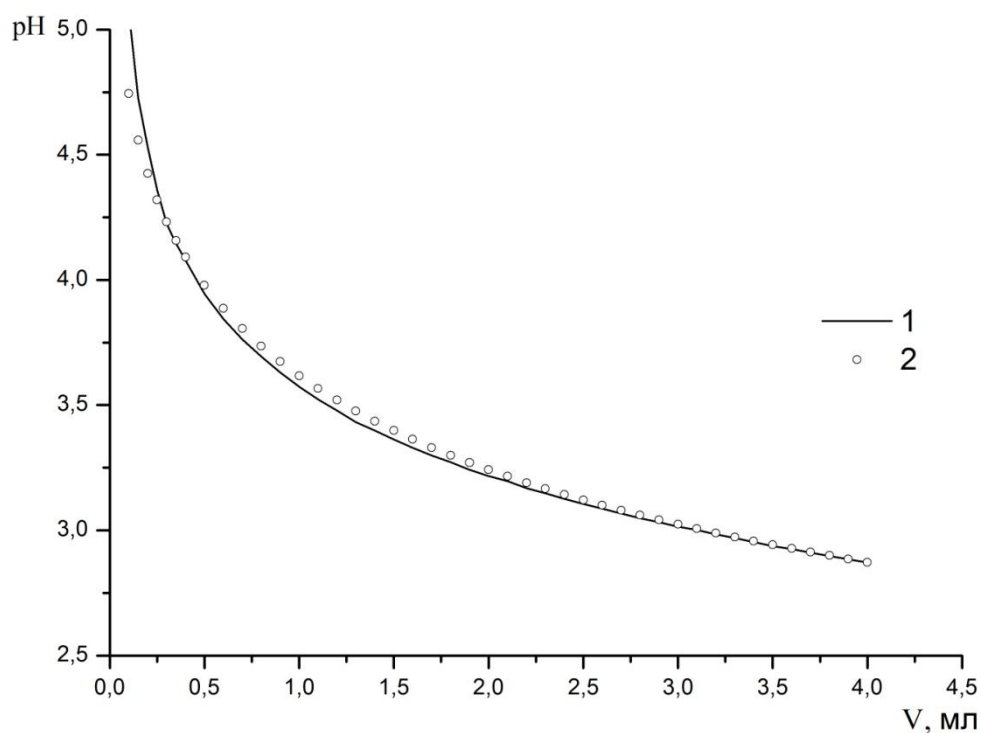


Рис. 4.10. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Dy^{3+} - $Нер^{3-}$ - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

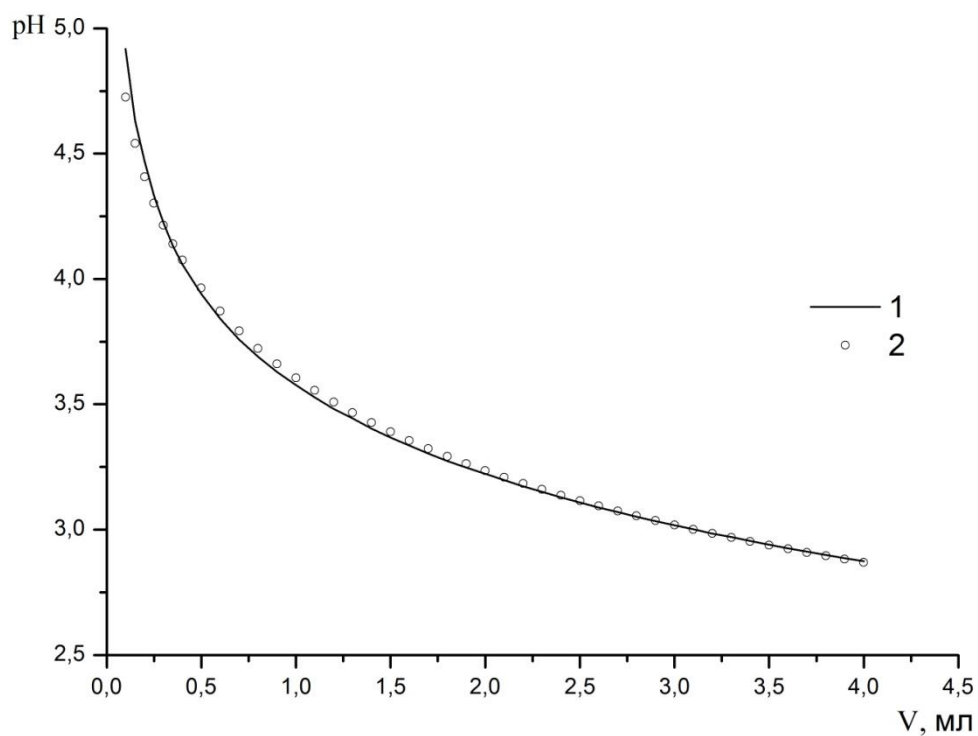


Рис. 4.11. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы No^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

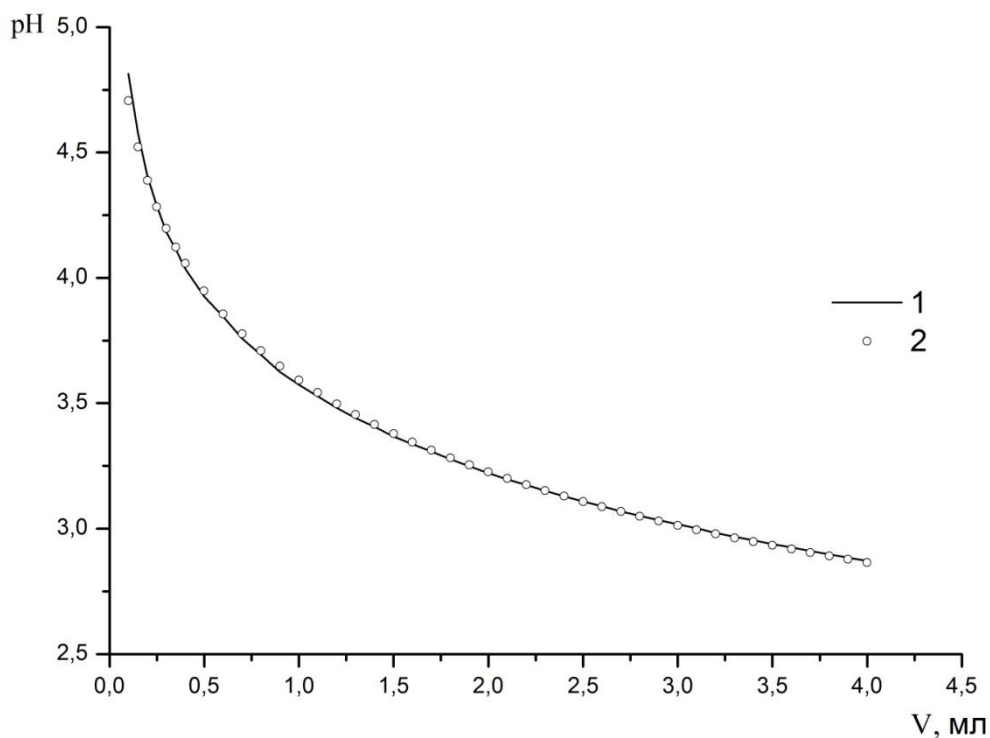


Рис. 4.12. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Er^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

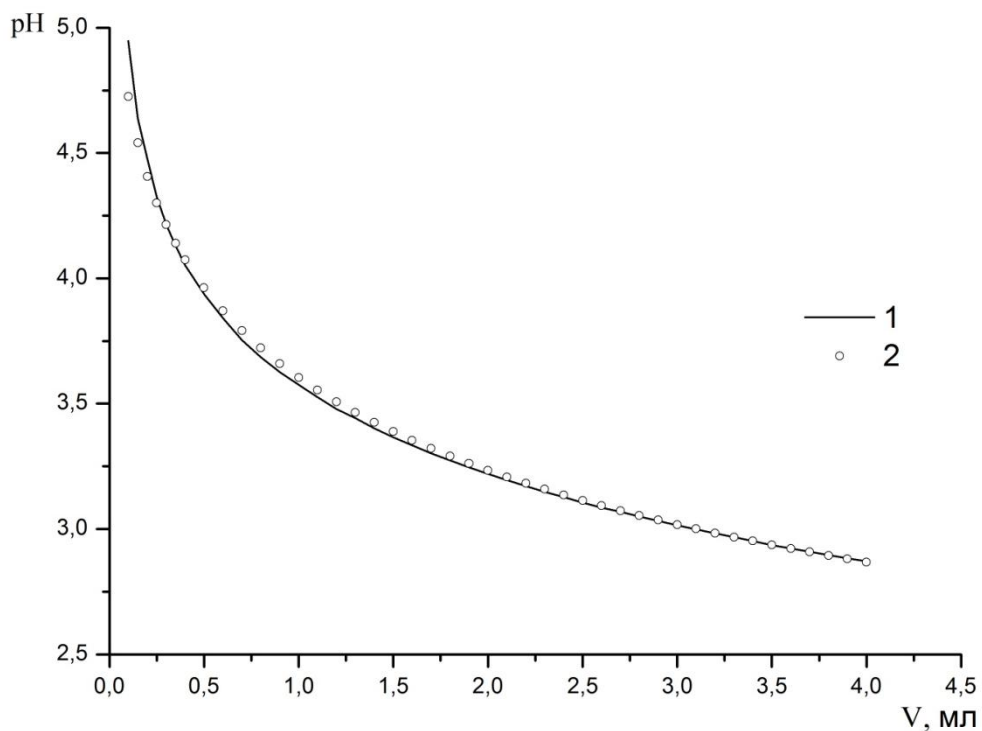


Рис. 4.13. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Tm^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

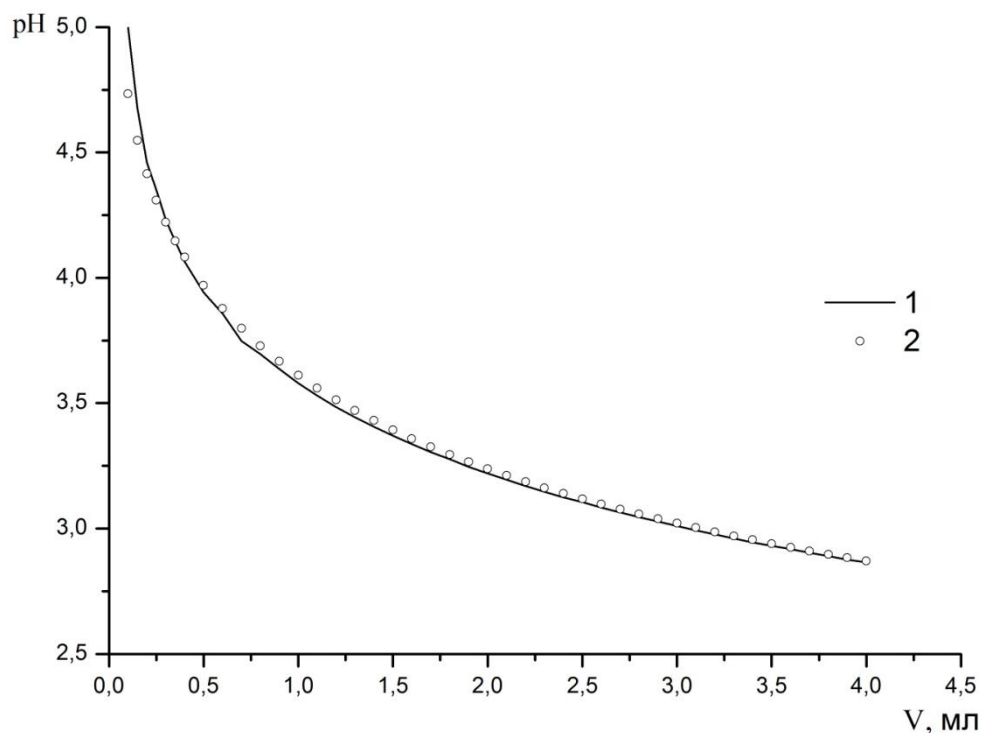


Рис. 4.14. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Yb^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

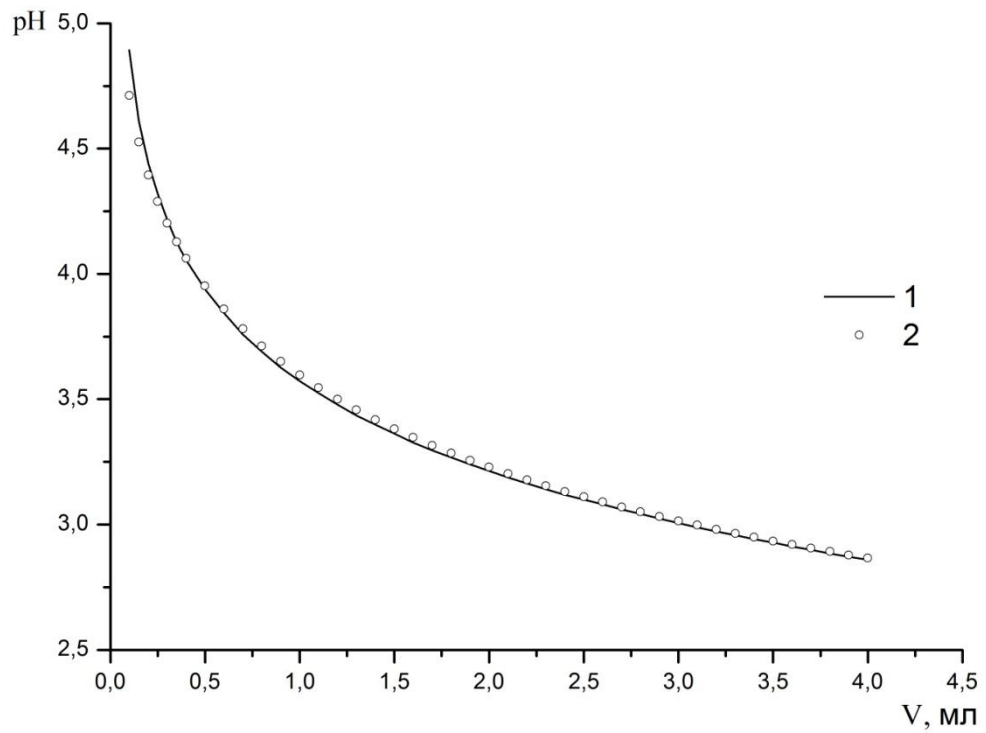


Рис. 4.15. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) кривые титрования системы Lu^{3+} - Нер^{3-} - H_2O раствором 0.05 N HCl на фоне 0,15 M NaCl при 37°C

Приложение Б

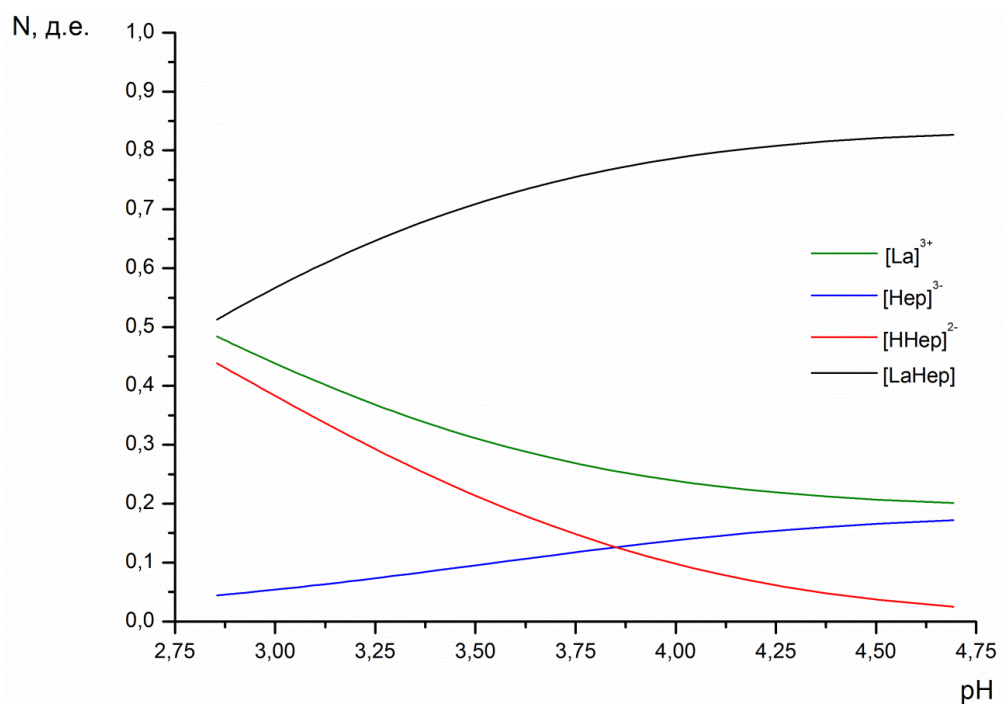


Рис. 4.17. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{LaCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

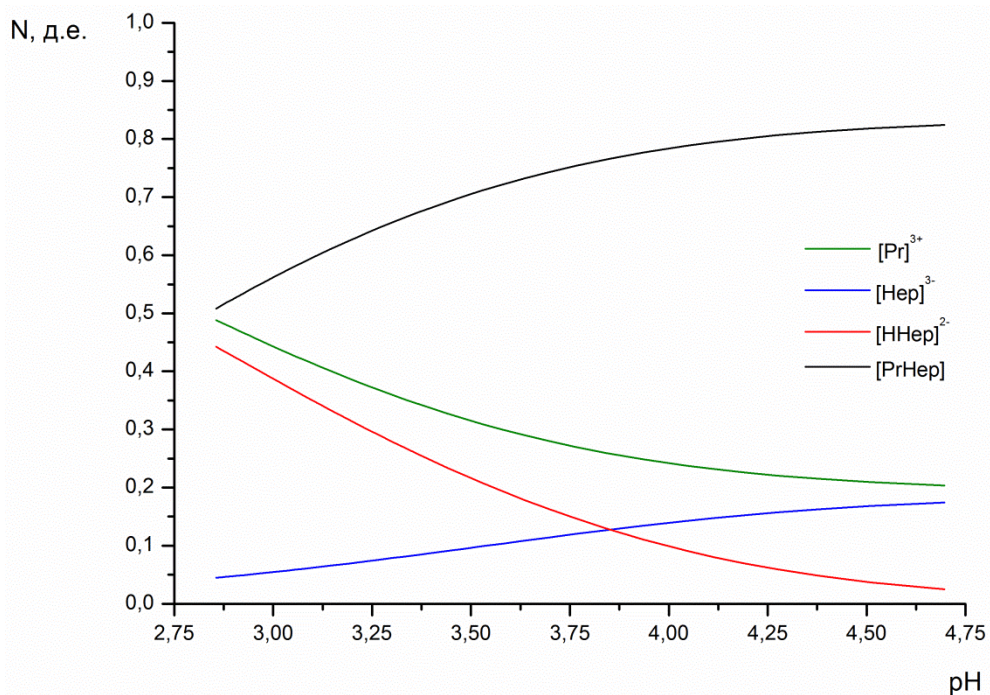


Рис. 4.18. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{PrCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

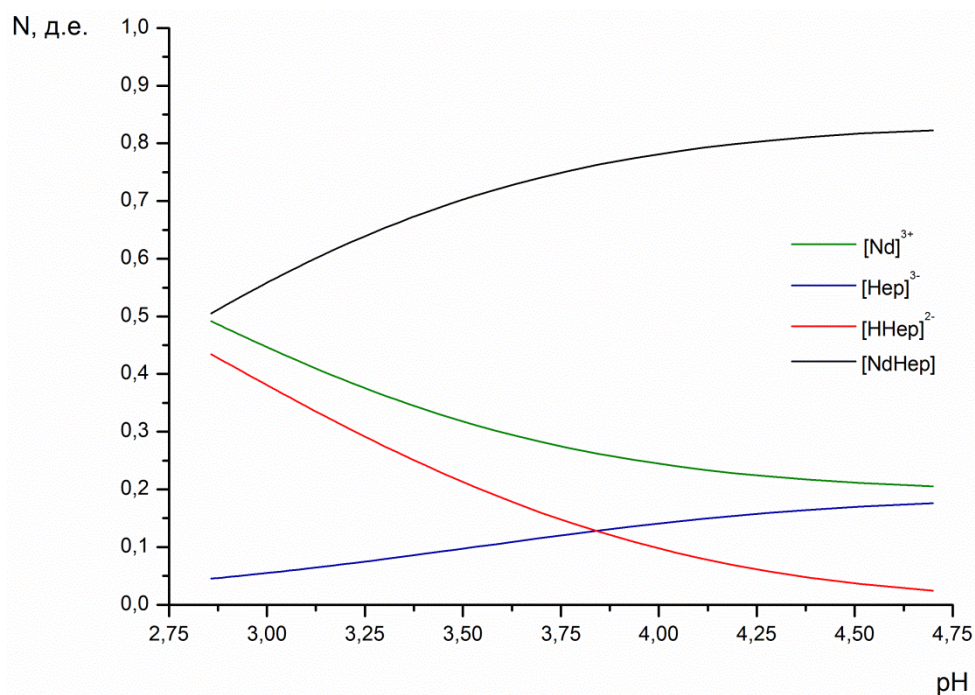


Рис. 4.19. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы NdCl₃ – Na₃Hep – H₂O в зависимости от pH

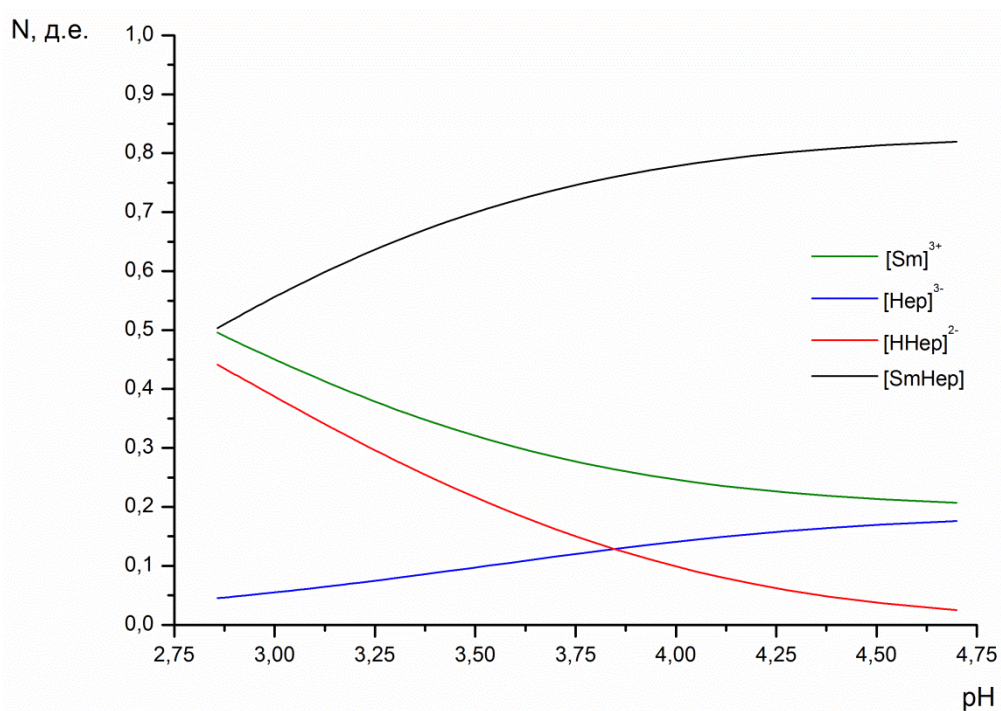


Рис. 4.20. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы SmCl₃ – Na₃Hep – H₂O в зависимости от pH

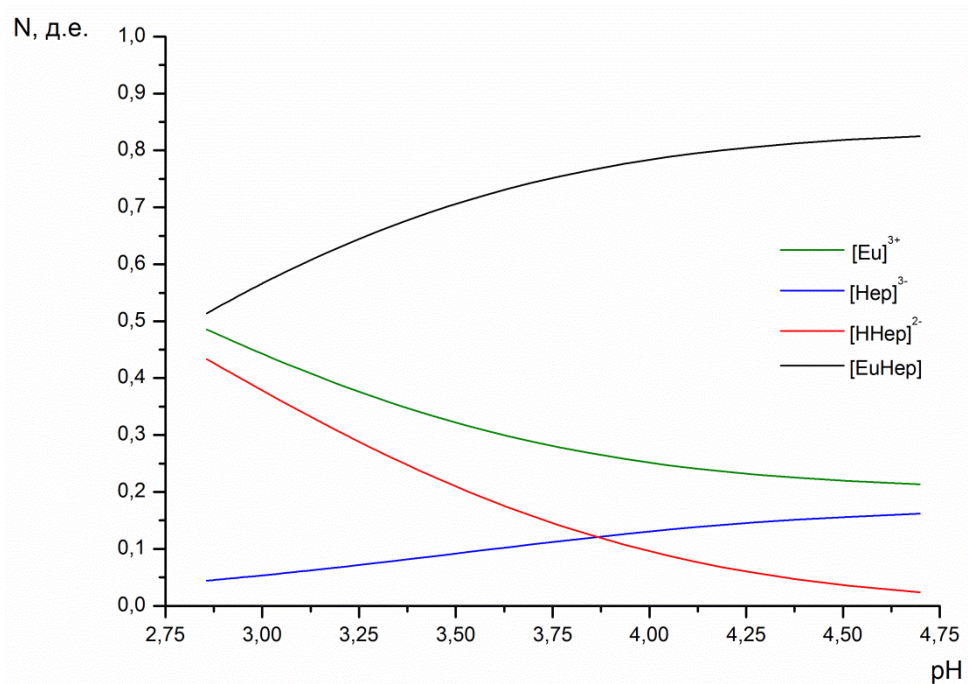


Рис. 4.21. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{EuCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

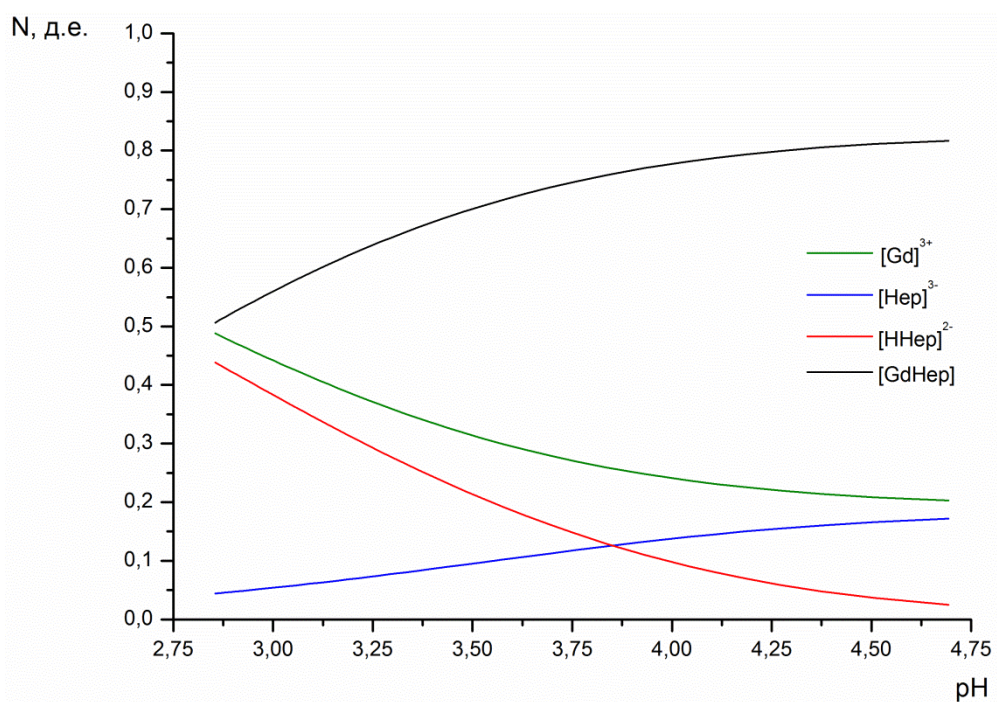


Рис. 4.22. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{GdCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

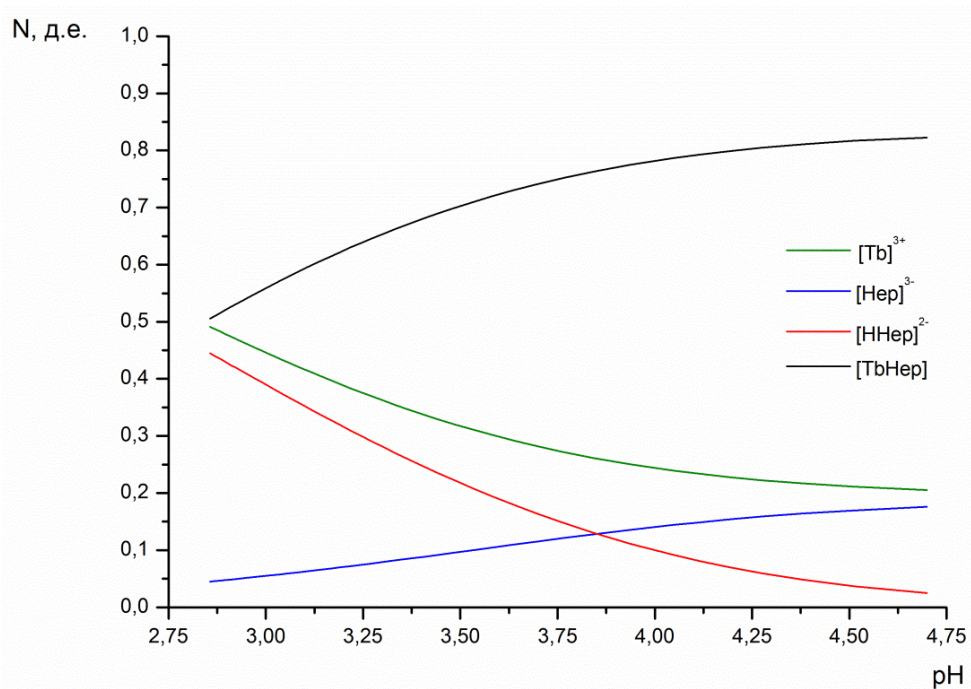


Рис. 4.23. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы TbCl₃ – Na₃Hep – H₂O в зависимости от pH

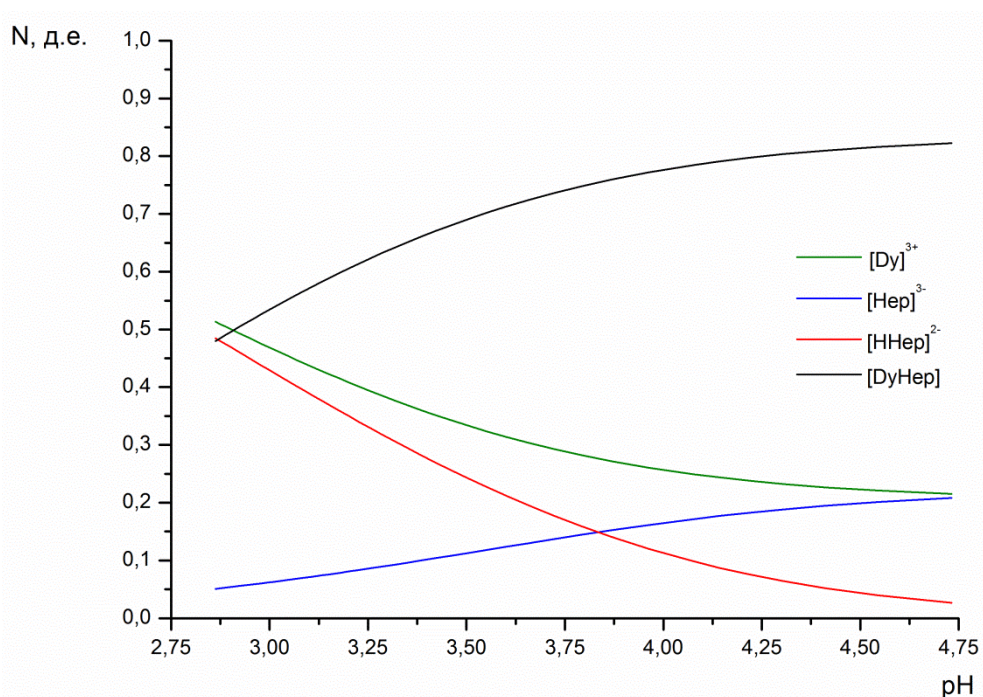


Рис. 4.24. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы DyCl₃ – Na₃Hep – H₂O в зависимости от pH

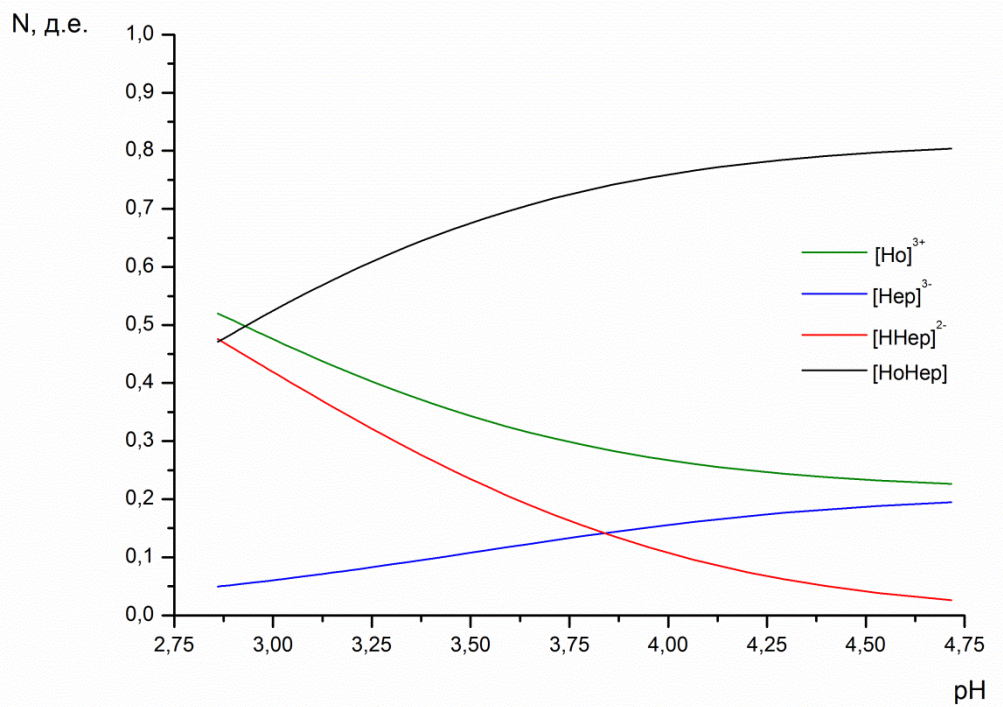


Рис. 4.25. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{HoCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

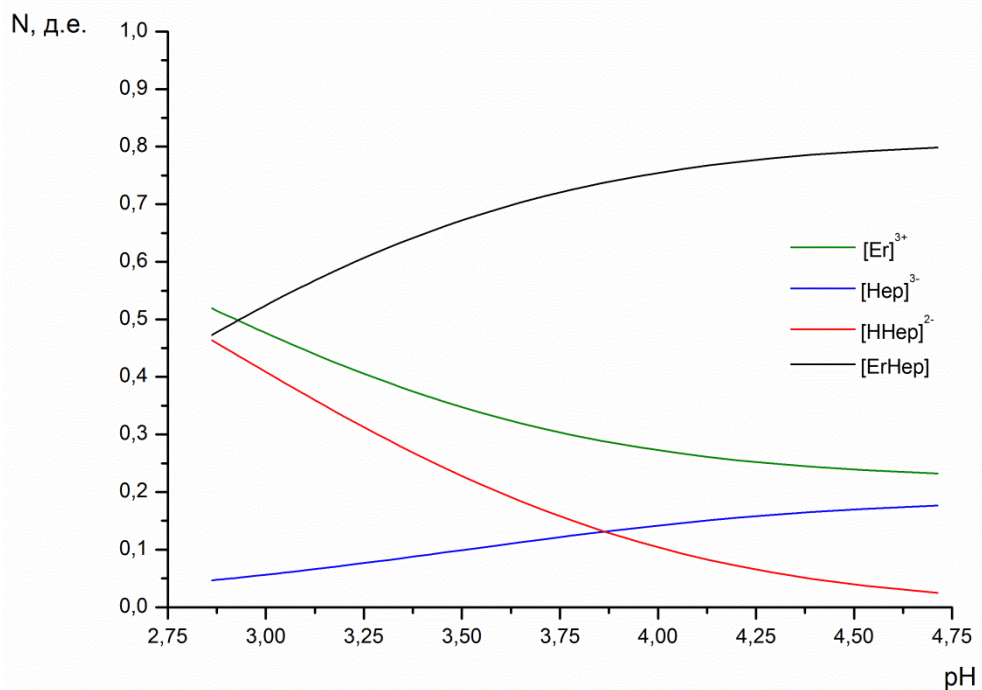


Рис. 4.26. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{ErCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

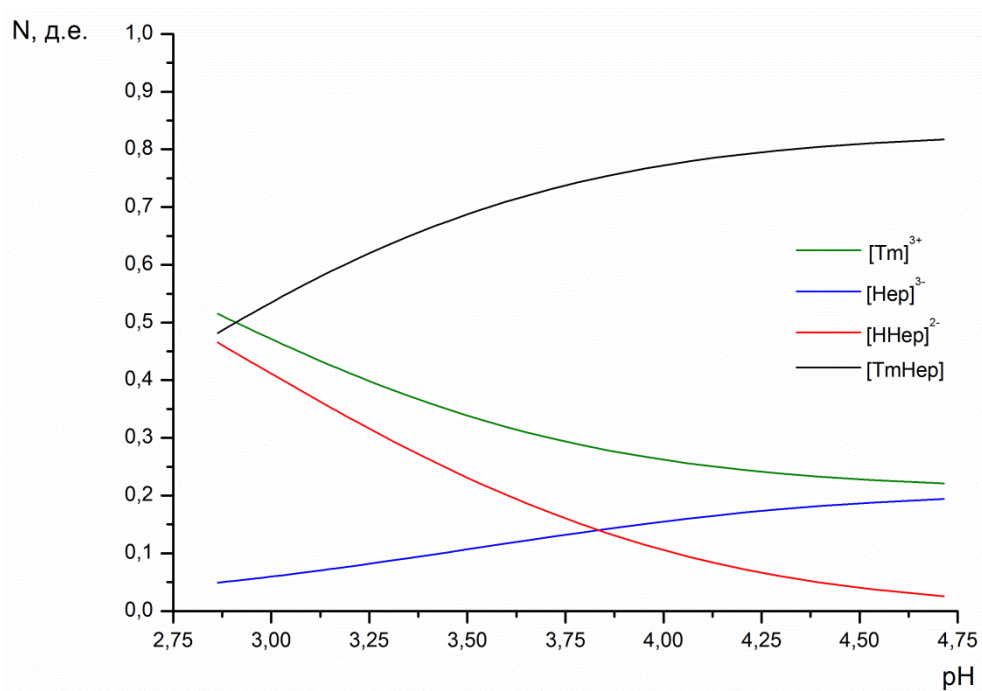


Рис. 4.27. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{TmCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

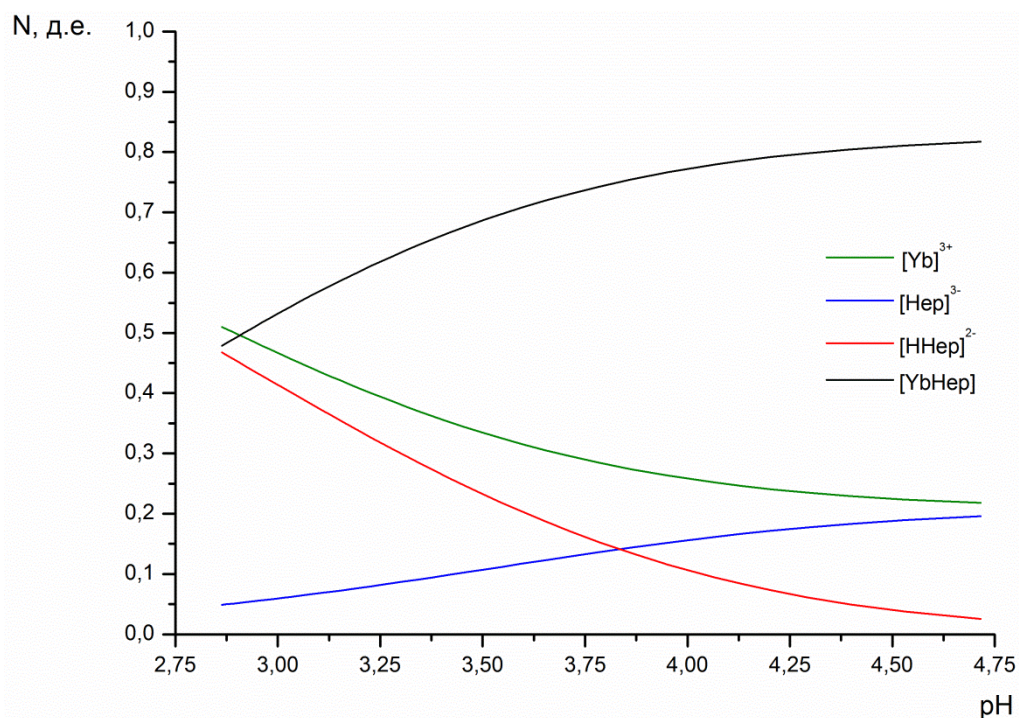


Рис. 4.28. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{YbCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

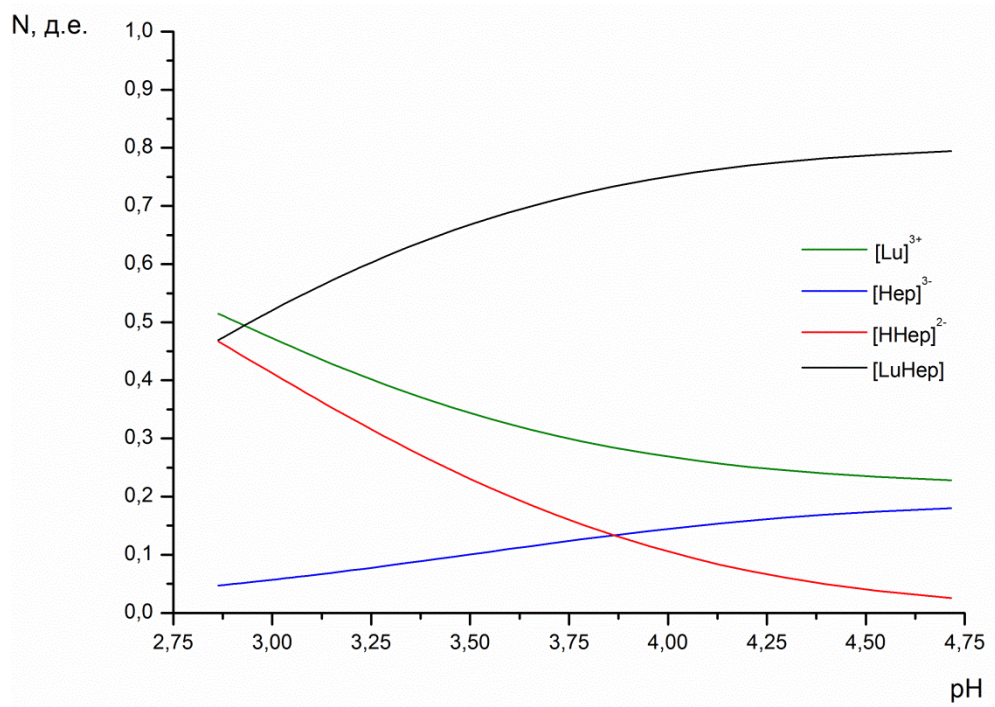


Рис. 4.29. Диаграмма распределения содержания значимых комплексных форм для системы $\text{LuCl}_3 - \text{Na}_3\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ в зависимости от pH

Приложение В

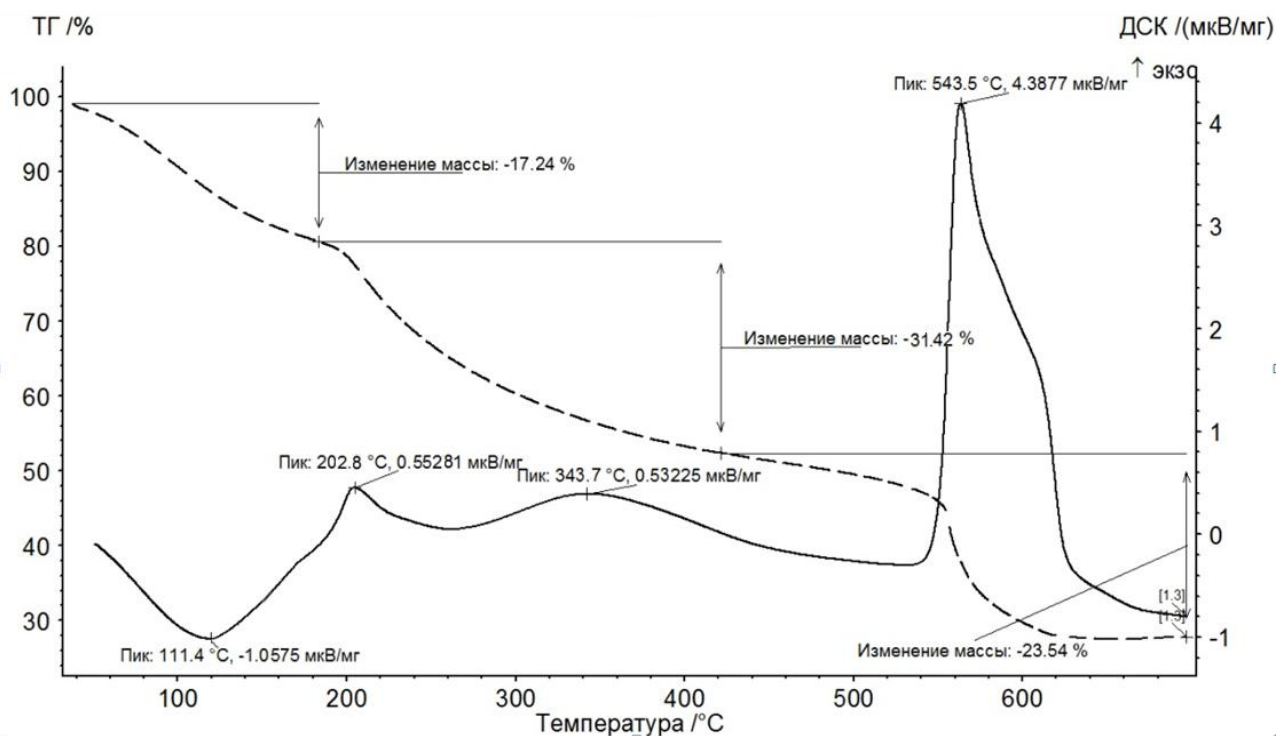


Рис. 4.32. Кривые термического анализа $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Ner}]_n \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

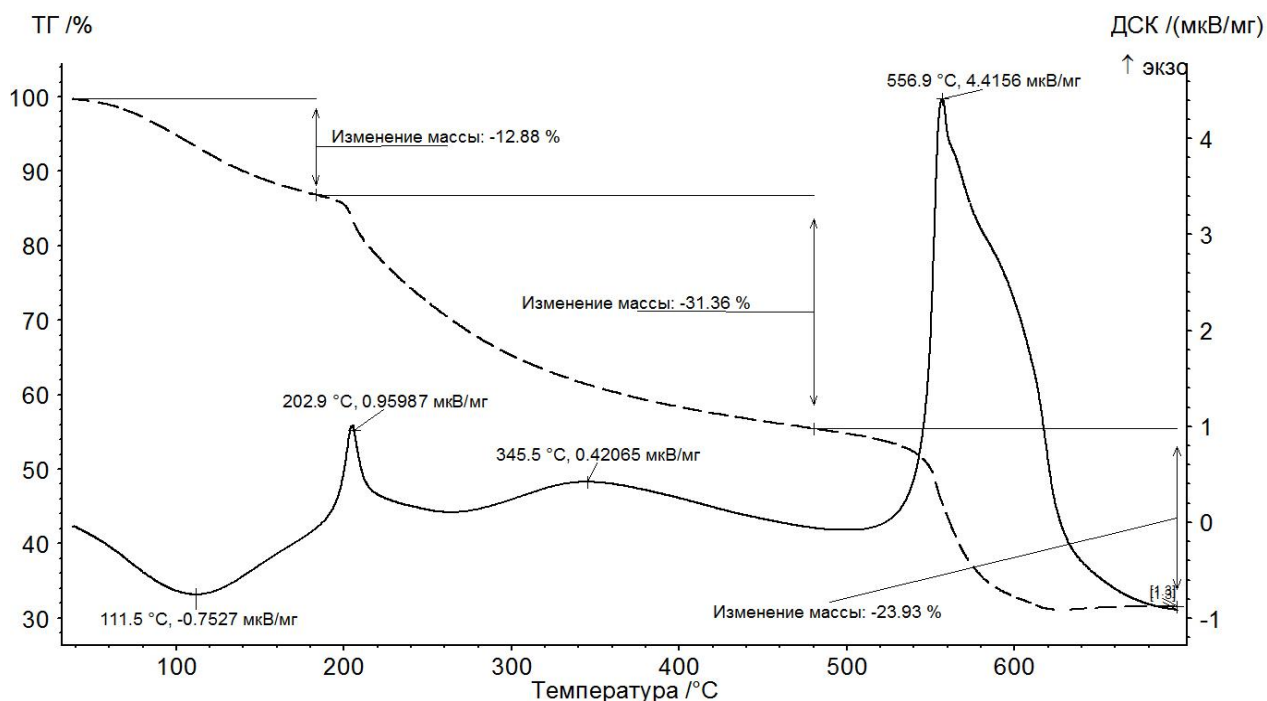


Рис. 4.33. Кривые термического анализа $[\text{Ce}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Ner}]_n \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

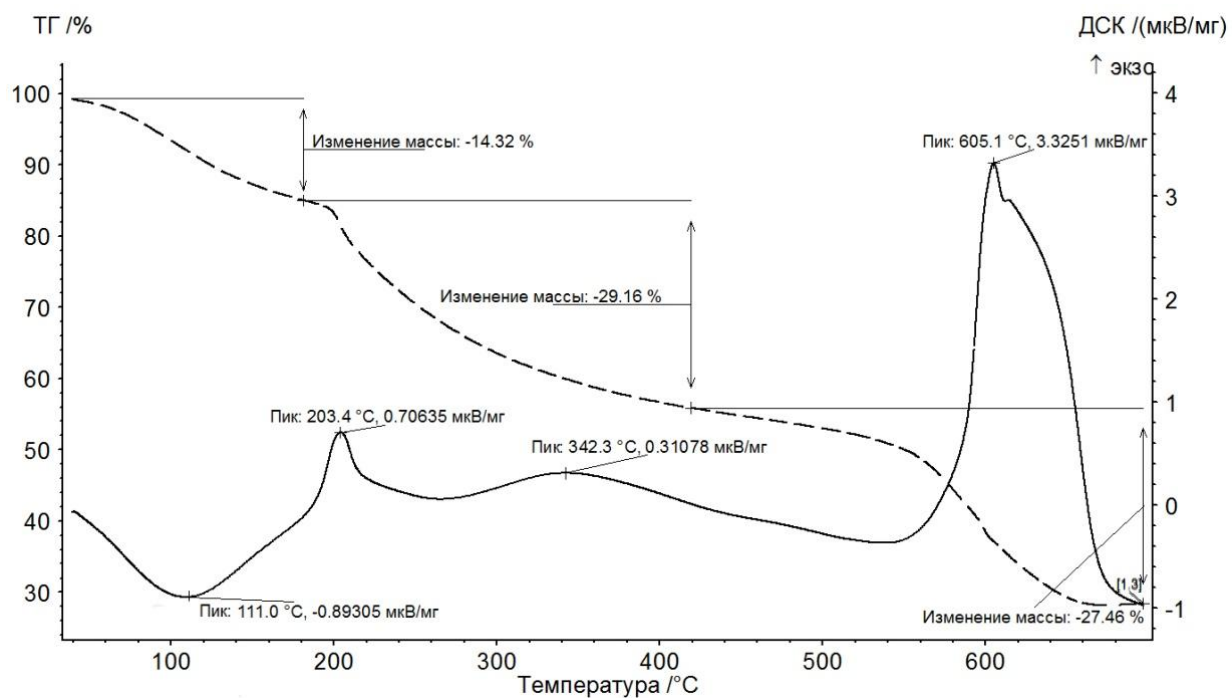


Рис. 4.34. Кривые термического анализа $[\text{Pr}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Nep}]_n \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

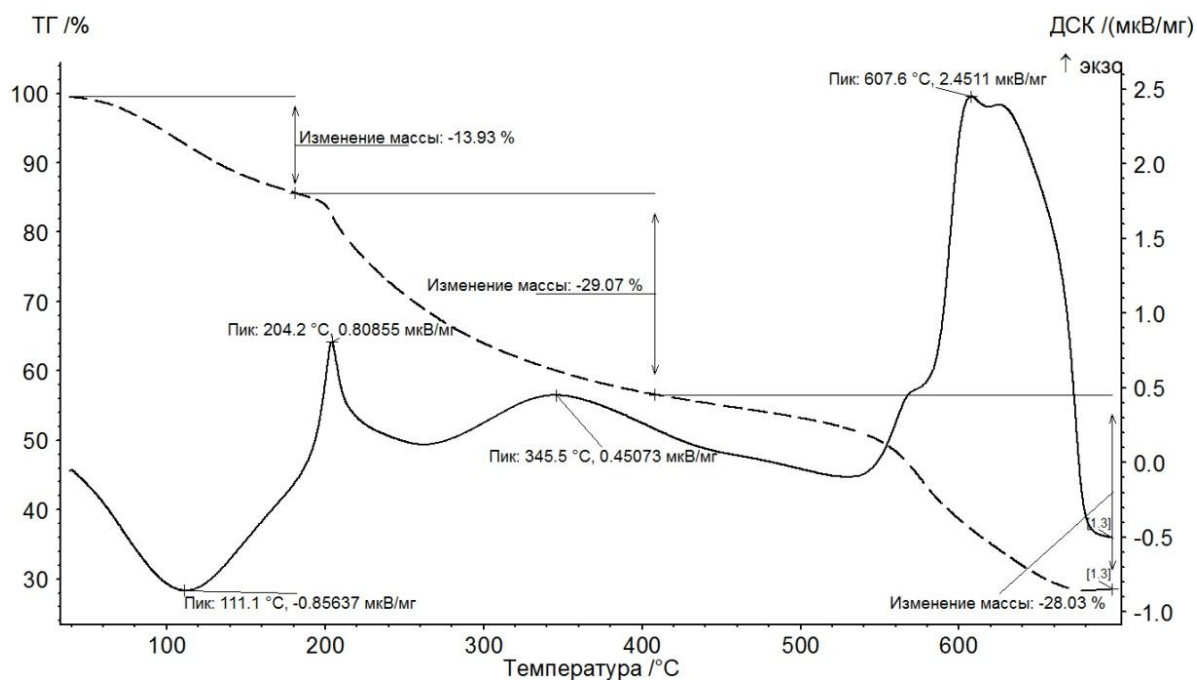


Рис. 4.35. Кривые термического анализа $[\text{Sm}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Nep}]_n \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

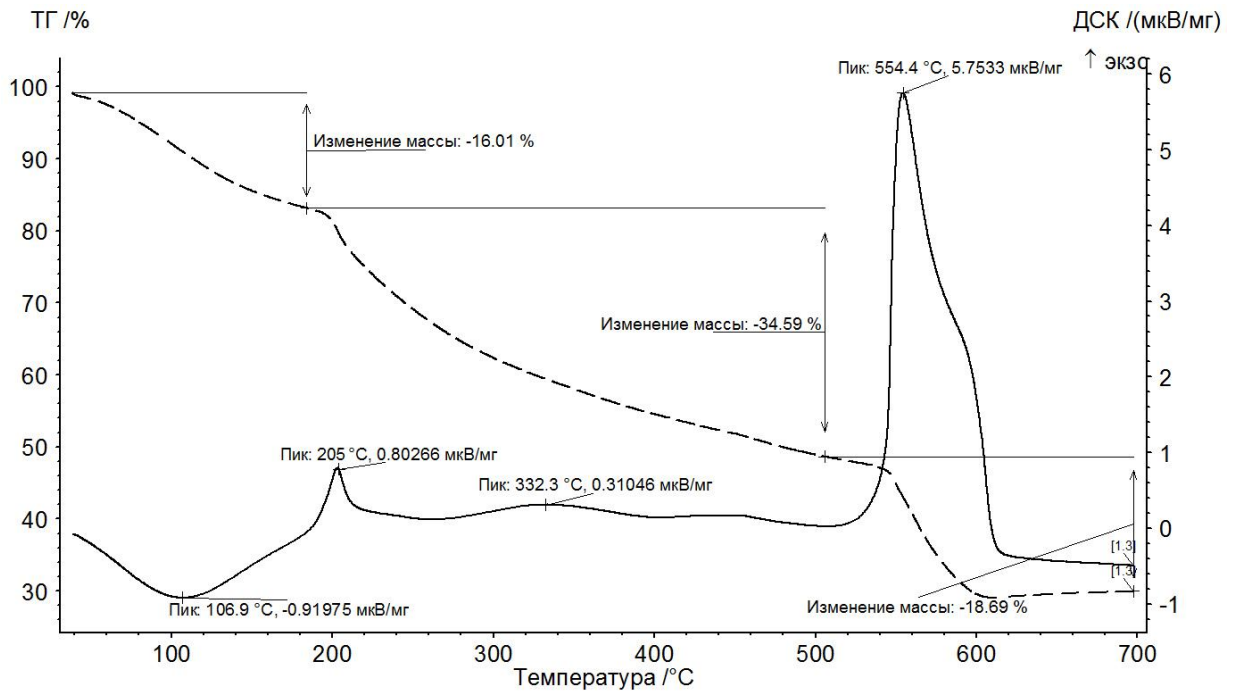


Рис. 4.36. Кривые термического анализа $[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Ner}]_n \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

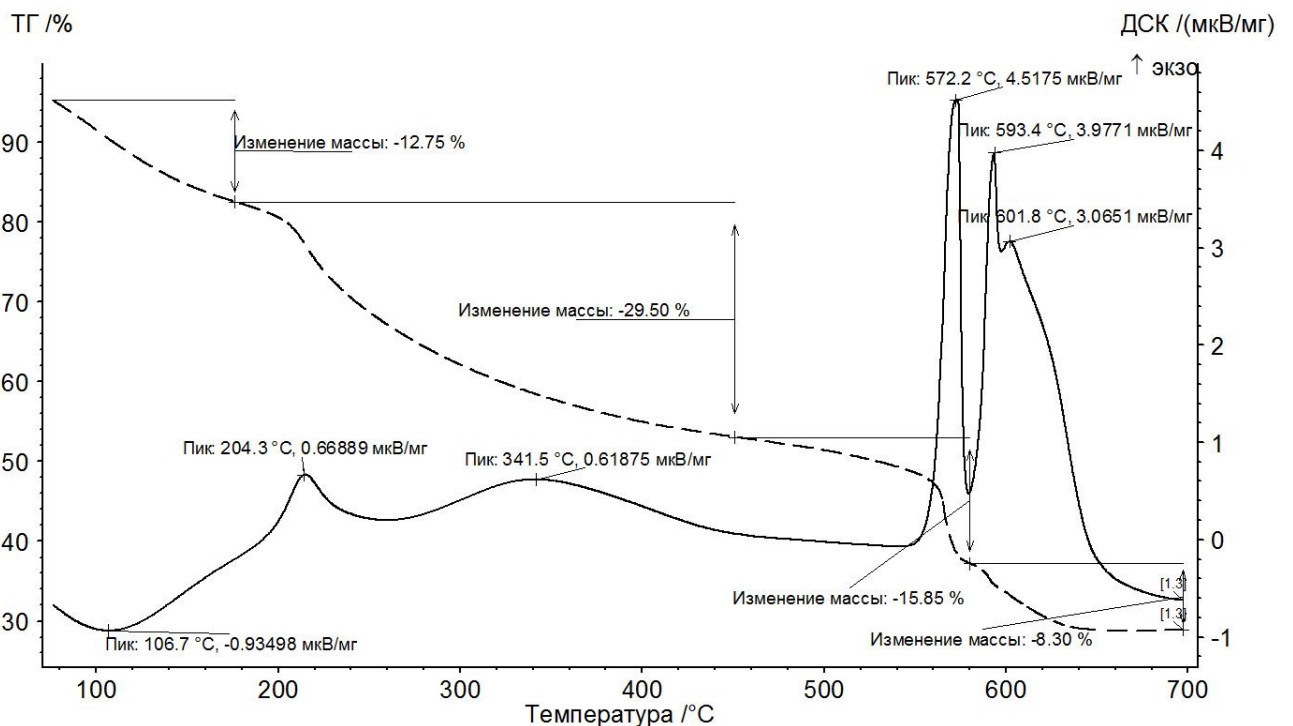


Рис. 4.37. Кривые термического анализа $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Ner}]_n \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

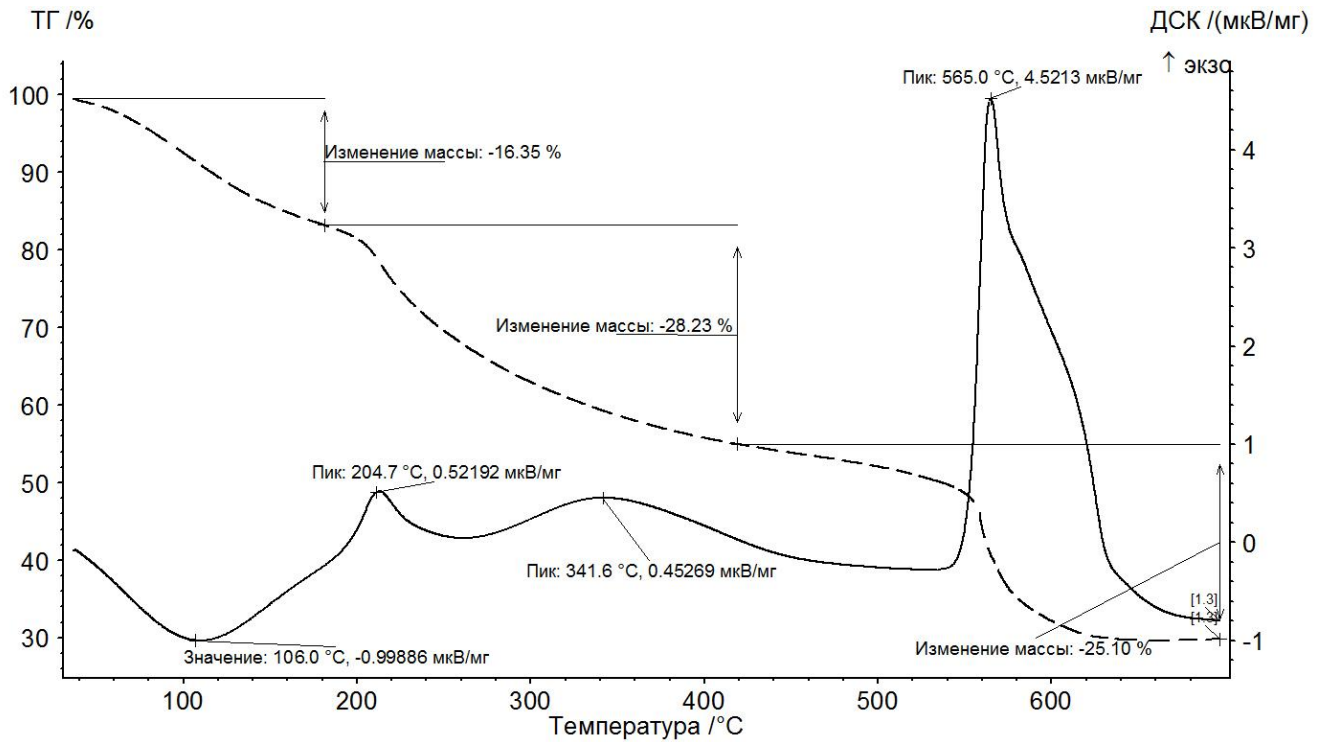


Рис. 4.38. Кривые термического анализа $[\text{Tb}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

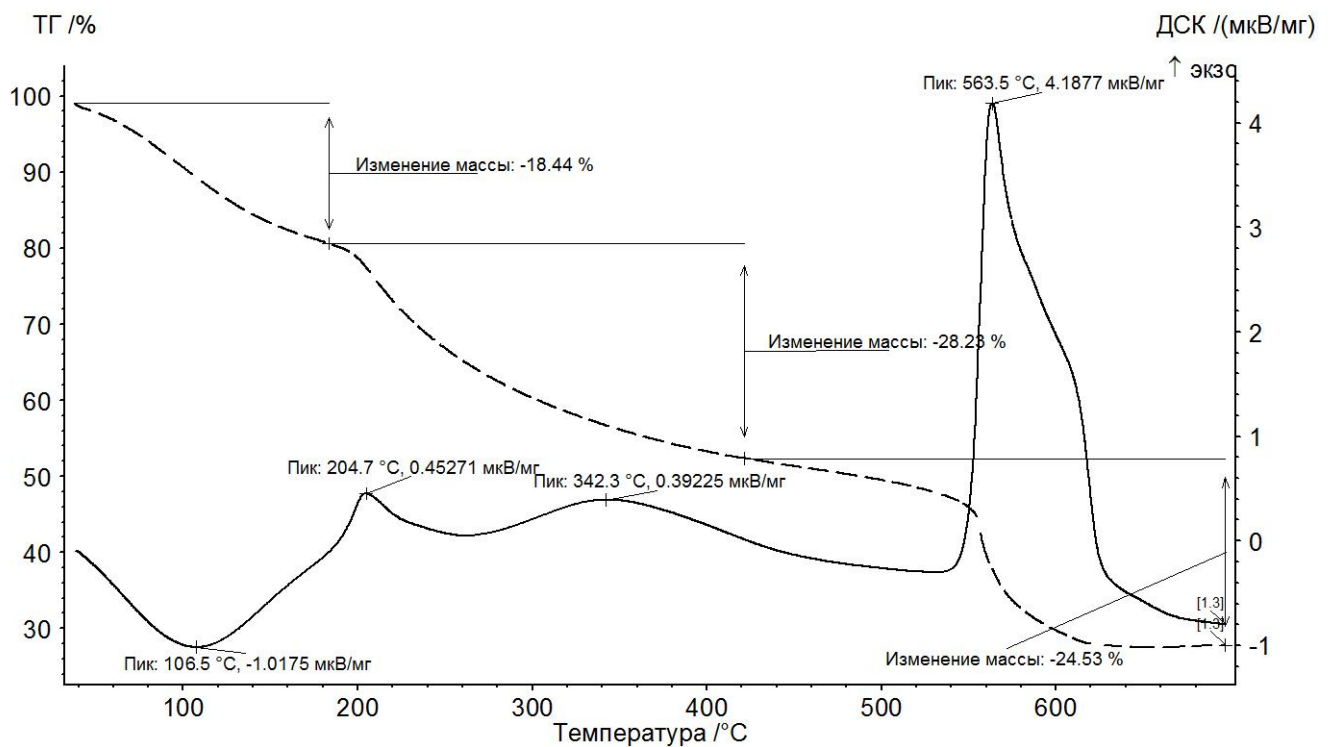


Рис. 4.39. Кривые термического анализа $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

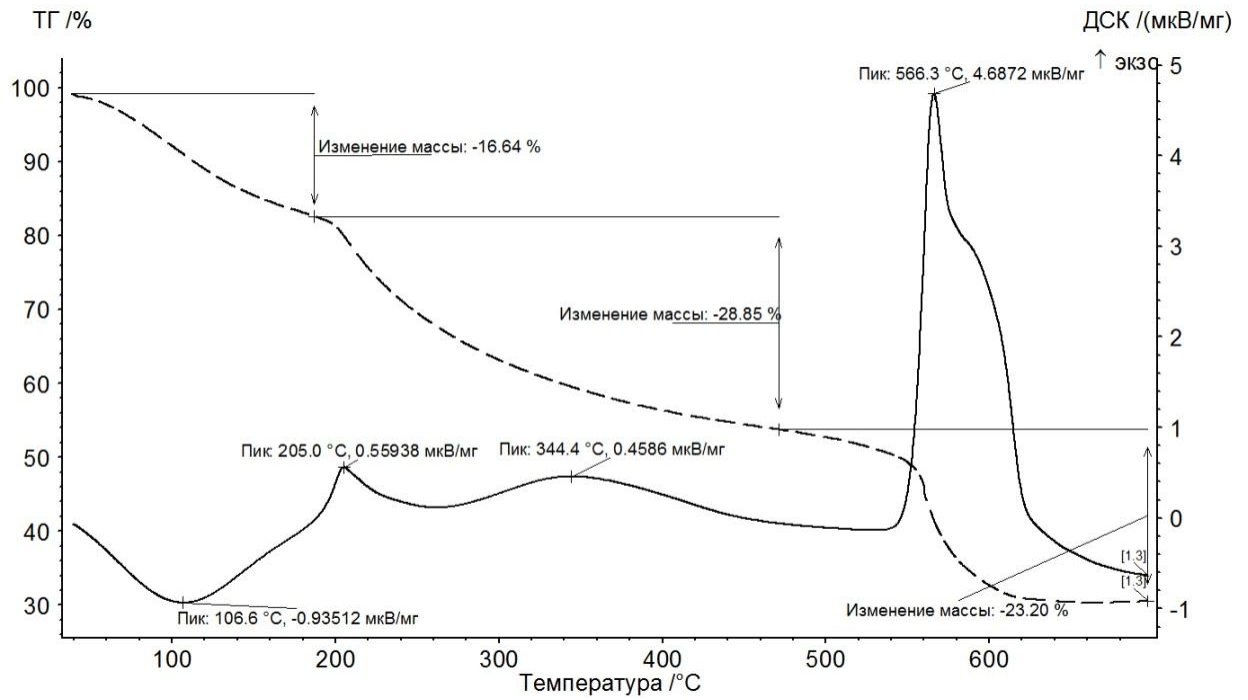


Рис. 4.40. Кривые термического анализа $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

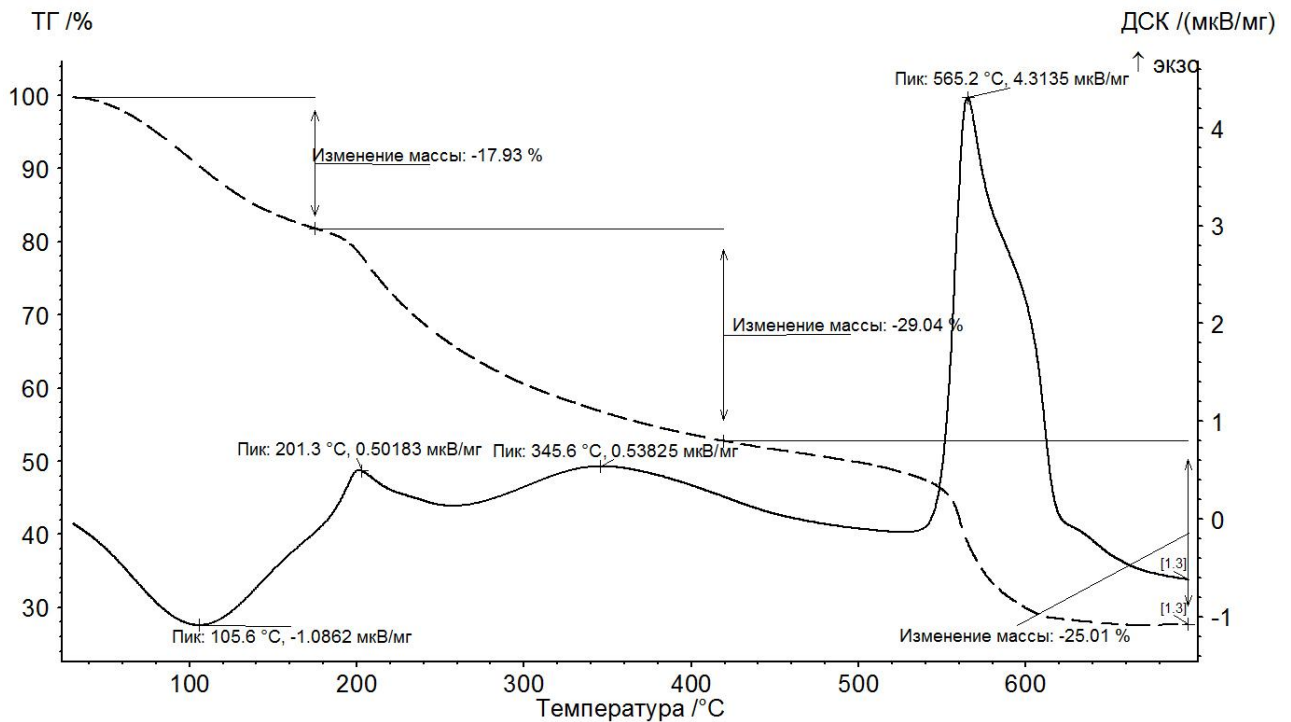


Рис. 4.41. Кривые термического анализа $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

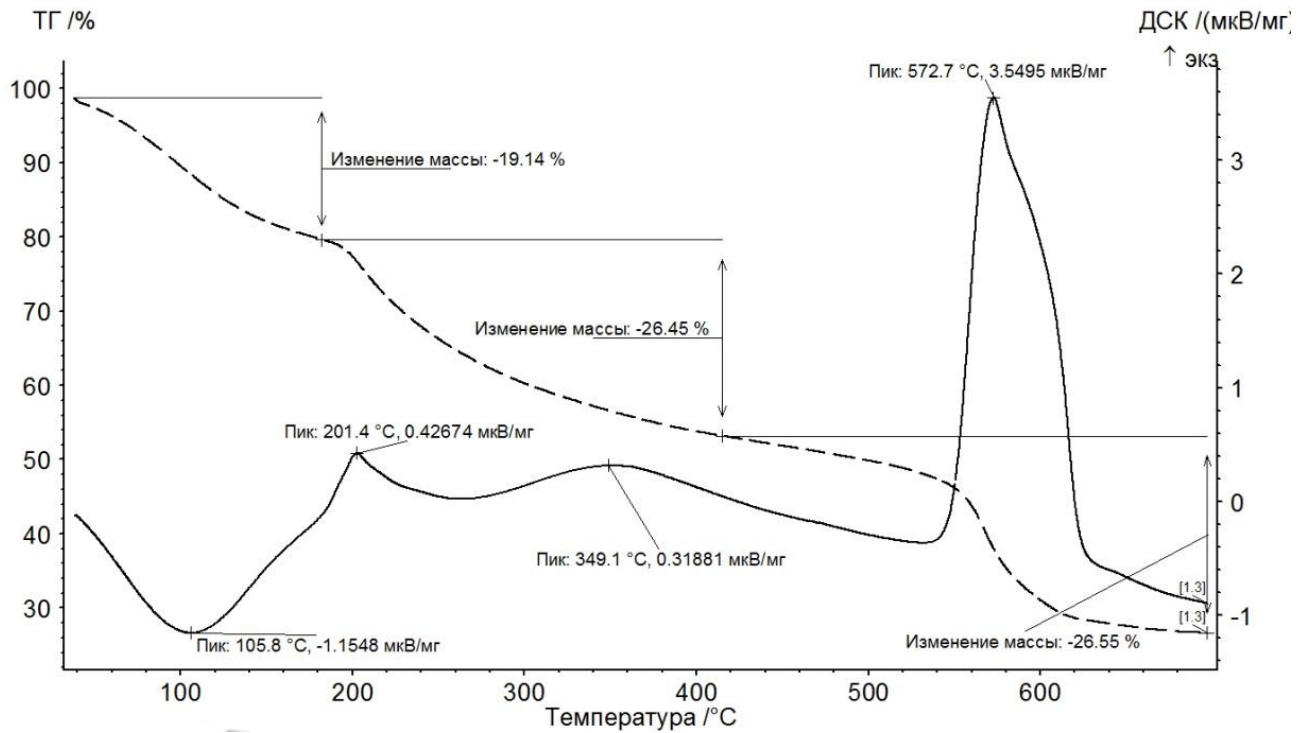


Рис. 4.42. Кривые термического анализа $[\text{Tm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Ner}]_n \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

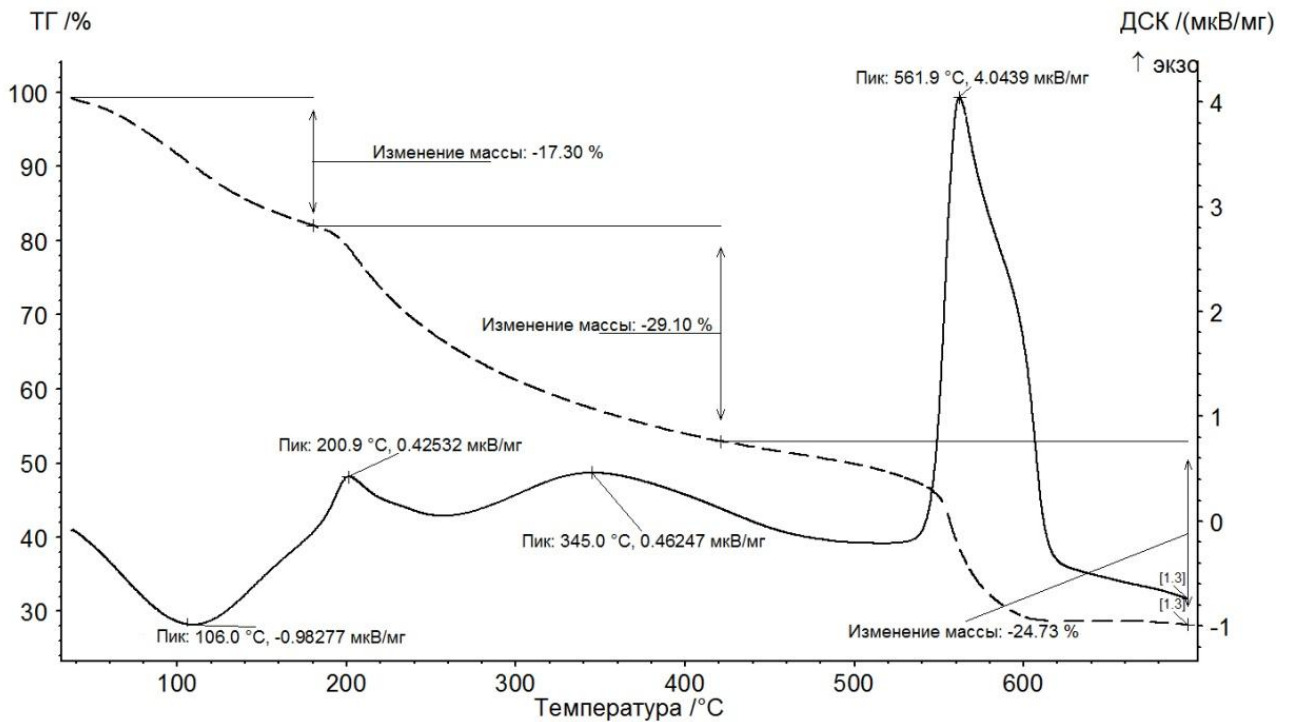


Рис. 4.43. Кривые термического анализа $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Ner}]_n \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

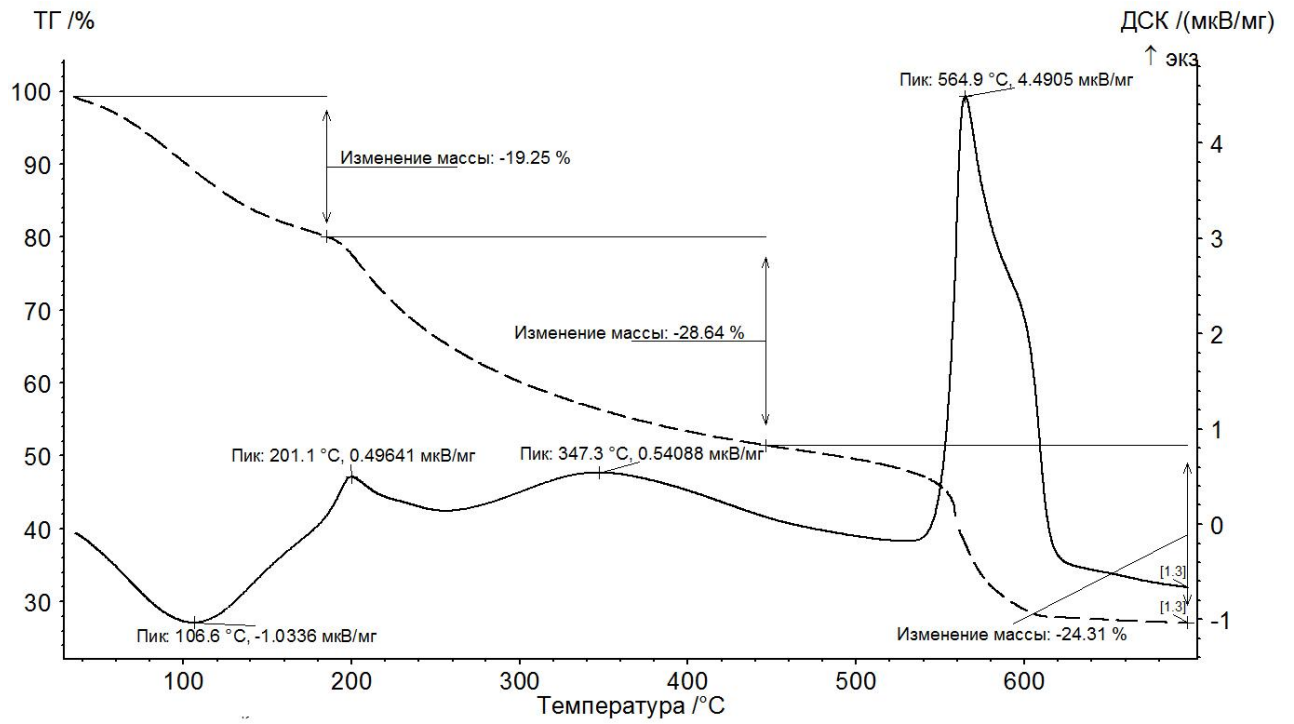
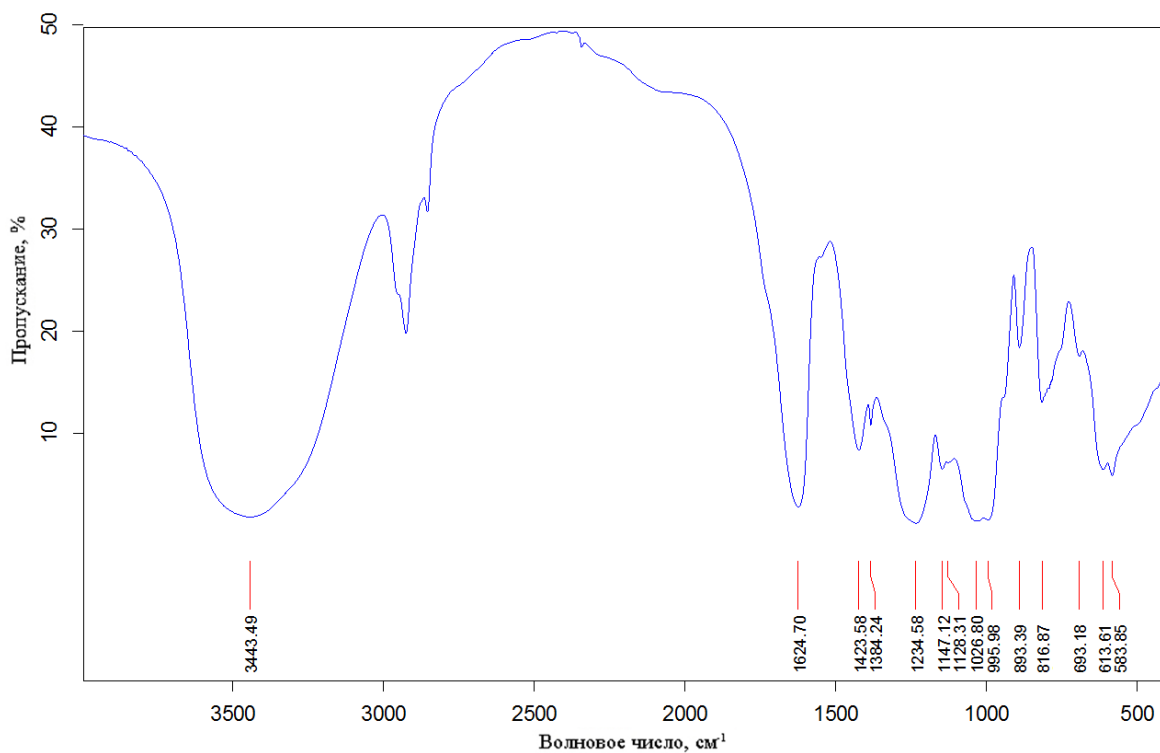
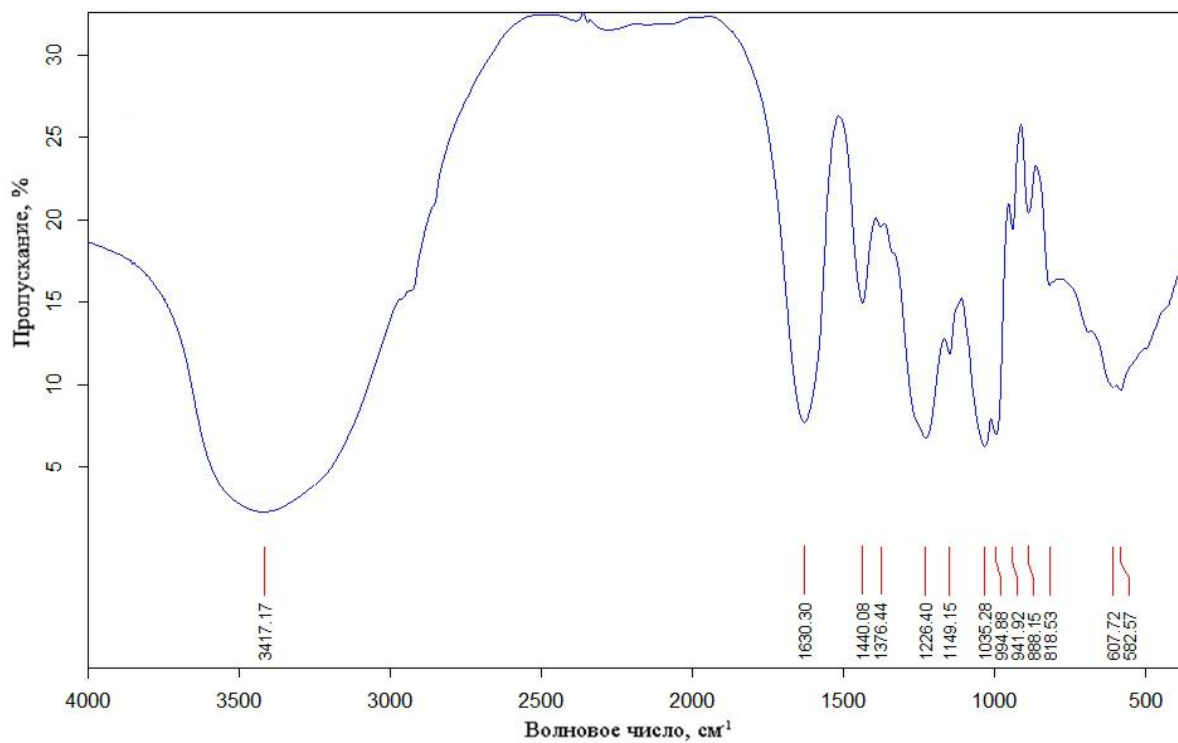
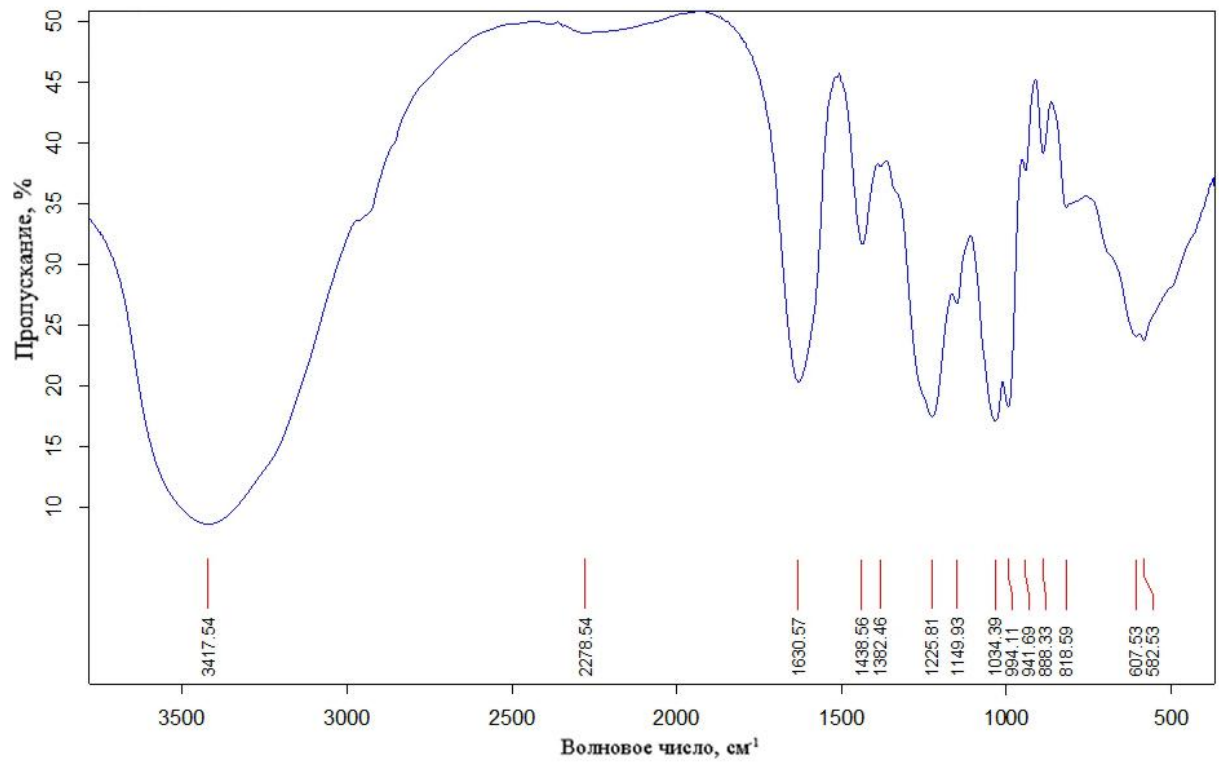
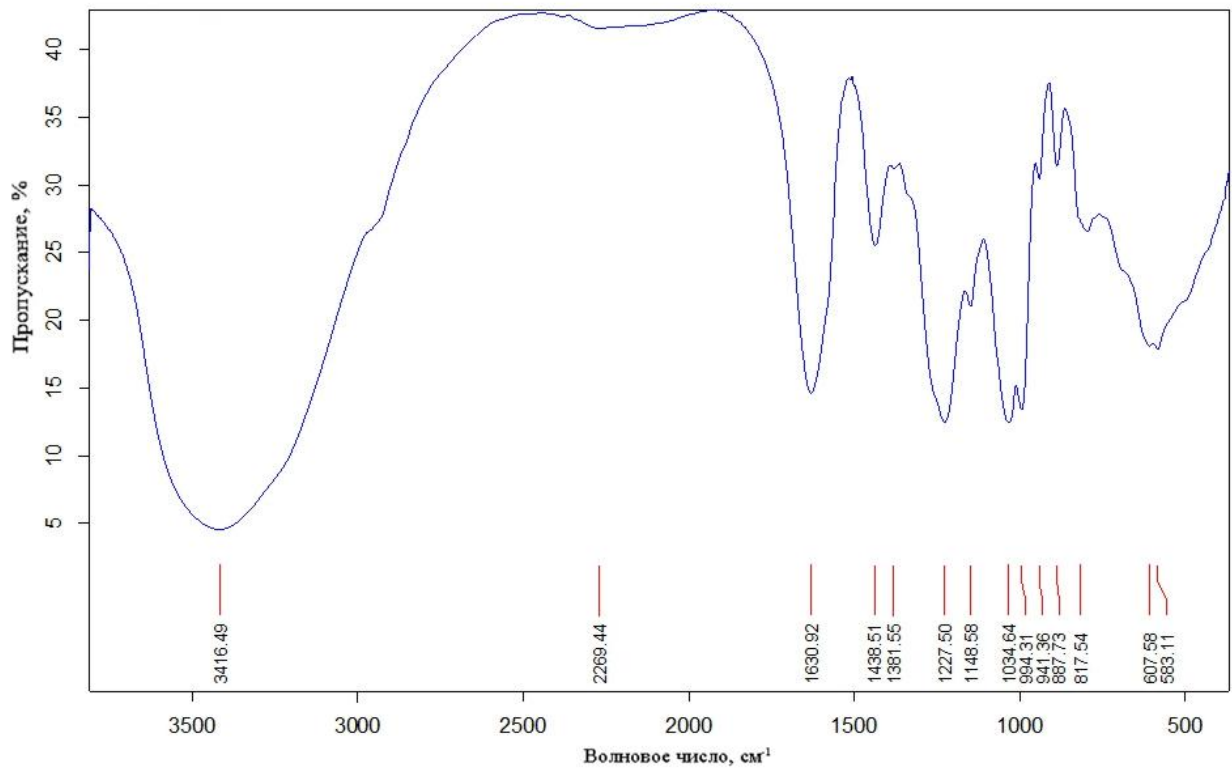


Рис. 4.44. Кривые термического анализа $[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Nep}]_n \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

Приложение Г

Рис. 4.49. ИК-спектр пропускания $[\text{Na}_3\text{Her}]_n$ Рис. 4.50. ИК-спектр пропускания комплекса $[\text{LaHer}]_n$

Рис. 4.51. ИК-спектр пропускания комплекса $[\text{CeHep}]_n$ Рис. 4.52. ИК-спектр пропускания комплекса $[\text{PrHep}]_n$

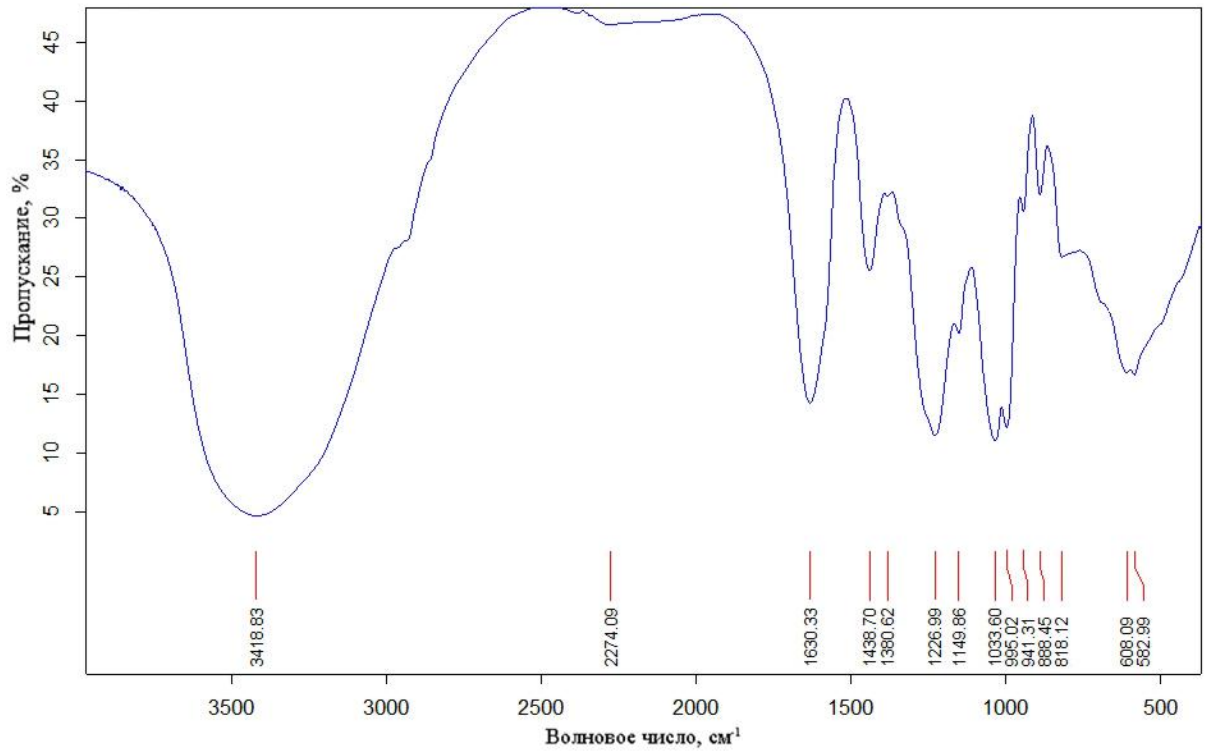


Рис. 4.53. ИК-спектр пропускания комплекса $[SmHer]_n$

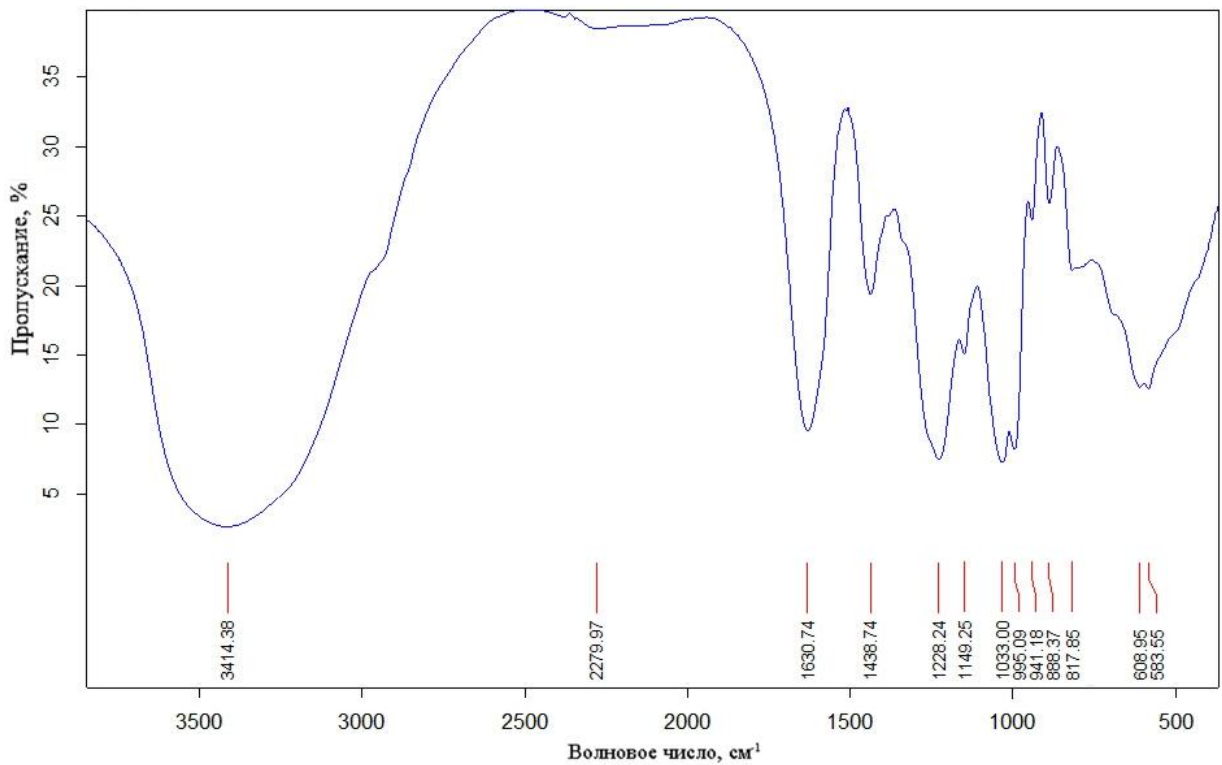


Рис. 4.54. ИК-спектр пропускания комплекса $[EuHer]_n$

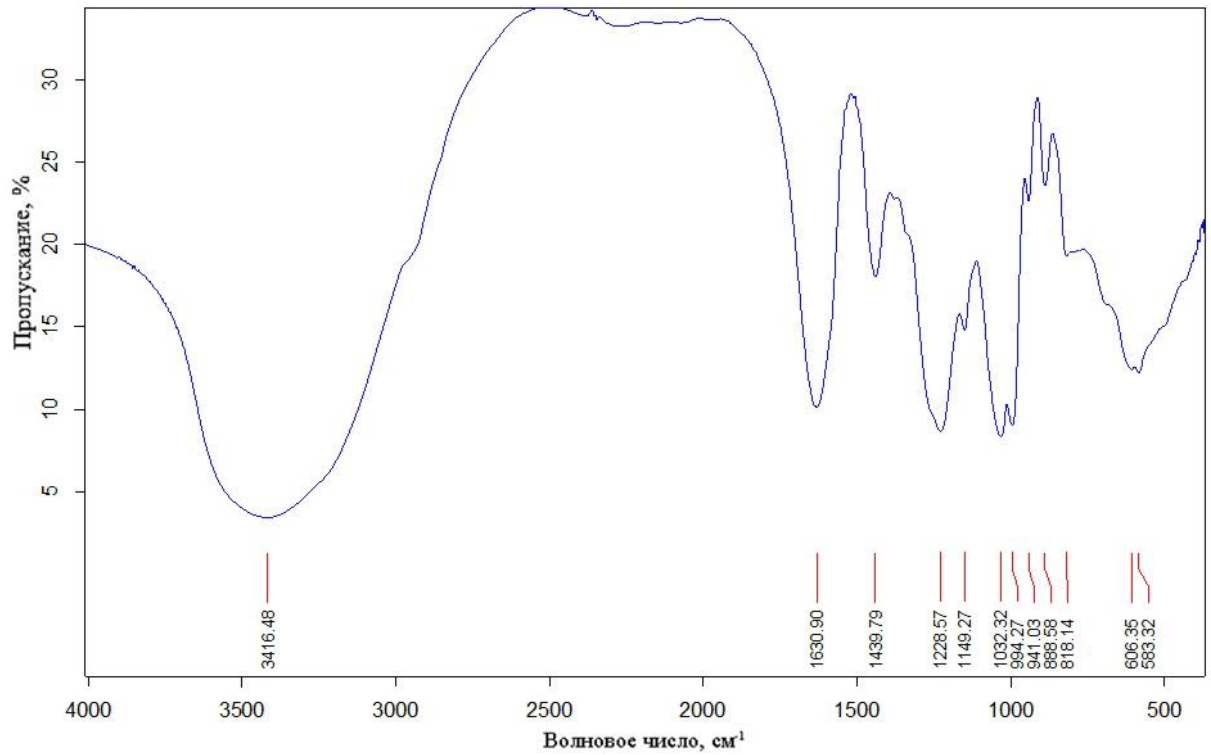


Рис. 4.55. ИК-спектр пропускания комплекса $[GdHep]_n$

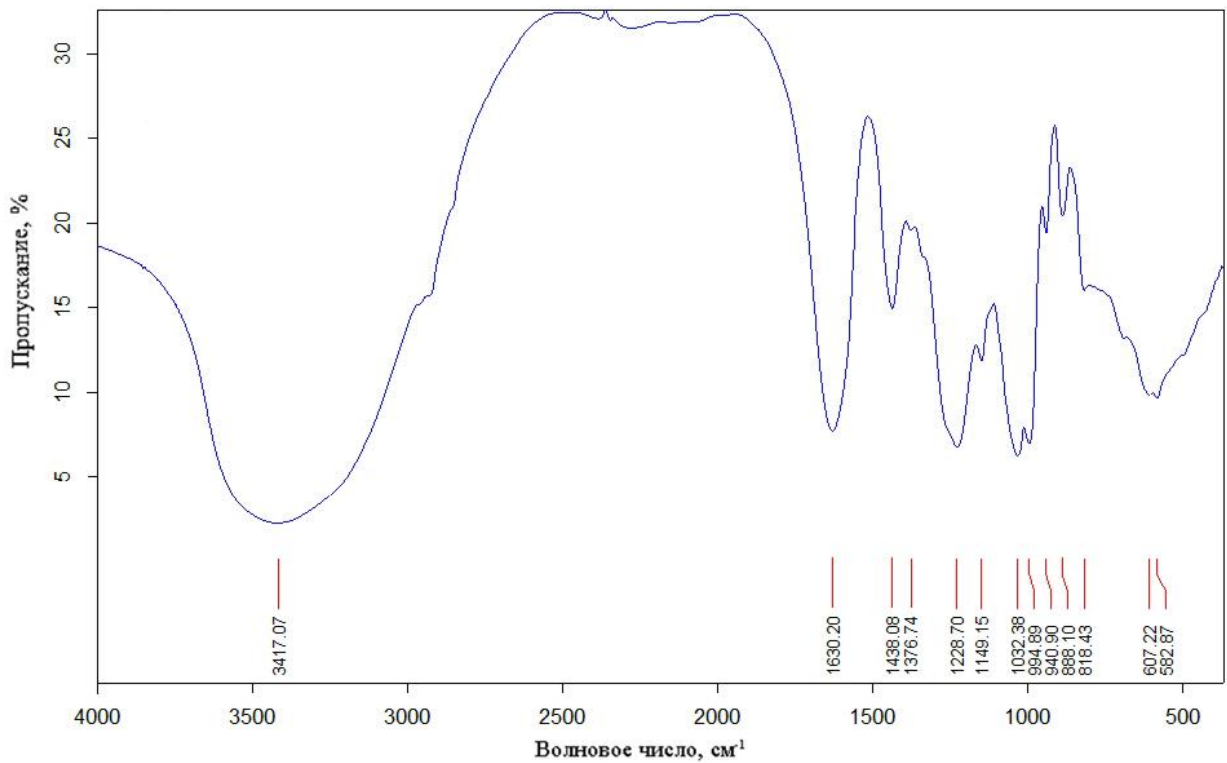


Рис. 4.56. ИК-спектр пропускания комплекса $[TbHep]_n$

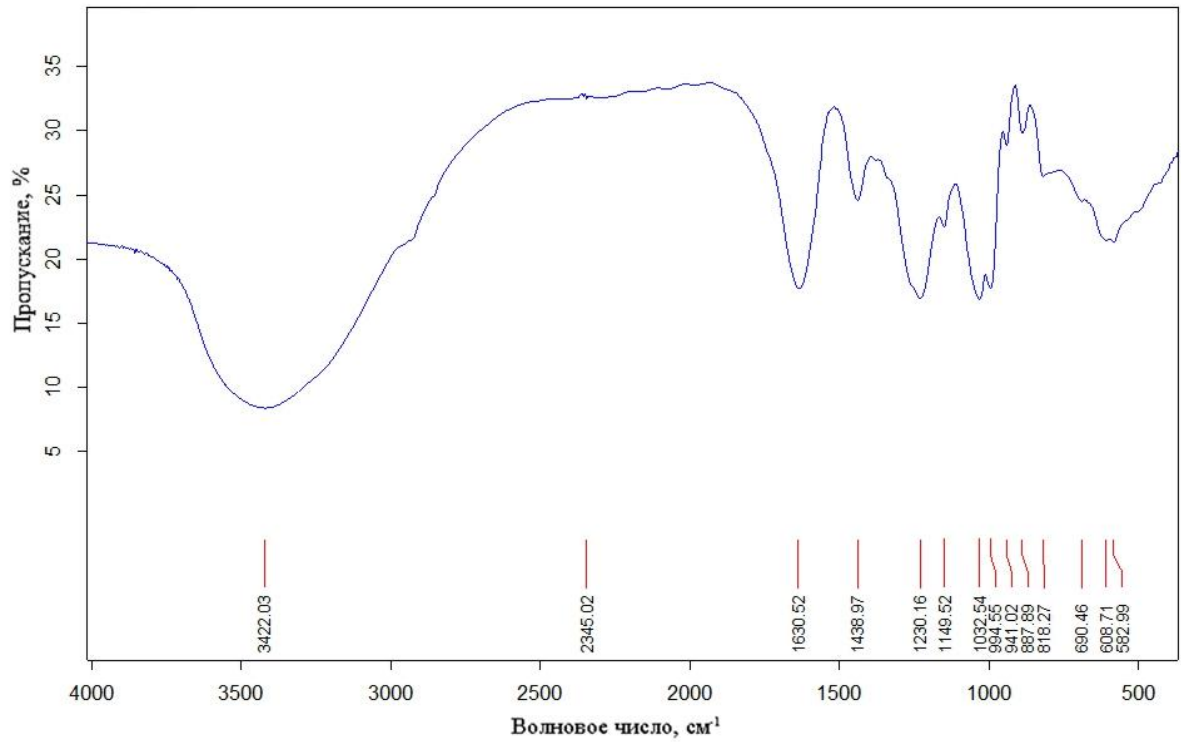


Рис. 4.57. ИК-спектр пропускания комплекса [DuHer]_n

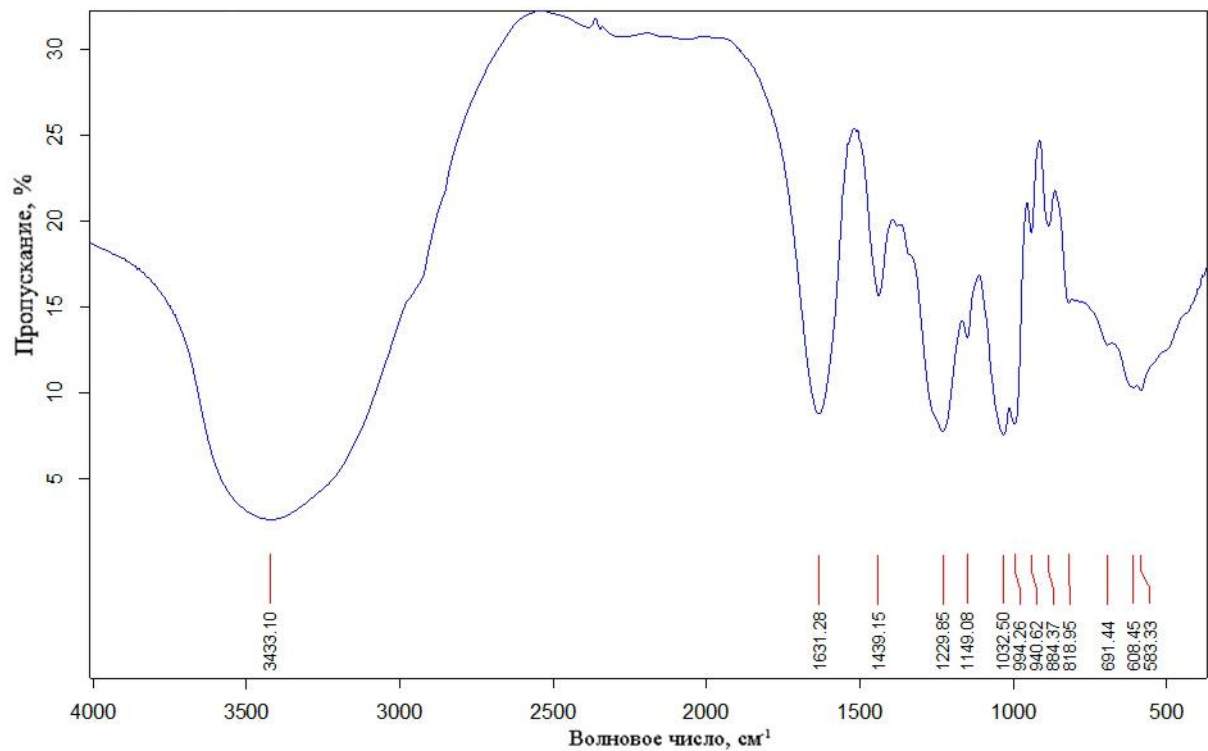


Рис. 4.58. ИК-спектр пропускания комплекса [HoHer]_n

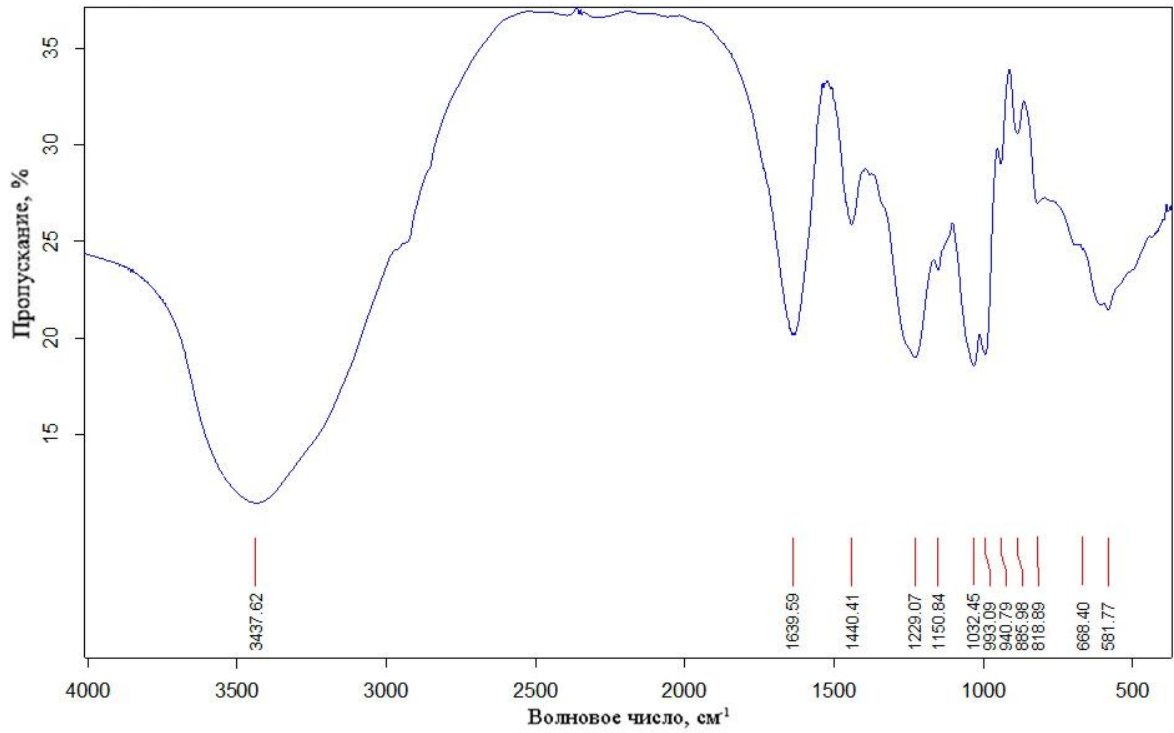


Рис. 4.59. ИК-спектр пропускания комплекса [ErHep]_n

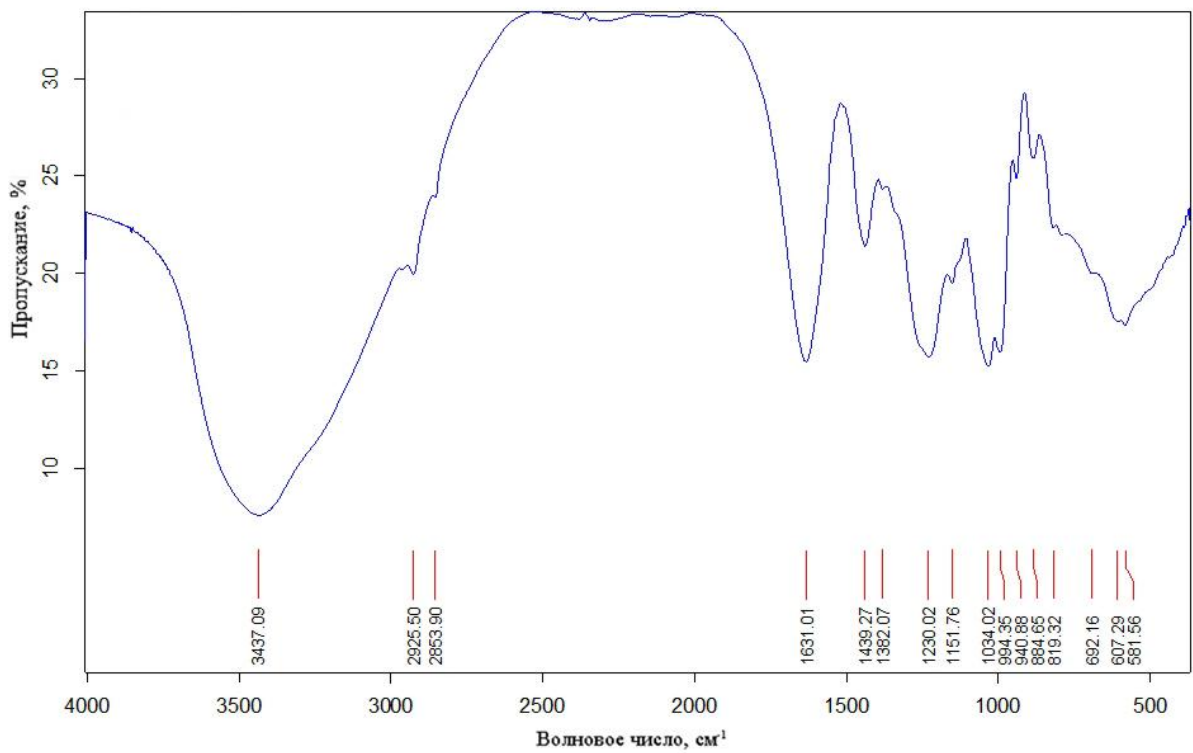


Рис. 4.60. ИК-спектр пропускания комплекса [TmHep]_n

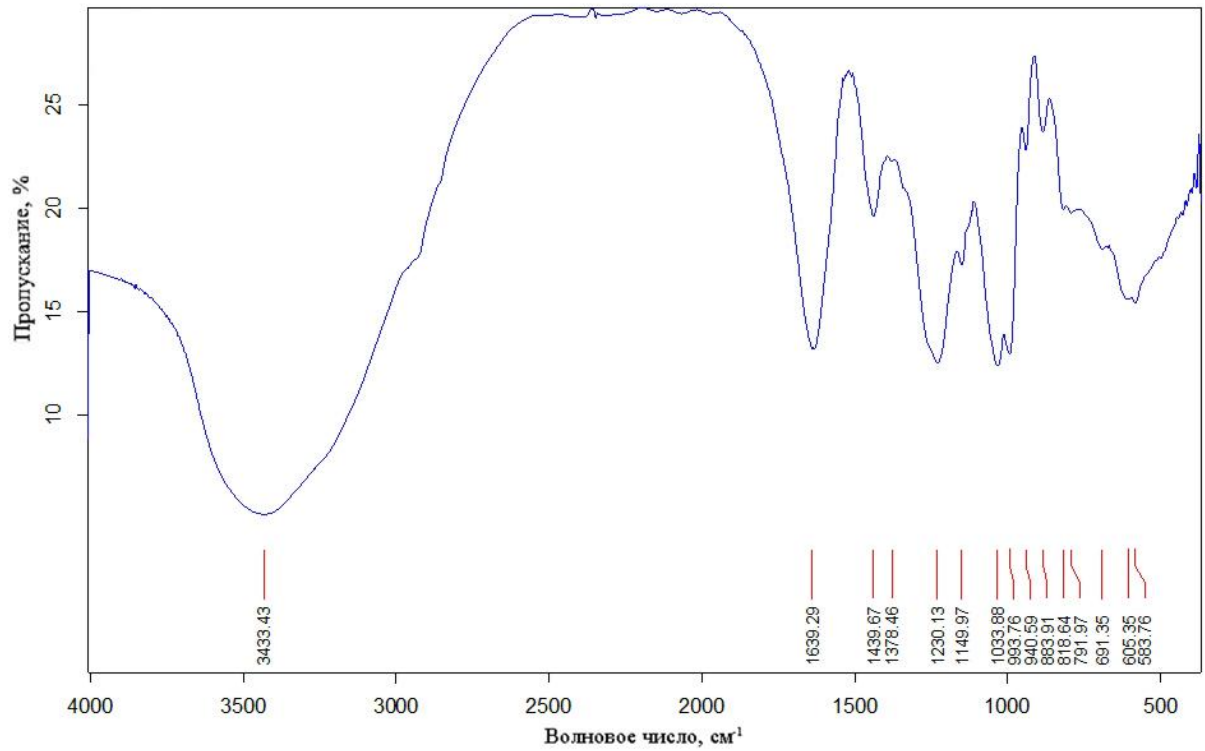


Рис. 4.61. ИК-спектр пропускания комплекса $[YbHer]_n$

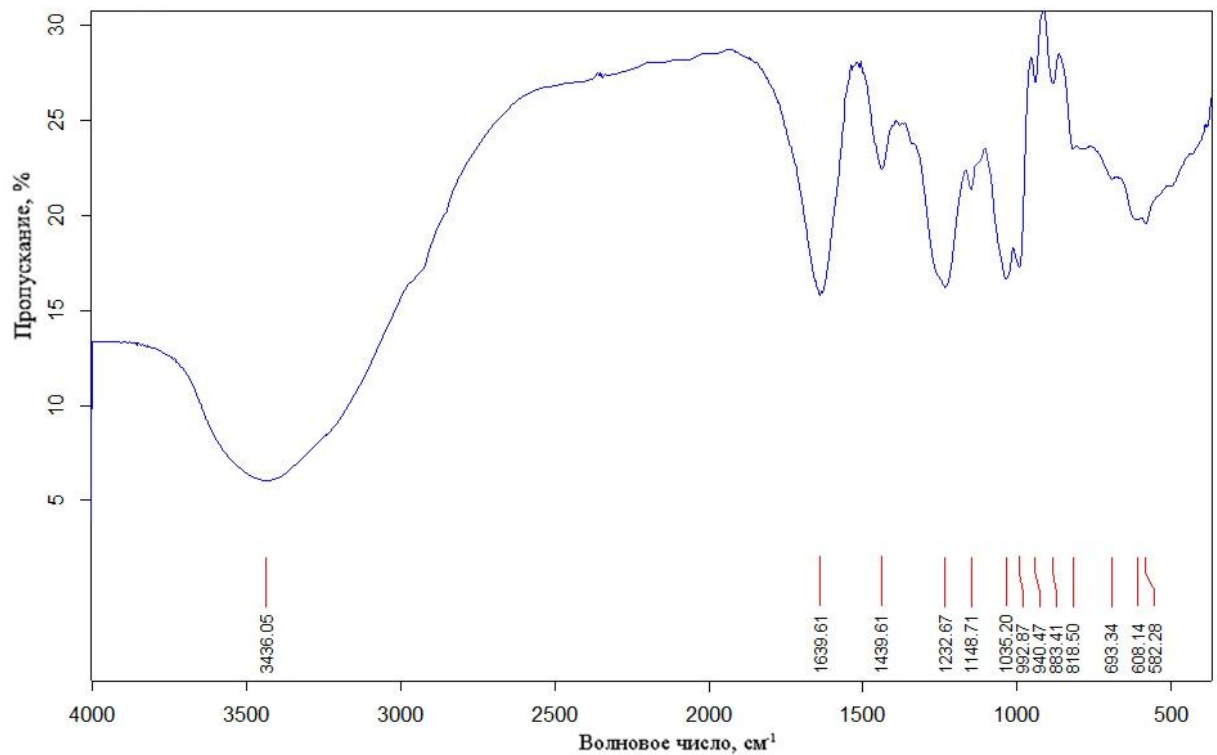
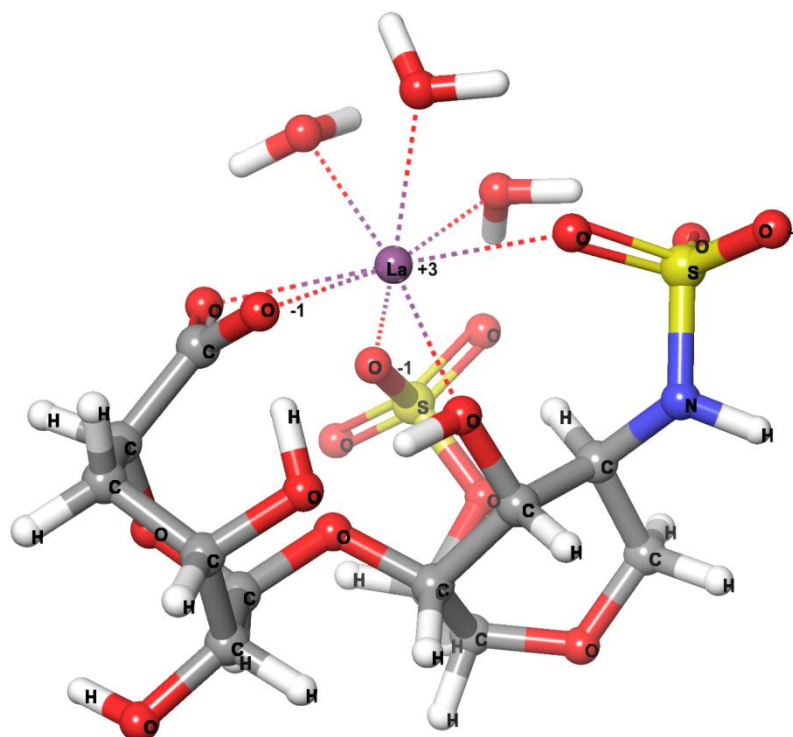
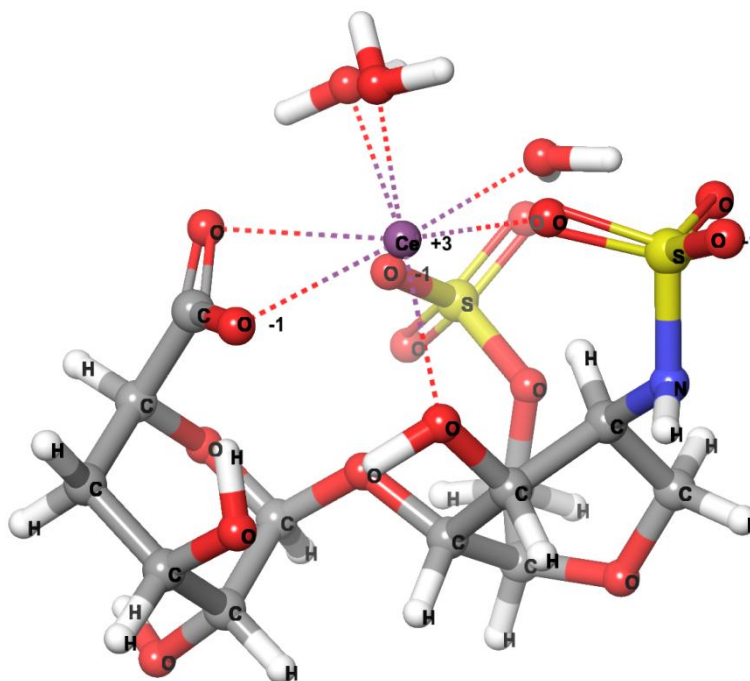


Рис. 4.62. ИК-спектр пропускания комплекса $[LuHer]_n$

Приложение Д

Рис. 4.65. Молекулярное строение комплекса $[La(H_2O)_3Her]_n$ Рис. 4.66. Молекулярное строение комплекса $[Ce(H_2O)_3Her]_n$

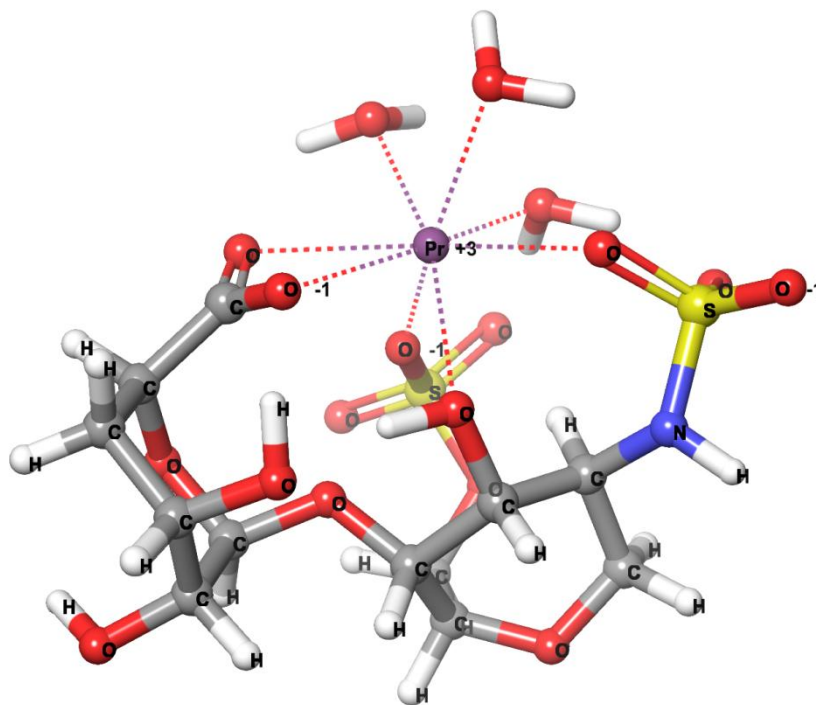


Рис. 4.67. Молекулярное строение комплекса $[\text{Pr}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Her}]_n$

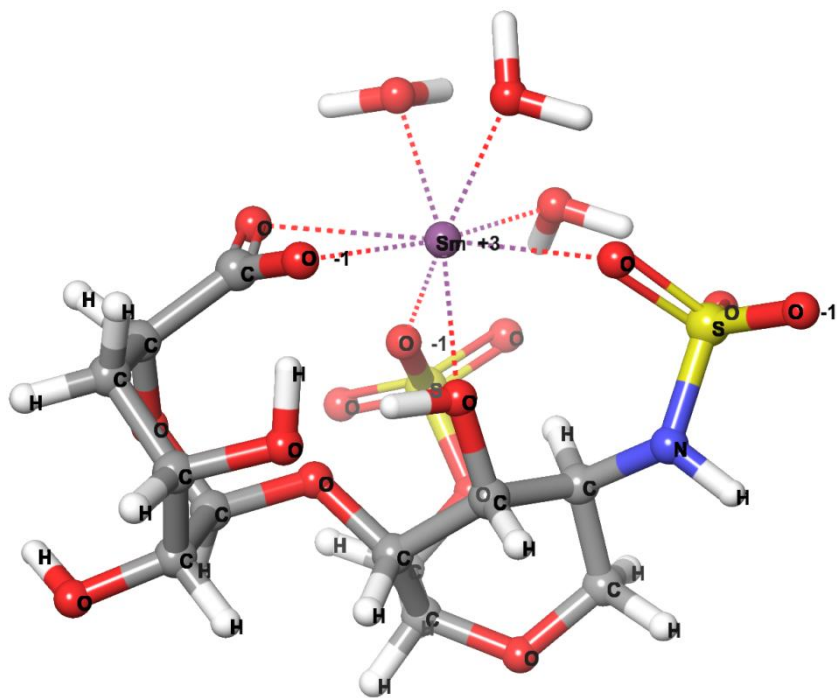


Рис. 4.68. Молекулярное строение комплекса $[\text{Sm}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Her}]_n$

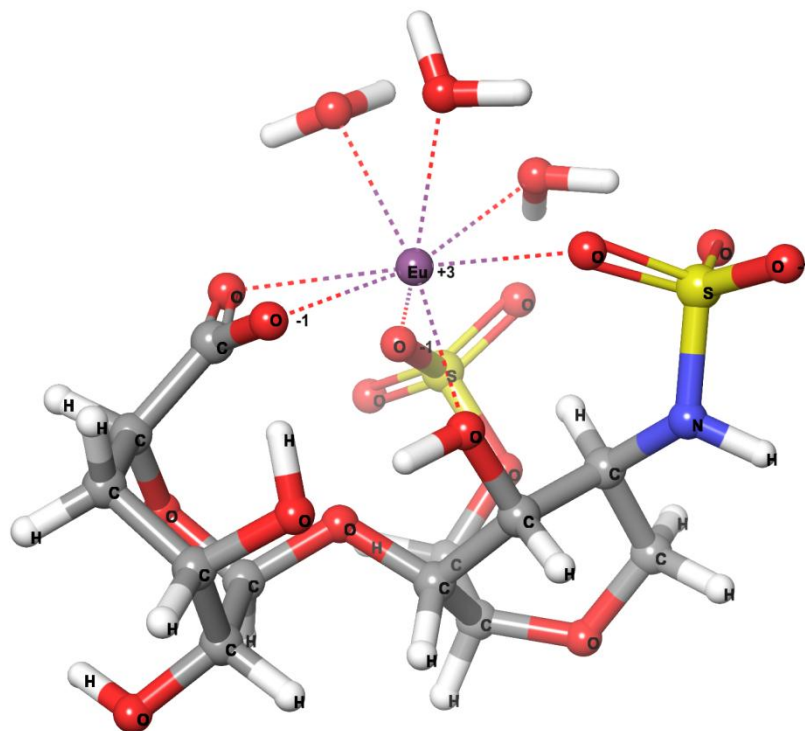


Рис. 4.69. Молекулярное строение комплекса $[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Her}]_n$

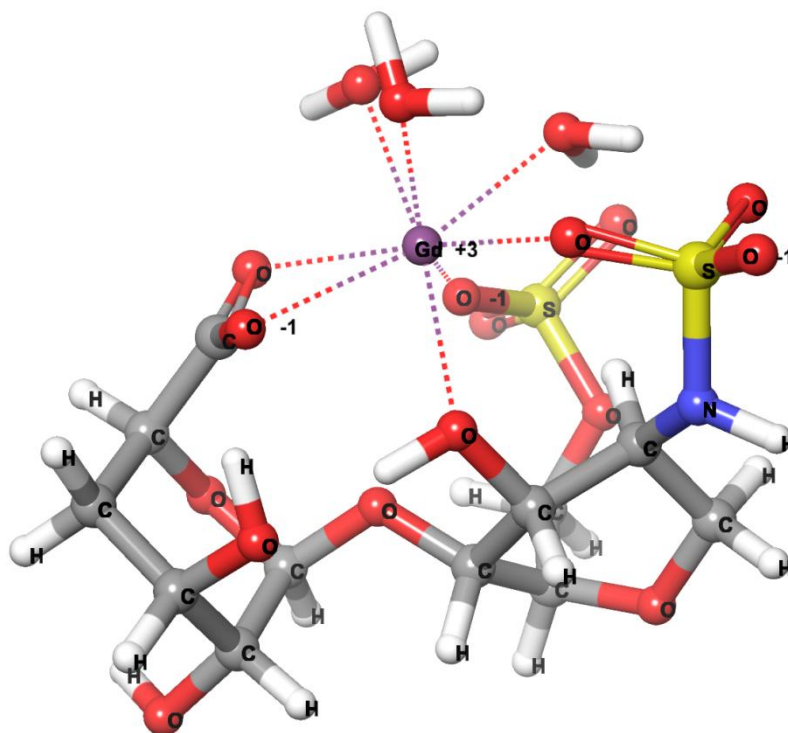


Рис. 4.70. Молекулярное строение комплекса $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Her}]_n$

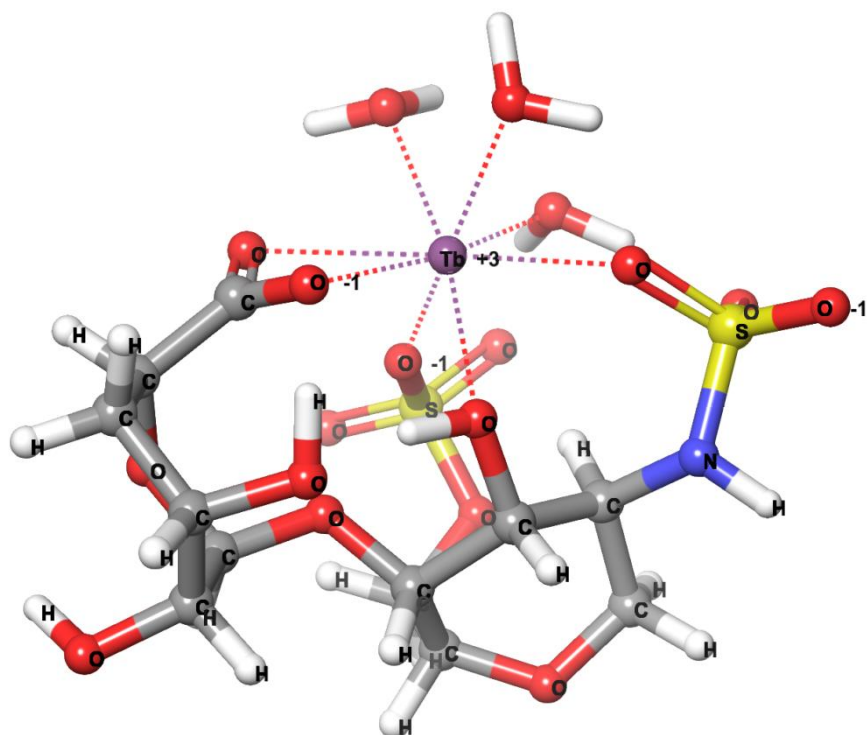


Рис. 4.71. Молекулярное строение комплекса $[\text{Tb}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$

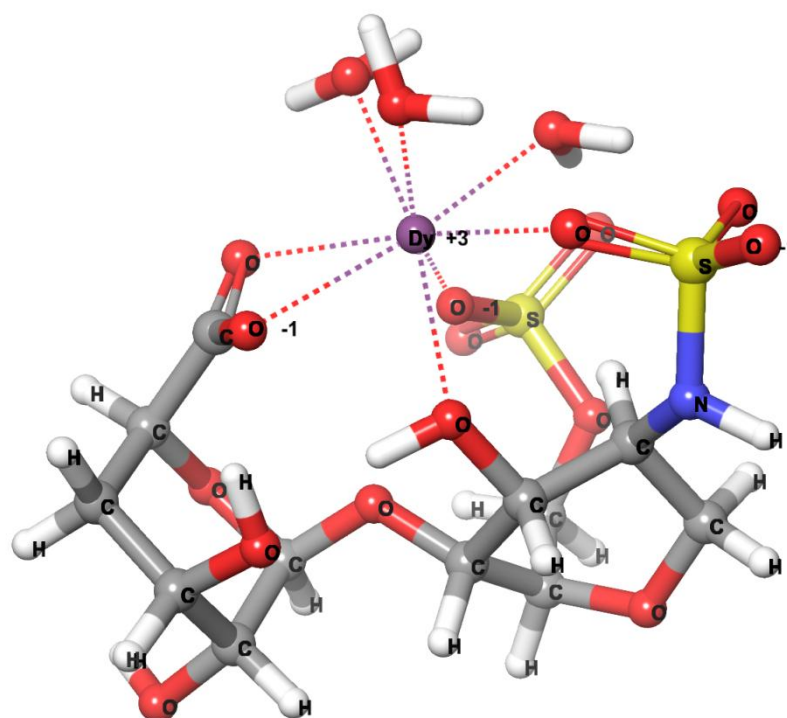


Рис. 4.72. Молекулярное строение комплекса $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$

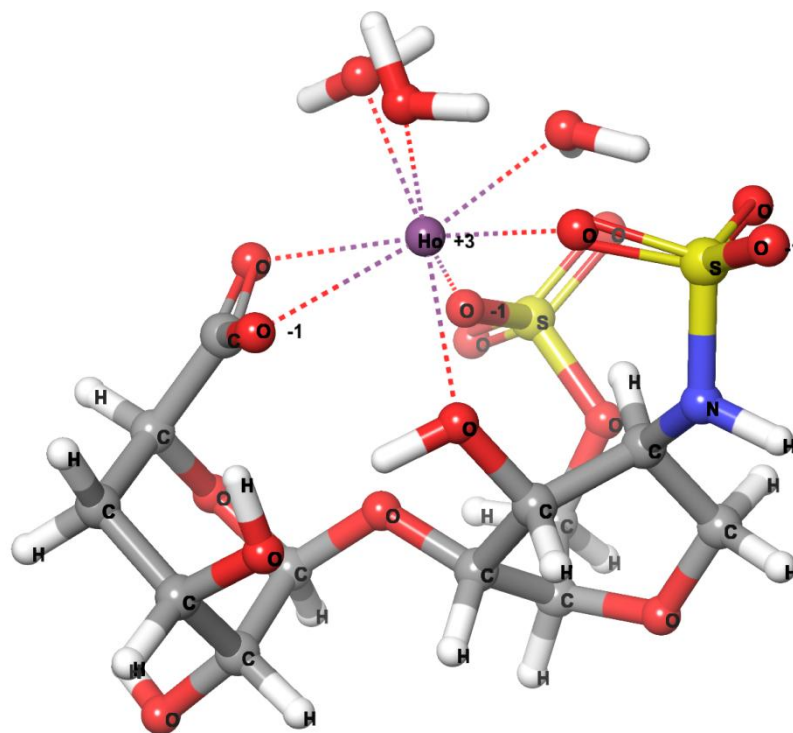


Рис. 4.73. Молекулярное строение комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Her}]_n$

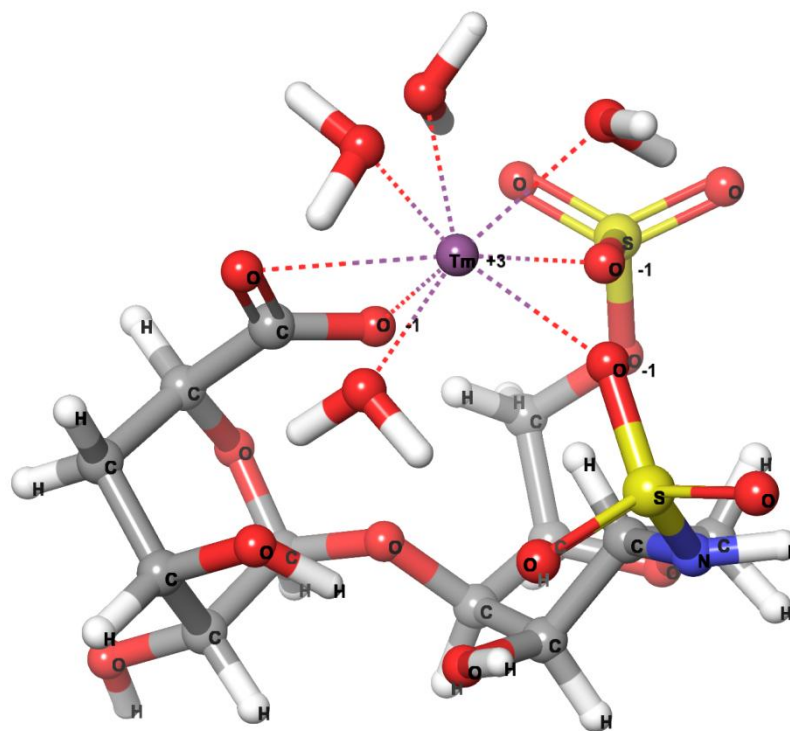


Рис. 4.75. Молекулярное строение комплекса $[\text{Tm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Her}]_n$

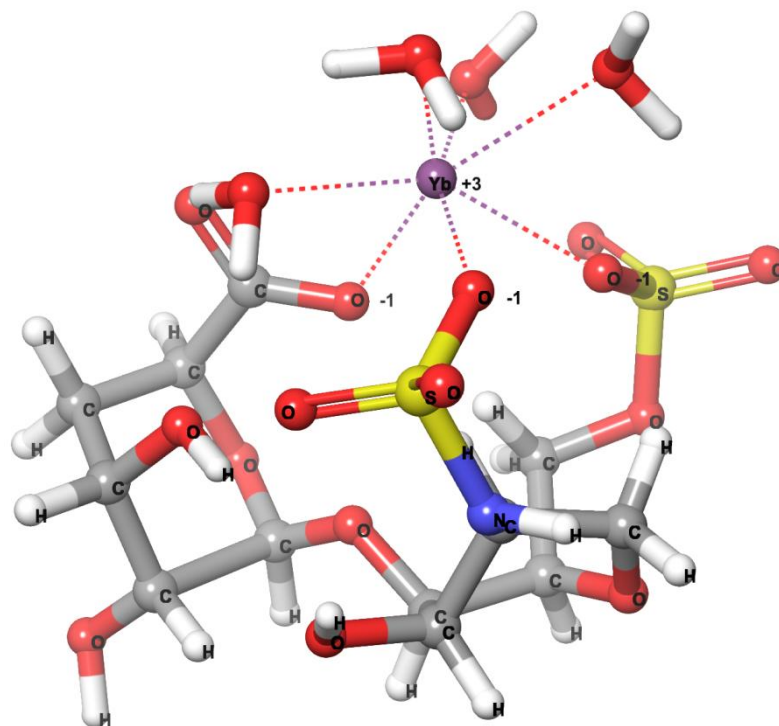


Рис. 4.76. Молекулярное строение комплекса $[Yb(H_2O)_4Her]_n$

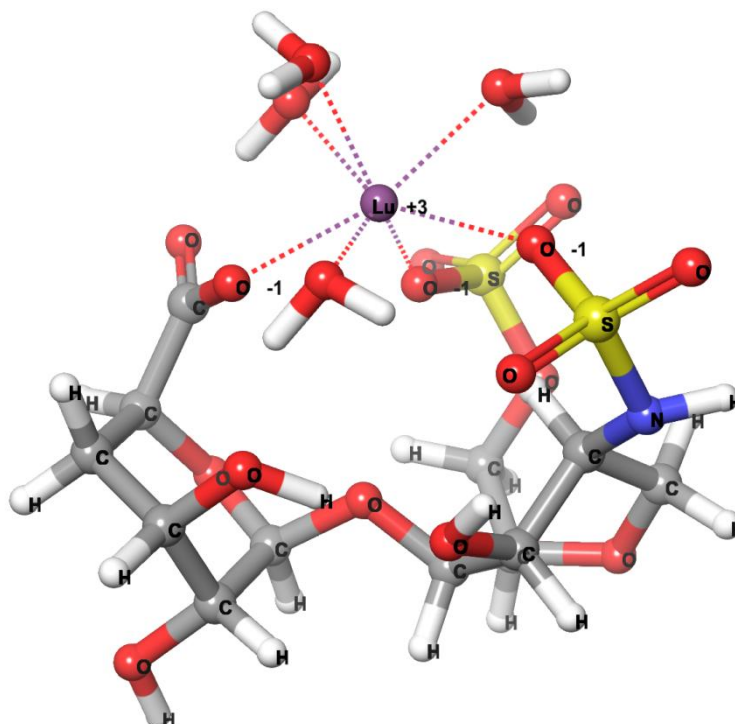


Рис. 4.77. Молекулярное строение комплекса $[Lu(H_2O)_4Her]_n$