

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. А.В. НИКОЛАЕВА  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЗАПОЛОЦКИЙ Евгений Николаевич

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО СТРОЕНИЯ,  
ПАРАМАГНИТНЫХ СВОЙСТВ, МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ  
КОМПЛЕКСОВ ЛАНТАНОИДОВ  
С ПОЛИДЕНТАТНЫМИ O, N, S-ДОНОРНЫМИ ЛИГАНДАМИ  
ПО ДАННЫМ ЯМР В РАСТВОРЕ**

02.00.04 – физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
Бабайлов Сергей Павлович

Новосибирск – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЯМР ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛАНТАНОИДОВ С O, N, S-ДОНОРНЫМИ ПОЛИДЕНТАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	14
1.1. Парамагнитные лантанид-индуцированные сдвиги (ЛИС) на ядрах лигандов комплексов лантаноидов	14
1.2. Анализ парамагнитных вкладов в ЛИС при исследовании структуры комплексов лантаноидов в растворе	21
1.3. Лантанид-индуцированные увеличения скоростей спин-решеточной релаксации	24
1.4. Особенности применения динамической ЯМР-спектроскопии при ис- следовании комплексов лантаноидов	27
1.5. Температурная зависимость ЛИС в спектрах ЯМР парамагнитных ком- плексов лантаноидов	31
1.6. ЯМР-спектроскопические методы исследования молекулярной струк- туры и динамики парамагнитных комплексных соединений лантаноидов с полиаминополикарбоксилатными (ПАПК) лигандами EDTA и DOTA	34
1.7. ЯМР-спектроскопическое исследование молекулярной структуры па- рамагнитных комплексных соединений лантаноидов с серу- и фосфорсо- держащими лигандами в растворах	47
1.8. Выводы из обзора литературы и обоснование диссертационного иссле- дования	49
ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. ТЕХНИКА ЭКСПЕРИМЕНТА.	53
2.1. Условия проведения экспериментов	53
2.2. Определение времён спин-решеточной релаксации методом ЯМР	54

2.3. Методика определения структурных параметров комплексов [Ln(1,10-Phen)(( <i>i</i> -Bu) <sub>2</sub> PS <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> )] (где Ln = Nd, Eu, Yb) в растворе по данным РС ЯМР	55
2.4. Методика анализа экспериментальных ЛИС	56
2.5. Методика анализа формы сигнала ЯМР для нахождения констант скоростей процессов химического обмена	58
ГЛАВА 3. СТРОЕНИЕ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА, ПАРАМАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛАНТАНОИДОВ С ПОЛИАМИНОПОЛИКАРБОКСИЛАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ	
3.1. Молекулярная динамика и парамагнитные свойства комплексов лантаноидов с EDTA	60
3.1.1. Определение параметров молекулярной динамики в комплексе [Er(H <sub>2</sub> O)EDTA] <sup>-</sup>	60
3.1.2. Температурная зависимость ЛИС [Er(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (EDTA)] <sup>-</sup>	65
3.2. Молекулярная динамика, строение, термодинамические и парамагнитные свойства комплекса [Ho(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	68
3.2.1. Анализ <sup>1</sup> H ЯМР спектров комплекса [Ho(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup> и качественное отнесение сигналов	68
3.2.2. Количественный анализ ЛИС и разделение Ферми-контактных и псевдоконтактных вкладов в <sup>1</sup> H ЯМР спектрах комплексов [Ho(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	71
3.2.3. Анализ термодинамических свойств комплекса [Ho(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	75
3.2.4. Определение параметров молекулярной динамики в комплексе [Ho(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	76
3.2.5. Анализ температурной зависимости ЛИС в <sup>1</sup> H ЯМР спектрах комплекса [Ho(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	80
3.3. Молекулярная динамика по данным <sup>1</sup> H ЯМР спектров комплексов Yb с EDTA при различных рН	82

3.3.1. Спектральные особенности и отнесение сигналов в $^1\text{H}$ ЯМР спектрах комплекса $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$	82
3.3.2. Температурная зависимость парамагнитных химических сдвигов в $^1\text{H}$ ЯМР спектрах комплекса $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$	87
3.3.3. Межмолекулярная динамика по данным $^1\text{H}$ ЯМР спектров комплекса $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$	91
3.4. Выводы по главе 3	96
ГЛАВА 4. СТРОЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ ПО ДАННЫМ ЯМР	98
4.1. Анализ $^1\text{H}$ ЯМР спектров комплексов $[\text{Ln}(1,10\text{-phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$	98
4.2. Структура комплексов $[\text{Ln}(1,10\text{-phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ по данным комбинированного анализа ЛИС и лантанид-индуцированных увеличений скоростей спин-решеточной релаксации	107
4.3. Зависимость параметров $^1\text{H}$ ЯМР спектров $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ от температуры	111
4.4. Выводы по главе 4	114
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121
БЛАГОДАРНОСТЬ	139

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

**T<sub>1</sub>** – время спин-решеточной релаксации

**T<sub>2</sub>** – время спин-спиновой релаксации

**ДЯМР** – динамический ядерный магнитный резонанс

**ЛИС** – лантанид-индуцированные сдвиги

**ЛСР** – лантанидные сдвигающие реагенты

**М.д.** – миллионные доли

**ПАПК** – полиаминополикарбоксилатные лиганды

**РЗЭ** – редкоземельные элементы

**РС ЯМР** – релаксационная спектроскопия ЯМР

**РСА** – рентгеноструктурный анализ

**ХС** – химический сдвиг

**ЭПР** – электронный парамагнитный резонанс

**ЯМР** – ядерный магнитный резонанс

**18-Краун-6** – 1,4,7,10,13,16-гексаоксацикло-октадекан

**Диаза-18-краун-6** – 1,10-диаза-4,7,13,16-тетраоксацикло-октадекан

**СуДТА** – транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота

**ДОТА** – 1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетракис(карбоксиметил)циклододекан

**ДОТАМ** – 1,4,7,10-тетракис(ацетамидо)-1,4,7,10-тетраазациклодекан

**ДОТМА** – (1R,4R,7R,10R)- $\alpha$ ,  $\alpha'$ ,  $\alpha''$ ,  $\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота

**ДОТР** – 1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетраметилфосфоновая кислота

**DSS** – натриевая соль 3-триметилсилил-1-пропансульфокислоты

**ДТРА** – диэтилентриамин-N, N, N', N'', N'''-пентауксусная кислота

**EDTA** – этилендиамин-N, N, N', N'-тетрауксусная кислота

**Ln** – катион лантаноидного элемента

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Интерес к комплексным соединениям парамагнитных лантаноидов обусловлен их перспективным применением в качестве релаксационных реагентов для медицинской магнито-резонансной томографии (МРТ), люминофоров в медицине и биологии, парамагнитных «меток» для исследования свойств биополимеров. Для этих целей особенное значение имеют комплексы лантаноидов (Ln) с полиаминополикарбоксилатными (ПАПК) лигандами благодаря их термодинамической устойчивости, хорошей растворимости в водных средах и умеренной токсичности. Благодаря методическим разработкам Дж. Бунзли, И. Бертини, В.К. Воронова, В.Т. Панюшкина, С.П. Бабайлова и др. метод ЯМР хорошо себя зарекомендовал для определения физико-химических свойств парамагнитных соединений Ln. Изучение парамагнитных химических лантанид-индуцированных сдвигов (ЛИС) в спектрах ЯМР комплексов Ln и анализ формы сигнала в зависимости от температуры позволяет получать ценную информацию об их строении в растворе, процессах внутри- и межмолекулярной динамики и парамагнитных свойствах.

Несмотря на значительное количество публикаций по комплексам Ln в органических растворах, к моменту начала работы в литературе имелось ограниченное количество ЯМР исследований термодинамики и строения комплексов Ln с ПАПК лигандами и лишь несколько примеров изучения процессов молекулярной динамики в водных растворах. При этом внутримолекулярная динамика, обусловленная процессами взаимопревращения конформационных изомеров комплексов Ln с ПАПК-лигандами, была мало изучена. В частности, исследование внутримолекулярной динамики соединений Ln с макроциклическим ПАПК лигандом 1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетраakis(карбоксиметил)циклододеканом (DOTA) ранее проводилось только на примере La, Eu, Yb и Lu, а с нециклической этилендиамин-N, N, N', N'-тетрауксусной кислотой (EDTA) ранее анализировалось только в случае одного диамагнитного катиона La. Причем проведенное ранее изучение межмолекулярной динамики в комплексах Ln с EDTA, в частности, не учитывало

изменение свойств системы от такого параметра, характеризующего водные растворы, как водородный показатель (рН).

Как ранее было обнаружено в органических средах, парамагнитные ЛИС комплексов Ln чувствительны к изменению температуры. Причем, это свойство ЛИС комплексов Ln было ранее мало исследовано в водных средах. Однако, изучение температурных зависимостей парамагнитных ЛИС комплексов Ln в водных средах имеет не только чисто фундаментальное значение, но и научно прикладное значение, поскольку результаты этих исследований могут лежать в основе ЯМР и МРТ методик контроля температуры в этих средах, важных для биологии и медицины.

Стереохимическое исследование по данным анализа парамагнитных ЛИС и парамагнитных увеличений скоростей спин-решеточной релаксации было выполнено на примере нескольких соединений Ln с такими лигандами как диизобутилдитиофосфинато и 1,10-фенантролином. Особенности их строения были проанализированы в растворе  $CDCl_3$ . Данные соединения представляют научный интерес в частности благодаря наличию интенсивной люминесценции.

**Степень разработанности темы.** Подавляющее большинство работ в области исследования комплексов лантаноидов с помощью ЯМР посвящено комплексам гадолиния ввиду практического их применения в качестве диагностических средств для медицинской МРТ. Стараниями западных ученых (Aime S., Botta M., Geraldes C.F.G.C и др.) возник интерес также к комплексам негадолиниевых лантаноидов с DOTA и DOTA-подобными лигандами ввиду перспектив их применения в качестве диагностических средств для МРТ. В этой связи особое внимание со стороны исследователей было уделено изучению связи между релаксивностью и параметрами конформационной динамики в комплексах такого типа.

Отдельно в этом ряду стоят работы по исследованию термосенсорных свойств комплексов Ln для перспективного диагностического применения. Зарубежные исследователи (Trubel H.K., Nekmatyar S. K., Sherry A.D., Zuo C. S. и др.) в основном выявляли эмпирические закономерности изменения парамагнитных химических сдвигов в зависимости от температуры в разных условиях (*in vitro* и

*in vivo*). Бабайлов С.П. (ИНХ СО РАН) разработал подход по решению методами ЯМР взаимосвязанных задач по определению парамагнитных свойств, кинетических и энергетических параметров молекулярной динамики обратимых процессов, происходящих в органических растворах комплексов Ln. Такой комплексный подход мало применялся для комплексов Ln с ПАПК-лигандами в водных растворах. Тем самым, представляет научный интерес исследовать с помощью этого подхода процессы молекулярной динамики в комплексах Ln с ПАПК-лигандами в водных средах. При этом следует учитывать специфику водных сред по сравнению с органическими растворами (в частности влияние pH на термодинамические равновесия между компонентами исследуемых систем и процессы комплексообразования соединений Ln).

Несмотря на отдельные примеры учета влияния pH на процессы комплексообразования EDTA с катионами Ln (Merbach A.E. и Brucher E.), в целом мало изучено это влияние на процессы комплексообразования в растворах Ln с ПАПК-лигандами. В недавних работах Бабайлова С.П. была предложена детальная кинетическая модель обратимых процессов, происходящих в системе катион Ln – лиганд EDTA, которая нуждалась в практической проверке. Актуальность подобного рода исследований обусловлена перспективами применения комплексов Ln с EDTA и EDTA-подобными лигандами в качестве комбинированных pH- и термочувствительных реагентов для ЯМР и МРТ.

Строение и фото-люминесцентные свойства в твердой фазе ряда разнолигандных комплексов лантаноидов с фосфор- и серусодержащими диалкилдитиофосфинатными лигандами и с конденсированными ароматическими гетероциклами (1,10-phen или 2,2-bipy) активно исследуются Ларионовым С.В. (ИНХ СО РАН) и др. Данные комплексы представляют интерес как перспективные фотолюминесцентные реагенты. Однако мало исследовано молекулярное строение и парамагнитные свойства соединений этого класса в органических растворах. Работы иностранных (Pinkerton A.A., Earl W. L., Spiliadis S.) и отечественных исследователей (Бабайлов С.П.) на эту тему немногочисленны и в основном направле-



ны на изучение особенностей строения данных комплексов в растворах методом ЯМР.

Таким образом, **целью** работы является определение методами ЯМР строения, внутримолекулярной и межмолекулярной динамики, парамагнитных свойств комплексов лантаноидов с ПАПК лигандами DOTA и EDTA в водных средах, а также комплексов лантаноидов с диизобутилдитиофосфинато и 1,10-фенантролином в органических средах.

Для достижения цели работы были поставлены следующие **задачи**:

1) Изучение процессов внутримолекулярной динамики комплексов лантаноидов с полиаминополикарбоксилатными лигандами DOTA и EDTA методом ЯМР;

2) Изучение зависимости параметров молекулярной динамики и парамагнитных химических сдвигов в спектрах ЯМР от pH в растворах комплексов Yb с лигандом EDTA;

3) Исследование характера температурной зависимости лантанид-индуцированных сдвигов комплексов лантаноидов с такими лигандами, как EDTA, DOTA, диизобутилдитиофосфинато и 1,10-фенантролином;

4) Изучение молекулярного строения соединений лантаноидов с такими лигандами, как диизобутилдитиофосфинато и 1,10-фенантролин с помощью релаксационной спектроскопии ЯМР (РС ЯМР) и анализа ЛИС.

В ходе решения поставленных исследовательских задач решались следующие методические **вопросы**:

– применение методики анализа формы сигналов ЯМР с учетом температурной зависимости ЛИС для нахождения кинетических и энергетических параметров химического обмена в комплексах Ln с ПАПК лигандами в водных растворах;

– разработка и практическая проверка алгоритма по определению молекулярного строения комплексов с помощью анализа ЛИС, основанного на разложении псевдоконтактных вкладов в ЛИС по компонентам тензора магнитной восприимчивости катиона лантаноида, на примере комплексов  $[Ln(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  (Ln=Nd, Eu, Yb) в растворе  $CDCl_3$ ;

– определение температурной чувствительности ЛИС исследуемых комплексов и оценка их эффективности для контроля температуры с учетом изменения рН в жидких средах.

**Научная новизна.** С помощью ЯМР обнаружена конформационная динамика и найдены значения констант скоростей и свободной энергии Гиббса активации для комплексов  $\text{Er}^{3+}$  с лигандом EDTA и  $\text{Ho}^{3+}$  с DOTA в водном растворе. Установлено, что значения свободной энергии Гиббса активации процессов межмолекулярной динамики, связанной с лигандным обменом, для комплекса  $\text{Yb}^{3+}$  с лигандом EDTA монотонно уменьшаются при увеличении рН раствора. Найдено, что ЛИС сигналов  $^1\text{H}$  ЯМР спектров комплексов  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^-$ ,  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^-$ ,  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$  и  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln}=\text{Nd}$ ,  $\text{Eu}$ ,  $\text{Yb}$ ) имеют линейную зависимость от обратной температуры, при этом обнаружена относительно высокая температурная чувствительность ЛИС сигналов  $^1\text{H}$  ЯМР спектров комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$ . С помощью РС ЯМР и анализа значений ЛИС показано, что строение комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln}=\text{Nd}$ ,  $\text{Eu}$ ,  $\text{Yb}$ ) в растворе  $\text{CDCl}_3$  подобно строению модельного комплекса  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в кристаллической фазе.

**Практическая значимость.** Экспериментально найденные значения констант скоростей и активационных параметров процессов конформационной изомеризации и лигандного обмена комплексов Ln с ПАПК-лигандами EDTA и DOTA имеют практическую ценность, так как могут служить химикам-синтетикам ориентирами в вопросе о возможности выделения конформационных изомеров в родственных соединениях. Некоторые исследованные в настоящей работе комплексы (например,  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$ ) могут быть перспективны в качестве специальных ЯМР-термосенсорных реагентов для контроля температуры в жидких средах.

Полученные в настоящем исследовании значения констант скоростей и активационных параметров процессов межмолекулярной динамики, связанной с лигандным обменом, при различных значениях рН в водных растворах комплексов  $\text{Yb}^{3+}$  с EDTA подтверждают ранее предложенную кинетическую модель лигандного

обмена для ряда комплексов Ln с EDTA. Подход к исследованию процессов межмолекулярной динамики, примененный в настоящей работе к комплексам Ln с EDTA и DOTA в водных растворах, применим для изучения кинетики лигандного обмена широкого круга соединений Ln с ПАПК-лигандами.

Методический прием установления строения соединений Ln с серу- и фосфорсодержащими лигандами, примененный в настоящей работе, может использоваться для парамагнитных комплексов Ln с произвольной симметрией.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В настоящей работе в качестве основного метода исследования использовался ЯМР. Применявшиеся в настоящей работе методики анализа процессов молекулярной динамики с помощью динамического ЯМР (ДЯМР), исследования температурных зависимостей ЛИС, исследования строения методом релаксационной спектроскопии ЯМР для комплексов Ln апробированы ранее на многих примерах (согласно данным из литературных источников) и достаточно широко распространены. В настоящей работе предложена и апробирована методика анализа строения комплексов Ln, основанная на процедуре 5-параметрической оптимизации компонент тензора магнитной восприимчивости. Изучение строения комплексов Ln проводилось с помощью взаимодополняющих методов анализа значений ЛИС, интегральных интенсивностей и скоростей спин-решеточной релаксации. В качестве геометрической модели для анализа строения комплексов  $[Ln(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  была взята структура комплекса  $[Y(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  в кристаллической фазе, полученная методом РСА.

**На защиту выносятся:**

- результаты экспериментального исследования процессов внутримолекулярной динамики комплексов  $[Er(H_2O)(EDTA)]^-$  и  $[Ho(H_2O)(DOTA)]^-$  методом ДЯМР с учетом температурной зависимости ЛИС;
- результаты экспериментального исследования процессов межмолекулярной динамики в растворах комплексов  $[Yb(H_2O)(EDTA)]^-$ ;

- результаты исследования характера температурной зависимости ЛИС комплексов  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^-$ ,  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^-$ ,  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$  и  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (где Ln=Nd, Eu, Yb);

- результаты экспериментального исследования строения комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (Ln=Nd, Eu, Yb) в растворе  $\text{CDCl}_3$  по данным релаксационной спектроскопии ЯМР и анализа значений ЛИС.

**Апробация работы.** Материалы работы были доложены и обсуждены на VIII, IX и XII Международных конференциях «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, 2011, 2012, 2015), XXIII симпозиуме «Современная физическая химия» (Туапсе, 2011), XXIX Всероссийском симпозиуме молодых ученых по химической кинетике (Москва, 2011), V международной конференции по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, 2014), 7<sup>th</sup> International conference on Chemistry and Chemical Education (Minsk, 2015), VIII Всероссийском (с международным участием) конгрессе молодых учёных-биологов «Симбиоз Россия 2015» (Новосибирск, 2015), Heidelberg Forum for Young Life Scientists “A Molecular Battlefield” (HFYLS) (Heidelberg, 2015).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых зарубежных журналах, входящих в международную систему цитирования *Web of Science*, и тезисы докладов 9 конференций.

**Личный вклад соискателя.** Все представленные в диссертации результаты получены при непосредственном участии автора. Он составлял план экспериментальных и теоретико-методических исследований, а также численных расчетов. Кроме того, автор активно участвовал в анализе и интерпретации полученных результатов, формулировке выводов и подготовке публикаций по теме диссертации. Комплексы  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (Ln=Lu, Nd, Eu, Yb) предоставлены к.х.н. Варандом В.Л., д.х.н., профессором Ларионовым С.В. и к.х.н. Брылевой Ю.А. (ИНХ СО РАН). 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры соединений лантаноидов с ПАПК-лигандами были получены к.х.н. Дубовским П.В. (ИБХ РАН). Работа проводилась в соответствии с планами научных исследований ИНХ СО РАН и поддержана грантом РФФИ №14-03-00386-а.

### **Степень достоверности результатов исследований**

Достоверность представленных результатов обеспечивается высоким методическим уровнем проведения работы, строгим подходом к обработке и интерпретации экспериментальных данных, согласованности экспериментальных результатов работы с литературными данными. Основные результаты работы были опубликованы в рецензируемых научных изданиях и представлены на российских и международных конференциях высокого научного уровня.

**Соответствие специальности 02.00.04 – физическая химия.** Диссертационная работа соответствует п. 1 «Экспериментальное определение и расчет параметров строения молекул и пространственной структуры веществ» и п. 3 «Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия» паспорта специальности 02.00.04 – физическая химия.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из списка использованных сокращений, введения, четырех глав, выводов, заключения и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 139 страницах, включая 22 таблицы и 44 рисунка. Список литературы состоит из 155 наименований.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЯМР ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛАНТАНОИДОВ С O, N, S-ДОНОРНЫМИ ПОЛИДЕНТАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ

#### **1.1. Парамагнитные лантанид-индуцированные сдвиги (ЛИС) на ядрах лигандов комплексов лантаноидов**

В спектроскопии ЯМР парамагнитные комплексы лантаноидов (в основном европия) нашли эффективное применение в качестве т.н. парамагнитных сдвигающих реагентов (ПСР). Благодаря их применению удалось разрешить и корректно отнести сигналы сложных ЯМР спектров органических веществ. Некоторые комплексы гадолиния (Gd) с ПАПК-лигандами (например, DOTA и DTPA) применяются в качестве релаксационных контрастных реагентов для улучшения качества изображений в медицинской магнито-резонансной томографии (МРТ). Это основные факторы, предопределившие интерес к детальному исследованию парамагнитных комплексов лантаноидов методом ЯМР. Дальнейшее изучение свойств лантанид-индуцированных сдвигов (ЛИС) и процессов парамагнитной релаксации в растворах комплексов лантаноидов позволило разработать ЯМР-методы исследования их строения, молекулярной динамики и термодинамики [1-4]. Научные поиски в этой области начинаются от основополагающей работы Б. Блини [5], в которой впервые представлена теория псевдоконтактных вкладов в ЛИС. Современные теоретические изыскания направлены на изучение взаимосвязей ЛИС с параметрами кристаллического поля, симметрией комплекса, координационным окружением и «лантаноидным сжатием» [6,7]. Методы изучения строения и молекулярной динамики соединений с катионами лантаноидов, основанные на анализе ЛИС в спектрах ЯМР, успешно применяются как для небольших молекул, так и для биологических систем, содержащих белки и нуклеиновые кислоты [8-10].

Необходимо отметить, что в институтах СО РАН широко проводятся исследования парамагнитных соединений d- и f-элементов с помощью методов ЯМР. С помощью развитых ЯМР методов анализа таких систем решаются разнообразные исследовательские задачи: изучается кинетика каталитических процессов [11-16], осуществляются работы по развитию методик спиновой химии применительно к исследованию многоспиновых систем, в том числе биологического происхождения [17-20], изучаются особенности строения и магнитных свойств соединений d- и f-элементов [21-26].

Соединения лантаноидов и d-элементов также перспективны в качестве ЯМР-зондов в биомедицинских приложениях [27-32], например, таких, как ParaCEST-зондирование для спектроскопии магнитного резонанса *in vivo* или ЯМР определение энантиомеров посредством введения хиральных лантаноидных сдвиговых реагентов [33,34]. Однако на этом диагностический потенциал комплексов лантаноидов далеко не исчерпывается: так, на сегодняшний день одним из актуальных и интенсивно развивающихся биомедицинских направлений является исследование парамагнитных комплексов для *in vitro* и *in vivo* измерения локальной температуры в органах и тканях с помощью ЯМР- и МРТ-техники. Существуют два основных подхода к данной проблеме. Первый основан на существенной температурной зависимости интегральных интенсивностей сигналов в разностных спектрах в ParaCEST эксперименте [35]. Обязательным условием успешного проведения ParaCEST-эксперимента является наличие химического обмена между двумя резонирующими ядрами комплекса. Чаще всего ParaCEST наблюдают при использовании систем с водным обменом. Слабое место данного подхода определяется тем, что оптимальный диапазон значений констант скоростей обмена, в котором возможно выполнять ParaCEST-эксперимент, лежит в области относительно низких значений скоростей обмена. При этом температурная зависимость параметров водного обмена слабо выражена. Соответственно усложнен молекулярный дизайн подходящих для ParaCEST-экспериментов соединений, и стоимость их велика относительно контрастных реагентов для МРТ на основе комплексов лантаноидов с ПАПК- лигандами.

Другой подход, предложенный Бабайловым и др. [36,37], основан на использовании существенной температурной зависимости парамагнитных ЛИС. Благодаря этому свойству ЛИС (по нашей оценке) возможно определять температуру с погрешностью порядка  $\pm 0,1$  °С в образцах при использовании ЯМР-спектрометров. Следует отметить, что для надежного детектирования парамагнитных ЛИС в ЯМР-спектрометре требуется, чтобы концентрация Ln-комплекса в растворе составляла величину порядка 0,01 моль/л. По нашему мнению, не вызывает сомнения перспективность разрабатываемого подхода для МРТ-диагностического определения температуры в органах и тканях. Однако, необходимо оговорить, что нами не ставилась задача строгой оценки возможности практического применения методик ЯМР анализа парамагнитных систем непосредственно для МРТ-диагностического определения температуры в органах и тканях. Дело в том, что технические характеристики различных МРТ-диагностических приборов очень сильно разнятся (начиная от микро- и мини- приборов с площадью сечения исследуемого объекта до  $50 \times 50$  мм<sup>2</sup>, продолжая электромагнитными приборами с площадью сечения исследуемого объекта до  $300 \times 300$  мм<sup>2</sup>, и заканчивая «сверхвысокопольными» приборами со сверхпроводящими магнитами с площадью сечения исследуемого объекта до  $700 \times 700$  мм<sup>2</sup>). Нам видятся следующие основные практические трудности в реализации данного подхода применительно в МРТ:

- 1) Невысокое спектральное разрешение приборов и;
- 2) Низкая чувствительностью МРТ оборудования по сравнению с ЯМР-спектрометрами.

Следует отметить, что успешное применение данного подхода для водных систем возможно только при детальном рассмотрении структурно-динамических свойств изучаемых соединений лантаноидов с учетом влияния факторов среды. В отличие от органических сред, при изучении процессов молекулярной динамики в водных растворах соединений Ln с ПАПК-лигандами, помимо температуры, приходится учитывать и рН. Тем не менее, все эти задачи успешно решаются в органических растворах с помощью методик ЯМР. В качестве примеров можно при-



вести анализ парамагнитных свойств, а также процессов межмолекулярной динамики и конформационной изомеризации для парамагнитных соединений лантаноидов в неполярных и слабополярных растворах [38,39]. В настоящей работе основной упор делается на исследовании с помощью ЯМР процессов молекулярной динамики комплексов Ln в водных средах с учетом температурной зависимости ЛИС. Вопросы же практического применения комплексов Ln для МРТ-диагностического определения температуры выносятся за рамки настоящей работы.

Современное состояние основ теории лантанид-индуцированных сдвигов можно представить в следующей форме.

Наблюдаемые на ядрах атомов лигандов химические сдвиги ( $\delta_{\text{obs}}$ ) являются суммами парамагнитных лантанид-индуцированных сдвигов ( $\delta_{\text{LIS}}$ , ЛИС) и диамагнитных ассоциативных сдвигов ( $\delta_{\text{D}}$ ):

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{D}} + \delta_{\text{LIS}} \quad (1)$$

В большинстве случаев лантанид-индуцированные сдвиги значительно больше по величине (десятки и сотни м.д. на ядрах атомов водорода), чем диамагнитные (единицы м.д.). В ряду изоструктурных лантаноидных комплексов диамагнитные ассоциативные сдвиги ( $\delta_{\text{D}}$ ) легко учесть обработкой спектральных данных для диамагнитных комплексов La или Lu.

Лантанид-индуцированные сдвиги ( $\delta_{\text{LIS}}$ ) в спектрах ЯМР могут быть выражены в виде суммы Ферми-контактных сдвигов ( $\delta_{\text{FC}}$ ) и псевдоконтактных сдвигов ( $\delta_{\text{PC}}$ ) [33,40,41]:

$$\delta_{\text{LIS}} = \delta_{\text{FC}} + \delta_{\text{PC}} \quad (2)$$

Ферми-контактные сдвиги ( $\delta_{\text{FC}}$ ) связаны с наличием вблизи резонирующих ядер неспаренной s-электронной плотности, обусловленной поляризацией запол-

ненных электронных оболочек лиганда обменным взаимодействием с неполностью заполненной электронной оболочкой парамагнитного катиона. Ферми-контактные вклады в ЛИС (в м.д.) выражаются равенством [42]:

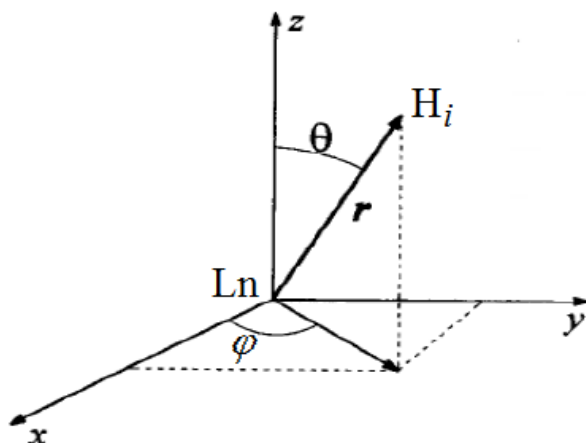
$$\delta_{FC} = \langle S_Z \rangle F, \quad (3)$$

где  $\langle S_Z \rangle = g_J(g_J-1)J(J+1)$ ,  $F = (A\mu_B/3kT\gamma_I\hbar) \times 10^6$ ,  $A$  – константа сверхтонкого взаимодействия в энергетических единицах,  $J$  – квантовое число полного углового момента для основного состояния,  $g_J$  – фактор Ланде, ассоциированный с этим состоянием. Параметр  $\langle S_Z \rangle$  является характеристикой катиона Ln и не зависит от лиганда, к которому этот катион координирован. Значение этого параметра для каждого катиона Ln можно найти в литературе [43]. Параметр  $F$  описывает относительное контактное взаимодействие между катионом Ln и резонирующим ядром, т.е. этот параметр индивидуален для каждого ядра исследуемого лиганда. В большинстве случаев величины Ферми-контактных вкладов в ЛИС существенно меньше по сравнению с псевдоконтактными вкладами, и в большинстве случаев Ферми-контактным вкладом можно пренебречь.

Псевдоконтактные сдвиги ( $\delta_{PC}$ ) обусловлены диполь-дипольным взаимодействием магнитного момента резонирующего ядра с магнитным моментом, ассоциированным с неполностью заполненной 4f-электронной оболочкой катиона Ln. Псевдоконтактный вклад ЛИС (в м.д.) может быть выражен в наиболее общей форме через тензор молярной магнитной восприимчивости  $\chi$  [43]:

$$\delta_{PC} = \frac{1}{2N\hbar\gamma} (\bar{\chi} - \chi_{zz}) \left\langle \frac{1-3\cos^2\theta}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{2N\hbar\gamma} (\chi_{xx} - \chi_{yy}) \left\langle \frac{\sin^2\theta \cos 2\varphi}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{N\hbar\gamma} \chi_{xy} \left\langle \frac{\sin^2\theta \sin 2\varphi}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{N\hbar\gamma} \chi_{xz} \left\langle \frac{\sin 2\theta \cos \varphi}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{N\hbar\gamma} \chi_{yz} \left\langle \frac{\sin 2\theta \sin \varphi}{r^3} \right\rangle, \quad (4)$$

где  $r$ ,  $\theta$ ,  $\varphi$  – сферические координаты ядра относительно катиона Ln (расстояние между резонирующим ядром атома водорода и катионом Ln выражено в Å) (Рис. 1).



**Рис. 1.** Сферические координаты  $r$ ,  $\theta$ ,  $\varphi$  ядра атома водорода  $H_i$  относительно катиона Ln, приведенные в формуле (4)

Формула (4), содержащая пять слагаемых в правой части уравнения, представлена для случая произвольного (относительно оси симметрии комплекса) выбора главных осей тензора магнитной восприимчивости лантаноидного иона [43]. Следует подчеркнуть, что эта формула даёт величину изотропного псевдоконтактного вклада, то есть является результатом усреднения по различным ориентациям молекулы, учитывая её движение в растворе.

В частном случае (при использовании системы координат, ассоциированной с главными осями тензора магнитной восприимчивости) выражение для псевдоконтактного вклада в ЛИС (в м.д.) может быть представлено в следующем виде:

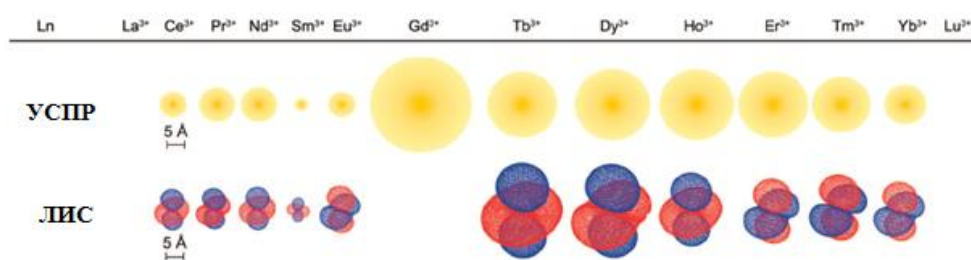
$$\delta_{PC} = \frac{10^{30}}{2N_A} \left[ (\chi_z - \bar{\chi}) \left\langle \frac{3\cos^2 \theta - 1}{r^3} \right\rangle + (\chi_{xx} - \chi_{yy}) \left\langle \frac{\sin^2 \theta \cos 2\varphi}{r^3} \right\rangle \right] \quad (5)$$

Наконец, в случае наличия в комплексе аксиальной симметрии вклад второго слагаемого  $(\chi_{xx} - \chi_{yy}) \left\langle \frac{\sin^2 \theta \cos 2\varphi}{r^3} \right\rangle$  в формуле (5) будет нулевым (ввиду того, что  $\chi_{xx} = \chi_{yy}$ ), и формула (5) преобразуется к виду:

$$\delta_{PC} = \frac{10^{30}}{3N_A} (\chi_{zz} - \chi_{xx}) \left\langle \frac{3\cos^2 \theta - 1}{r^3} \right\rangle \quad (6)$$

Формулы (5) и (6) на практике наиболее широко применяются. По расчетным методам, основанным на этих выражениях, было проведено подавляющее большинство структурных исследований комплексов лантаноидов в растворах.

Расчет псевдоконтактных вкладов ЛИС для катионов Ln (кроме Gd) в основном состоянии (с определенным J) был впервые проведен в работе Б. Блини [5]. При этом предполагалось, что основной уровень расщеплен в поле лигандов на  $(2J+1)$  подуровней (причем величина расщепления  $\ll k_B T$ ), время электронной спин-решеточной релаксации ( $T_{1e}$ ) много меньше времени корреляции вращательного движения молекулы как целого ( $\tau_R$ ) (табл. 1, Рис. 2 [35,43]). Данные из таблицы 1 часто используются для сравнительного анализа ЛИС при отнесении сигналов ЯМР спектров в ряду изоструктурных комплексов лантаноидов.



**Рис. 2.** Графическое отображение относительных величин парамагнитного лантанид-индуцированного сдвига (обозначено как ЛИС) и увеличения скоростей парамагнитной релаксации (обозначено как УСПР) в ряду катионов лантаноидов  $La^{3+}$ – $Lu^{3+}$  [35]

Т а б л и ц а 1

Значения квантового числа полного углового момента для основного состояния  $J$ , фактора Ланде, ассоциированный с этим состоянием  $g_J$ , и параметров  $C_j$  и  $\langle S_z \rangle$ , характеризующих соответственно парамагнитные псевдоконтактные (ПК) и Ферми-контактные вклады (ФК) в ЛИС в спектрах ЯМР координационных соединений лантаноидов, рассчитанные по данным из [5,17]

Тип катиона	Ln	J	$g_J$	$C_j, \%^*$	$\langle S_z \rangle, \%^{**}$
$4f^1$	Ce <sup>3+</sup>	5/2	6/7	-6,30	-3,08
$4f^2$	Pr <sup>3+</sup>	4	4/5	-11,00	-9,33
$4f^3$	Nd <sup>3+</sup>	9/2	8/11	-4,20	-14,11
$4f^4$	Pm <sup>3+</sup>	4	3/5	2,00	-12,60
$4f^5$	Sm <sup>3+</sup>	5/2	2/7	-0,70	0,19
$4f^6$	Eu <sup>3+</sup>	0	5	4,00	33,56
$4f^7$	Gd <sup>3+</sup>	7/2	2	0,00	98,99
$4f^8$	Tb <sup>3+</sup>	6	3/2	-86,00	100,00
$4f^9$	Dy <sup>3+</sup>	15/2	4/3	-100,00	89,72
$4f^{10}$	Ho <sup>3+</sup>	8	5/4	-39,00	71,12
$4f^{11}$	Er <sup>3+</sup>	15/2	6/5	33,00	48,30
$4f^{12}$	Tm <sup>3+</sup>	6	7/6	53,00	25,80
$4f^{13}$	Yb <sup>3+</sup>	7/2	8/7	22,00	8,14

\* Парамагнитные псевдоконтактные вклады нормированы на -100% для Dy

\*\* Парамагнитные Ферми-контактные вклады нормированы на 100% для Gd

## 1.2. Анализ парамагнитных вкладов в ЛИС при исследовании структуры комплексов лантаноидов в растворе

Для структурных исследований комплексов лантаноидов разработаны различные методики исследования ЛИС, которые можно условно разделить на две группы: 1) с использованием структурной модели *ab initio* и 2) без использования структурной модели.

При наличии структурной модели для исследуемой системы (взятой из данных РСА, полученной квантовомеханическим моделированием и другими способами) можно, основываясь на формулах (2-6), использовать методику анализа псевдоконтактных вкладов в ЛИС, основанную на процедуре оптимизации [44,45]:

$$AF = \left( \frac{\sum_{i,Ln} W_i (\delta_{LS} - \delta_{calc})^2}{\sum_{i,Ln} W_i (\delta_{LS})^2} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (7)$$

где  $W_i$  – весовой фактор, равный обратному значению квадрата экспериментальной ошибки определения ЛИС,  $AF$  – минимизируемый параметр,  $\delta_{LS}$  – экспериментальные значения парамагнитных химических сдвигов (ХС) (с учетом диамагнитного вклада),  $\delta_{calc}$  – рассчитанные в результате оптимизации значения парамагнитных ХС. В наиболее широко применяемых процедурах оптимизации подгоняемыми параметрами являются компоненты тензора магнитной восприимчивости в формулах (5) и (6), а геометрические параметры задаются постоянными. Этот метод оптимизации удовлетворителен, когда Ферми-контактными вкладами можно пренебречь. В противном случае, для разделения псевдоконтактного и Ферми-контактного вкладов в ЛИС можно использовать несколько способов.

1) Метод разделения псевдоконтактного и Ферми-контактного вкладов ЛИС на основе анализа «лантаноидной зависимости ЛИС» [40,43,44] в ряде изоструктурных комплексов. Этот метод имеет несколько разновидностей.

1а) Табличное качественное определение доминирующего псевдоконтактного вклада ЛИС путем сравнения экспериментальных нормированных значений ЛИС со значением констант Блини для различных Ln (табл. 1) [42,46];

1б) Количественный анализ линейной зависимости  $(\delta_{obs} - \delta_D) / \langle S_z \rangle$  от  $C_j / \langle S_z \rangle$  с помощью соотношения [44]:

$$\frac{\delta_{obs} - \delta_D}{\langle S_z \rangle} = F + G \frac{C_j}{\langle S_z \rangle} \quad (8)$$

Критерием изоструктурности ряда комплексов Ln является линейность зависимости в анаморфозе (1.2.2), где параметры G и F являются константами исследуемо-

го ряда. Следует отметить, что данная методика имеет самостоятельное значение для анализа изоструктурности в ряду однородных комплексов с различными Ln.

2) Метод разделения псевдоконтактного и Ферми-контактного сдвигов в ряду изоструктурных комплексов Ln путем измерения «Gd-индуцированных сдвигов». Так как псевдоконтактные сдвиги в комплексах Gd равны нулю, можно определить значение константы F для всего ряда комплексов Ln [44]. К недостаткам этого метода относится сильное уширение сигналов ЯМР (вследствие относительно больших значений  $T_{1e}$  в катионах Gd) и высокая погрешность определения значений химических сдвигов. Более детально с особенностями и разновидностями этого метода можно познакомиться в [47-49].

Следует отметить, что формула (4) ранее практически не использовалась в расчетных оптимизационных методах, основанных на анализе псевдоконтактных вкладов в ЛИС. Ввиду наличия большего числа подгоняемых параметров в процедурах оптимизации, возникали высокие требования к производительности электронной вычислительной техники из-за возросшей сложности вычислений. Несмотря на это, использование формулы (4) для расчета структуры вместо выражений (5) и (6) представляется более корректным, поскольку оно применимо для любых систем (симметричных и не симметричных). Последние две формулы являются упрощенными и позволяют осуществлять структурные расчеты с учетом некоторых допущений, зависящих от используемой при исследовании модели.

В связи с этим представляет научный интерес разработка и практическая проверка расчетного алгоритма с использованием формулы (4) в рамках общей задачи об установлении строения комплексов лантаноидов в растворах по данным ЯМР. При этом снимаются ограничения на тип симметрии изучаемого лантаноидного комплекса и соответственно расширяются области применения данной структурной методики.

Методы анализа ЛИС, не использующие структурную модель, часто применяются для исследования структурных особенностей в ряду гомологичных комплексов с различными лантаноидами. Помимо указанного выше способа (1б), основанного на анализе зависимости параметров  $(\delta_{obs} - \delta_D) / \langle S_Z \rangle$  от  $C_j / \langle S_Z \rangle$ , существу-

ет также метод анализа ЛИС (так называемый метод Рэйли), не зависящий от параметров кристаллического поля  $C_j$  [43]. Метод основан на анализе выражения

$$\frac{\delta_{ij}^{para}}{\langle S_z \rangle_j} = \left( F_i - F_k \frac{G_i}{G_k} \right) + \frac{G_i}{G_k} \cdot \frac{\delta_{kj}^{para}}{\langle S_z \rangle_j}, \quad (9)$$

где индексы  $i$  и  $k$  относятся к параметрам  $\delta$ ,  $F$  и  $G$  для  $i$ - и  $k$ - резонирующих ядер комплекса  $j$ -го лантаноида.

Недостаток методов, не использующих структурные модели, состоит в малой информативности, поскольку получаемые зависимости, если они отличаются от линейных, трудно интерпретировать даже на качественном уровне. Тем не менее, в ряде случаев данные методы небезуспешно применяются для анализа структурных особенностей в рядах однородных комплексов лантаноидов [43].

### **1.3. Лантанид-индуцированные увеличения скоростей спин-решеточной релаксации**

Современная теория процессов парамагнитной спин-решеточной релаксации на ядрах атомов лигандов в комплексах парамагнитных лантаноидов детально изложена в статьях и литературных обзорах [35,43,50].

Лантанид-индуцированные увеличения скоростей спин-решеточной релаксации на ядрах лигандов в парамагнитных комплексах Ln по отношению к соответствующим скоростям релаксации в изоструктурных диамагнитных комплексах (например, La или Lu) можно представить в виде [51]:

$$R_I = R_I^{(dip)} + R_I^{(cont)} + R_I^{(CS)}, \quad (10)$$

где  $R_I$  – увеличение скоростей спин-решеточной релаксации,  $R_I^{(dip)}$ ,  $R_I^{(cont)}$ ,  $R_I^{(CS)}$  – соответственно дипольный, контактный и Кюри-спиновый вклады в увеличение скоростей спин-решеточной релаксации.



Дипольный вклад ( $R_1^{(dip)}$ ) обусловлен внутримолекулярным диполь-дипольным взаимодействием магнитных моментов ядер лигандов (ассоциированных со спином I) и магнитных моментов электронов парамагнитного катиона (ассоциированных со спином S). Этот вклад для комплексов лантаноидов (в которых время спин-решеточной релаксации электронов  $T_{1e} \ll 10^{-11}$  с) с малым значением анизотропии тензора  $g$  может быть выражен следующими равенствами:

$$R_1^{(dip)} = \frac{2J(J+1)\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2}{15r^6} \left( \frac{3\tau_c}{1 + \omega_I^2 \tau_c^2} + \frac{7\tau_c}{1 + \omega_S^2 \tau_c^2} \right), \quad (11)$$

$$\frac{1}{\tau_c} = \frac{1}{\tau_e} + \frac{1}{\tau_R}. \quad (12)$$

Здесь  $J$  – значение электронного полного углового магнитного момента,  $\gamma_I$  – ядерное гиромагнитное отношение,  $g$  – Ланде-фактор электрона,  $\mu_B$  – магнетон Бора,  $r$  – расстояние между ядром  $i$  и парамагнитным центром,  $\omega_I$  – ядерная резонансная частота,  $\omega_S$  – электронная резонансная частота,  $\tau_c$  – характеристическое время корреляции,  $\tau_e$  – время электронной релаксации,  $\tau_R$  – время корреляции вращательного движения.

Второй член выражения (10), связанный с Ферми-контактным взаимодействием, может быть представлен в форме:

$$R_1^{(cont)} = \frac{2}{3} \frac{J(J+1)(g-1)^2 A^2}{\hbar^2} \left( \frac{\tau_e}{1 + \omega_S^2 \tau_e^2} \right), \quad (13)$$

где  $A$  – константа сверхтонкого взаимодействия.

В большинстве случаев дипольный вклад является доминирующим, а Ферми-контактным вкладом можно пренебречь, так как он не превышает ошибки измерения значений скоростей релаксации. Например, для лантаноидных комплексов с макроциклическими полиэфирами (МЦПЭ) имеющиеся оценочные значения дипольного и контактного вкладов в увеличение скоростей спин-решеточной релак-

сации протонов соответственно равны  $10^2$  с и  $0,1$  с<sup>-1</sup> (при условии, что наблюдаемое ядро протон или углерод,  $r \sim 5\text{Å}$ ,  $T_{1e} \sim 10^{-13}$  с и  $A \sim 10^6$  с<sup>-1</sup>) [52].

Кюри-спиновый вклад в увеличение скорости спин-решеточной релаксации ( $R_1^{(CS)}$ ) реализуется в результате дипольного взаимодействия ядерного спина с локальным электронным магнитным моментом, возникающим за счет минимальной разности заселенностей при расщеплении электронных уровней под действием магнитного поля:

$$R_1^{(CS)} = \frac{2J^2(J+1)^2\gamma_i^4 g^4 \mu_B^4 H_0^2}{5r^6(3kT)^2} \left( \frac{3\tau_R}{1 + \omega_i^2 \tau_R^2} \right), \quad (14)$$

где  $T$  – абсолютная температура,  $H_0$  – напряженность магнитного поля.

Кюри-спиновый вклад становится сравнимым по величине с дипольным вкладом лишь в некоторых специальных условиях (высокая напряженность магнитного поля спектрометра, небольшая молекулярная масса комплексов). В большинстве случаев Кюри-спиновым вкладом можно пренебречь.

Поскольку и дипольный, и Кюри-спиновый вклады в увеличение спин-решеточной релаксации ядра  $i$  пропорциональны параметру  $r_i^{-6}$ , где  $r_i$  – расстояние между катионом лантаноида и резонирующим ядром  $i$  (рис. 1), исследование парамагнитной релаксации в лантаноидных комплексах, как правило, проводится для нахождения соответствующей структурной информации согласно выражению:

$$\frac{T_{1i}^{para}}{T_{1j}^{para}} = \left( \frac{r_i}{r_j} \right)^6. \quad (15)$$

Здесь  $T_{1i}^{para}$  и  $T_{1j}^{para}$  – времена парамагнитной спин-решеточной релаксации соответственно для ядер  $i$  и  $j$ ;  $r_i$  и  $r_j$  – расстояния от парамагнитного центра (катиона  $\text{Ln}^{3+}$ ) до ядер  $i$  и  $j$ , соответственно.

Большинство структурных исследований комплексов лантаноидов по данным парамагнитной спин-решеточной релаксации основано на использовании выражения (15) [53-55].

До момента настоящего исследования не было примеров изучения строения соединений Ln с «мягкими» лигандами, содержащими фосфор и серу, в жидкой фазе с помощью ЯМР. В связи с этим, представляет интерес применение методики определения структурных параметров согласно выражению (15) для анализа строения некоторых комплексов  $[Ln(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в растворе.

#### **1.4. Особенности применения динамической ЯМР-спектроскопии при исследовании комплексов лантаноидов**

В круг задач динамической ЯМР-спектроскопии (ДЯМР) входит изучение процессов химического обмена в спектрах ЯМР, а также анализ информации, доступной из спектров, относительно изменений окружения магнитных ядер [39]. С помощью ДЯМР можно получить информацию о структуре молекул, участвующих в химическом обмене, и значения констант скоростей изучаемых процессов [38,57-58].

В отсутствии обмена спектр ЯМР химической системы можно охарактеризовать химическими сдвигами ( $\nu_i$ ) для ядер, находящихся в различном магнитном окружении (в различных позициях), ( $N_i$ ), константами расщепления J и параметрами полуширины сигналов T. Интенсивность (форма) сигнала (V) может быть выражена как функция частоты ( $\nu$ ):

$$V(\nu) = f(\nu, \nu_1, \dots, \nu_n; N_1, \dots, N_n; \dots, J_{ij}, \dots, T_{21}, \dots, T_{2n}) . \quad (16)$$

Спектр состоит из набора лоренцианов, расположение которых зависит от химических сдвигов и констант расщепления.

Классический случай, рассматриваемый ДЯМР – обмен ядер между различными позициями (например, для двух форм **A** и **B**) в результате обратимых процессов:



При наличии спин-спиновых расщеплений между ядрами в различных позициях расчет формы сигналов в спектре ЯМР осуществляется на основе квантово-механических методов, базирующихся на методе матриц плотности [56,58].

При отсутствии спин-спиновых взаимодействий можно использовать следующее точное аналитическое выражение для систем с химическим обменом **A** ↔ **B** [56]:

$$V(\nu) = -C_0 \{P[1 + \tau(P_B/T_{2A} + P_A/T_{2B})] + QR\}/(P^2 + R^2), \quad (18)$$

где **A** и **B** – химические формы, участвующие в химическом обмене;  $P_A$  и  $P_B$  – соответственно заселенность состояний **A** и **B** системы, причем  $P_A + P_B = 1$ ;  $\tau = P_A/k_B = P_B/k_A$  ( $\tau$  и  $C_0$  играют роль “подгоночных” параметров). Остальные выражения:

$$\delta\nu = \nu_A - \nu, \Delta\nu = 0.5(\nu_A - \nu_B) - \nu \quad (19)$$

$$P = \tau[1/T_{2A}T_{2B} - 4\pi^2\Delta\nu^2 + \pi^2(\delta\nu)^2] + P_A/T_{2A} + P_B/T_{2B} \quad (20)$$

$$Q = \tau[2\pi\Delta\nu - \pi\delta\nu(P_A - P_B)] \quad (21)$$

$$R = 2\pi\Delta\nu [1 + \tau(1/T_{2A} + 1/T_{2B})] + \pi\delta\nu\tau(1/T_{2B} - 1/T_{2A}) + \pi\delta\nu(P_A - P_B) \quad (22)$$

Здесь  $\nu$  – резонансная частота, для которой определяется амплитуда сигнала;  $\nu_A$  и  $\nu_B$  – соответственно положения максимумов сигналов ЯМР для позиций **a** и **b** при отсутствии обмена;  $T_2$  – время спин-спиновой релаксации.

Посредством анализа температурной зависимости значений констант скоростей обмена могут быть получены энергетические характеристики процесса ( $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$  – соответственно свободная энергия Гиббса, энтальпия и энтропия активации). Для этого используется процедура оптимизации методом наименьших квадратов линейной зависимости  $\ln(k/T)$  от  $1/T$  (преобразованное уравнение Эйринга) [56]:

$$\ln(k/T) = -\Delta H^\ddagger/RT + \Delta S^\ddagger/R + \ln(k_b/h), \quad (23)$$

где  $k$  – константа скорости реакции,  $R$  – газовая постоянная,  $k_b$  – постоянная Больцмана и  $h$  – константа Планка. Для уменьшения погрешностей при определении  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$  рекомендуется: исследование проводить на максимально возможном интервале температур, наибольшая плотность точек исследования должна быть у концов температурного диапазона [56].

Применительно к парамагнитным комплексам Ln можно выделить основные цели, для которых используется ДЯМР:

- 1) В качестве метода, позволяющего за счет ЛИС на молекулах субстрата исследовать конформационную лабильность неассоциированных молекул субстрата [56];
- 2) Изучение кинетики лигандного обмена и кинетики комплексообразования [59-61];
- 3) Исследование внутримолекулярной динамики лантаноидных комплексов [38].

Использование ДЯМР для анализа внутримолекулярной динамики комплексов Ln имеет свои особенности, связанные с парамагнитными свойствами комплексов.

Форма сигнала определяется такими параметрами, как ХС и полуширина сигналов (для различных позиций) в отсутствие обмена. При анализе парамагнитных комплексов Ln необходим учет зависимости ЛИС от температуры. На практике этот учет осуществляется экстраполяцией аналитической зависимости ЛИС от  $T$ , найденной в области медленного обмена, в область температур промежуточного и быстрого обмена [38-56].

Другая особенность применения ДЯМР к изучению парамагнитных комплексов Ln состоит в том, что в результате ЛИС значительно расширяется диапазон доступных для измерения значений констант скоростей реакции, по сравнению с аналогичным диапазоном в диамагнитных соединениях.

На примере комплексов Ln с МЦПЭ ранее проводилась оценка максимальной измеряемой константы скорости ( $k_{\max}$ ) для процессов химического обмена, связанных с конформационной динамикой [38]. Согласно оценке с использованием приближенной формулы Питта-Андерсона [56], в диамагнитных соединениях для групп O-CH<sub>2</sub>  $k_{\max} \sim 10^6 \text{ c}^{-1}$ . В то время как для парамагнитных соединений соответствующее значение оказалось равным  $k_{\max} \sim 10^{10} \text{ c}^{-1}$ . В то же время, минимальные значения констант скоростей ( $k_{\min}$ ) для диамагнитных и парамагнитных соединений составляют значения  $k_{\min} \sim 10^{-1} \text{ c}^{-1}$ . Это значит, что в парамагнитных комплексах Ln значительно расширяется диапазон доступных для измерения констант скоростей химического обмена по сравнению с диапазоном констант скоростей в родственных диамагнитных соединениях [38].

Можно предположить, что диапазон измеряемых констант скоростей химического обмена также расширяется для комплексов парамагнитных Ln в водных средах. Однако, ранее процессы химического обмена в водных растворах комплексов Ln с ПАПК лигандами подробно не исследовали. В связи с этим, возникает вопрос о практической проверке метода ДЯМР (анализ формы сигнала с учетом температурного изменения значений ЛИС) применительно к комплексам парамагнитных Ln с ПАПК лигандами в водных средах.

В 3 главе настоящей диссертационной работы исследуется внутримолекулярная конформационная динамика некоторых парамагнитных комплексов лантано-

идов с ПАПК лигандами, при этом учет температурного изменения значений ЛИС является одним из важных аспектов изучаемых химических систем.

### **1.5. Температурная зависимость ЛИС в спектрах ЯМР парамагнитных комплексов лантаноидов**

Начальный этап в развитии представлений о природе температурной зависимости лантанид-индуцированных сдвигов заложил Б. Блини в своей классической работе [5], где теоретически обосновывал, что ЛИС в растворах соединений парамагнитных лантаноидов разлагается в ряд по степеням обратной температуры, причем преобладающий вклад вносят члены с  $T^{-2}$  зависимостью. При этом предполагалось, что вклады от более высоких степеней малы по сравнению с вкладом, пропорциональным  $T^{-2}$ .

Последовавшие после этой публикации экспериментальные исследования [62-64] как подтверждали, так и не подтверждали эту зависимость. В некоторых работах было показано, что температурная зависимость ЛИС эмпирически хорошо описывается линейной аппроксимацией от обратной температуры  $T^{-1}$  [44]. В тех исследованиях, где подтверждалась эта зависимость, на наш взгляд, не всегда корректно учитывалась температурная зависимость константы устойчивости этих соединений, поскольку исследования проводились на кинетически нестабильных соединениях. Автор настоящей работы придерживается следующей точки зрения, высказанной De Voer [44]. В разложении ЛИС в ряд по степеням обратной температуры практически всегда вклад членов с высокими степенями ( $T^{-3}$ ,  $T^{-4}$  и т.д.) существенен (т.е. им нельзя пренебречь). При этом экспериментальные парамагнитные ХС хорошо описываются линейной зависимостью от обратной температуры [65]:

$$\delta_{\text{ЛИС}} = a + b/T \quad (24)$$

Методы измерения температуры и построения трехмерного температурного распределения в объектах живой и неживой природы при помощи неинвазивных радиоспектроскопических методов (ЯМР, МРТ, ЭПР) имеют большие перспективы в медицине, биологии, моделировании физико-химических процессов [66]. Примерно с конца 80-х гг. и по настоящее время разрабатывался прикладной аспект применения температурной зависимости химических сдвигов, а именно определение температуры в 2D- и 3D измерениях в макрообъектах *in vitro* и *in vivo* с помощью методов ЯМР и МРТ [67,68]. Базовые методы определения температуры биологических объектов (без использования парамагнитных комплексов) основаны на анализе температурной зависимости химического сдвига протонов тканевой воды (с чувствительностью порядка 0,01 ppm/K) или времени продольной релаксации  $T_1$ . Оба метода используются на практике и подвергаются валидации [70], однако в большинстве случаев они дают довольно высокую погрешность измерения температуры в  $\pm 2\text{K}$  [69], что явно недостаточно для точных измерений температуры в биологических объектах.

Парамагнитные ЛИС более чувствительны к изменению температуры, поэтому применение парамагнитных комплексов лантаноидов теоретически позволяет измерять температуру с большей точностью (до десятых и сотых долей градуса) [70,71]. С этой целью предпринимались попытки использовать температурную зависимость ЛИС в некоторых комплексах  $\text{Tm}^{3+}$  с ПАПК- и подобными им лигандами (ДОТА, ДОТМА, ДОТР) [72-75]. Метод был основан на построении линейных корреляций между значениями парамагнитных ХС и температуры:

$$\delta^{\text{obs}} = m \times t + n, \quad (25)$$

где  $\delta^{\text{obs}}$  – экспериментальный парамагнитный ХС,  $t$  – температура ( $^{\circ}\text{C}$ ),  $m$  – наклон графика зависимости  $\delta^{\text{obs}}$  от  $t$  (температурная чувствительность парамагнитного ХС),  $n$  – константа. Зависимости типа (1.5.2) для всех сигналов ЯМР спектров обозначенных комплексов строили в небольшом диапазоне температур от  $25^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ .



Обобщая данные из литературных источников [72-75], температурную чувствительность парамагнитных химических сдвигов  $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT$  можно определить как модуль отношения разности значений химического сдвига при температурах  $T_1$  и  $T_2$  к разности этих температур:

$$d(\Delta\delta_{\text{exp}})/dT \approx \left| \frac{\delta(T_2) - \delta(T_1)}{T_2 - T_1} \right|, \quad (26)$$

где  $T_2$  и  $T_1$  – верхнее и нижнее граничные значения исследуемого температурного диапазона,  $\delta(T_2)$  и  $\delta(T_1)$  – парамагнитные химические сдвиги при температурах  $T_2$  и  $T_1$ , соответственно. Температурная чувствительность ХС, по нашему мнению, является одним из ключевых параметров, характеризующих точность определения температуры с помощью анализа ЛИС. По нашим расчетам, для диамагнитных соединений температурная чувствительность химических сдвигов имеет величины порядка 0,01 м.д./К (за редким исключением), в парамагнитных же соединениях температурная чувствительность ЛИС может достигать относительно больших значений (до 1,0 м.д./К [72-75]).

На данный момент проведены единичные, относительно успешные *in vivo* МРТ эксперименты с использованием лантаноидных комплексов на основе ПАПК лигандов, которые выполняют роль термочувствительных сенсоров [75,76]. При этом в экспериментах наблюдалась относительно высокая погрешность экспериментального измерения температуры, которая составила величину в среднем выше, чем 0,5К [70-74].

Проблемы в применении методики определения температуры *in vitro* и *in vivo*, как считают авторы одной из основных работ [76], связаны с низкой чувствительностью приборов и несовершенством МРТ-техники. Ожидается, что дальнейшее последовательное совершенствование МРТ-техники позволит использовать указанные температурные эффекты в диагностических целях.

Однако, помимо температуры, на парамагнитный химический сдвиг сигнала (например, в *in vivo* ММРТ экспериментах) могут оказывать влияние другие факторы (напрямую или опосредованно): термодинамические равновесия, рН, ионная

сила и т.д. По нашему мнению, влиянием этих неучтенных факторов определяется относительно высокая погрешность экспериментального измерения температуры [70-74]. Однако, связь между температурной зависимостью экспериментальных парамагнитных ХС и обозначенными факторами ранее практически не изучалась.

Ранее изучение температурной зависимости ЛИС проводилось в основном на комплексах Ln в органических средах [38,44]. Исследованию температурных зависимостей ЛИС в комплексах Ln в водных средах в литературе уделено меньше внимания, за исключением единичных исследований лантаноидных комплексов на основе ПАПК лигандов [70-76]. По нашему мнению, в настоящее время происходит наработка эмпирических данных по температурным зависимостям ЛИС (с попыткой связать это с рН, ионной силой и т.д.) в основном на примерах относительно простых комплексов Ln с ПАПК-лигандами. В частности, практически отсутствует анализ проявления в спектрах ЯМР одновременно таких факторов, как химический обмен, температурная зависимость ЛИС и изменение рН.

В связи с этим, представляет интерес изучение температурных зависимостей парамагнитных ХС различных соединений лантаноидов с ПАПК-лигандами (такими как EDTA, ДТРА, ДОТА и т.д.) в рамках решения общей задачи по определению параметров химического обмена с учетом изменения рН растворов. В настоящей работе в главе 3 приводятся примеры исследования молекулярной динамики с учетом температурной зависимости парамагнитных ХС и эффективного влияния рН (на примере комплексов Ln с лигандами EDTA и ДОТА в водных растворах).

## **1.6. ЯМР-спектроскопические методы исследования молекулярной структуры и динамики парамагнитных комплексных соединений лантаноидов с полиаминополикарбоксилатными (ПАПК) лигандами EDTA и ДОТА**

В литературе среди прочих объектов для ЯМР-исследований представлены также комплексы лантаноидов с ПАПК-лигандами, в частности, с ДОТА, ДТРА и

EDTA [34,38,77-79]. Интерес к подобным соединениям обусловлен применением комплексов Gd с лигандами DOTA и DTPA в качестве контрастных релаксационных реагентов [35,38,43,80-88]. В диагностических целях эти соединения вводятся внутривенно в организм для увеличения скорости релаксации протонов воды в органах и тканях. При этом достигается высокая контрастность и, следовательно, информативность получаемых МРТ-снимков. Поэтому подавляющее количество работ посвящено в основном исследованию различных свойств (структура, молекулярная динамика, релаксивность, водный обмен) комплексов гадолиния. Комплексам других парамагнитных лантаноидов отведена роль модельных соединений для выяснения параметров водного обмена и молекулярной динамики, и содержание таких работ так или иначе связано с теорией и практикой применения комплексов гадолиния в МРТ. Доля научных работ, где комплексы негадолиниевых парамагнитных лантаноидов рассматриваются как самостоятельные объекты для ЯМР- и МРТ-приложений, значительно меньше. Можно перечислить некоторые актуальные направления, где такие комплексы применяются:

- определение структурных параметров соединений, в том числе и биополимеров (белков, углеводов, нуклеиновых кислот), содержащих катионы Ln в качестве парамагнитного зонда;

- исследование внутри- и межмолекулярных динамических процессов в соединениях Ln;

- перспективные реагенты для МРТ-термометрии;

- МРТ-визуализация с помощью переноса спинового насыщения в парамагнитных комплексах Ln (ParaCEST);

- специальные реагенты и сенсоры для биохимических и медицинских исследований.

Описание особенностей первых трех направлений было приведено выше в настоящем литературном обзоре в соответствующих разделах. Вопросы методики спинового насыщения (ParaCEST) и специальных биохимических приложений выходят за рамки данной работы; в качестве примеров для ознакомления можно указать на работы [35] (для методики спинового насыщения) и [89-94] (специаль-

ные приложения). В большинстве представленных работ применяются ПАПК-лиганды (EDTA, DTPA, DOTA) и их разнообразные структурные аналоги. За исключением некоторых индивидуальных особенностей, все комплексы Ln с ПАПК-лигандами имеют общие свойства: хорошую растворимость в водных средах, термодинамическую и кинетическую стабильность, малую токсичность и относительно быстрое время выведения из организма.

ПАПК-лиганд EDTA используется в медицине в терапевтических целях для лечения отравления тяжелыми металлами [95]. Кроме того, EDTA применяется в пищевой промышленности, в паровых котлах и теплосетях, в пищевой промышленности, а комплексы микроэлементов – в составе минеральных удобрений [96]. В аналитической химии EDTA применяется преимущественно в качестве маскирующего реагента и для комплексонометрического титрования. В виде структурной субъединицы, содержащей также координированный катион металла, EDTA ковалентно связывают со сложными субстратами (белками, углеводами, полимерами, физиологически активными соединениями) для биохимических исследований [10]. Ранее некоторые  $\beta$ -дикетонатные комплексы парамагнитных лантаноидов были предложены в качестве ЯМР лантаноидных сдвигающих реагентов (ЛСР) для органических сред [27,43,97,98]. Комплексы  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  также используются в качестве ЛСР, но для водных сред [28,29,97]. Особенности применения ЯМР для исследования комплексов лантаноидов как ЛСР и парамагнитных релаксационных реагентов подробно рассматриваются в работах [38,99].

EDTA образует прочные комплексы состава 1:1 со всеми лантаноидами (табл. 2).

В общих аналитических курсах химии и специальной литературе приведены сведения о строении комплексов различных металлов с EDTA, в т.ч. и редкоземельных, в твердой фазе [100]. В комплексы  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  состава 1:1 входит также несколько молекул координационной воды ( $n = 1, 2, 3$ ), где  $n$  зависит от катиона лантаноида. Так, в кристаллической фазе были выделены комплексы  $\text{Na}[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{EDTA})]$  с координационным числом (КЧ), равным 8, и  $\text{Na}[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{EDTA})]$  с КЧ = 9.

**Константы устойчивости  $\lg K_{ML}$  и энергетические параметры комплексообразования  
(энтальпия  $\Delta H$  и энтропия  $\Delta S$ ) для комплексов  $Ln^{3+}$  с EDTA [96]**

Ион лантаноида $Ln^{3+}$	$\lg K_{ML}$	$\Delta H$ , кДж/моль	$\Delta S$ , Дж/(моль $\times$ К)
$La^{3+}$	15,5	-12,1	255
$Ce^{3+}$	16,0	-12,1	264
$Pr^{3+}$	16,4	-13,4	268
$Nd^{3+}$	16,6	-15,1	268
$Sm^{3+}$	17,1	-14,2	281
$Eu^{3+}$	17,4	-10,9	297
$Gd^{3+}$	17,4	-7,1	310
$Tb^{3+}$	17,9	-4,6	327
$Dy^{3+}$	18,3	-5,0	335
$Ho^{3+}$	18,6	-5,9	335
$Er^{3+}$	18,9	-7,1	335
$Tm^{3+}$	19,3	-8,0	343
$Yb^{3+}$	19,5	-9,6	340
$Lu^{3+}$	19,8	-10,5	343

В разных условиях образуются комплексы различного состава [96]:  $[Ln_2(OH)_2(EDTA)]_{aq}$  (при избытке катиона металла и при  $pH > 6$ ),  $[Ln_4(EDTA)_3]_{aq}$  (при  $pH = 2-6$ ), и  $[Ln(EDTA)_2]^{5-}$  (при избытке лиганда). В зависимости от  $pH$  образуются  $[LnH(EDTA)]_{aq}$  ( $pH = 2-3$ ), моногидроксикомплексонат  $[Ln(OH)(EDTA)]^{2-}_{aq}$  ( $pH > 12$ ). Нормальный комплексонат  $[Ln(H_2O)_n(EDTA)]^-$  (комплекс состава 1:1) образуется в широком диапазоне  $pH = 3-12$  и соотношений металл-лиганд.

В то же время, имеется недостаток фактического материала о строении и молекулярной динамике комплексов парамагнитных  $Ln$  с EDTA в растворе. Основываясь на литературных данных, можно выделить по крайней мере три основных разновидности молекулярной динамики, встречающихся в комплексах  $Ln$  с EDTA:

- 1) межмолекулярная динамика, связанная с обменом координационных молекул воды с парамагнитным катионом, связанным с EDTA;
- 2) межмолекулярная динамика, связанная с процессами координационного равновесия между катионом металла и лигандом EDTA;

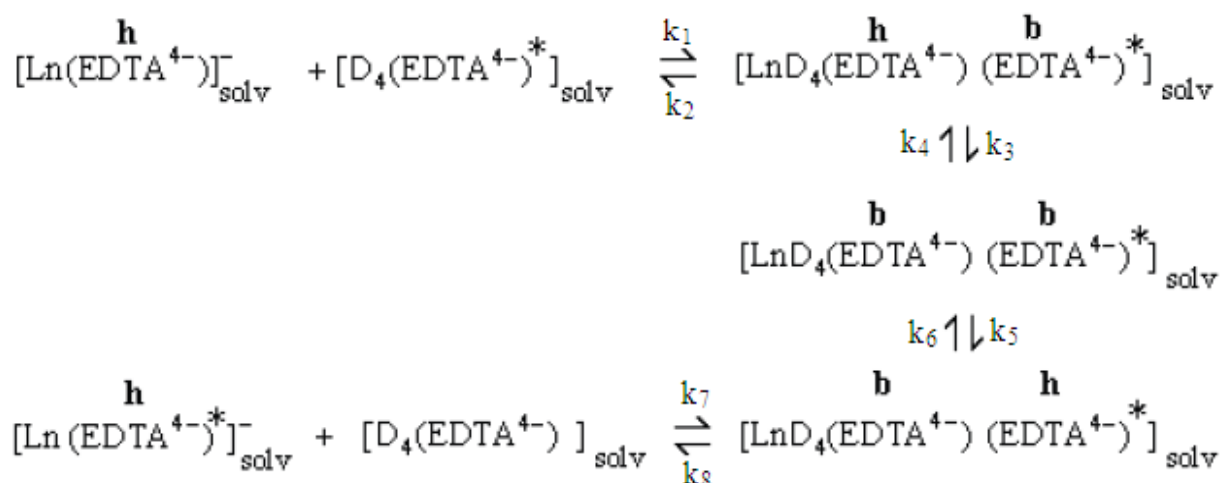
3) внутримолекулярная динамика, связанная с процессами конформационной изомеризации комплексов.

Межмолекулярная динамика, связанная с обменом координационных молекул воды с парамагнитным  $3d$   $M^{3+}$  или  $M^{2+}$  центром, связанным с EDTA, ранее была изучена методами  $^{17}\text{O}$  ЯМР [101,102]. Было найдено значение энергии активации межмолекулярного водного обмена в родственных комплексах  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})(\text{CuDТА})]^{2-}$  ( $\Delta G^\ddagger(298\text{K}) = 38$  кДж/моль) [101]. При этом попытки авторов установить какие-либо корреляции между параметрами межмолекулярной динамики (связанной с водным обменом) и внутримолекулярной динамики (связанной с процессами конформационной изомеризации) не увенчались успехом, поскольку внутримолекулярную динамику авторам не удалось описать, используя данные ЯМР из этих работ. Следует отметить, что для комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDТА})]^-$  подобных исследований вообще не найдено в литературных источниках.

Ранее первые попытки измерения константы скорости диссоциации в водных растворах комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDТА})]^-$  (где  $\text{Ln} = \text{La}^{3+}, \text{Lu}^{3+}$ ) были сделаны в работах [97,98,103]. Не так давно были проанализированы процессы лигандного обмена для комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDТА})]^-$  (где  $\text{Ln} = \text{La}^{3+}, \text{Pr}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Ho}^{3+}, \text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$  and  $\text{Lu}^{3+}$ , ) на основе ЯМР  $^1\text{H}$  экспериментов [104-110]. Была предложена соответствующая кинетическая схема для процессов лигандного обмена (Рис. 3), которая нуждается в практической проверке.

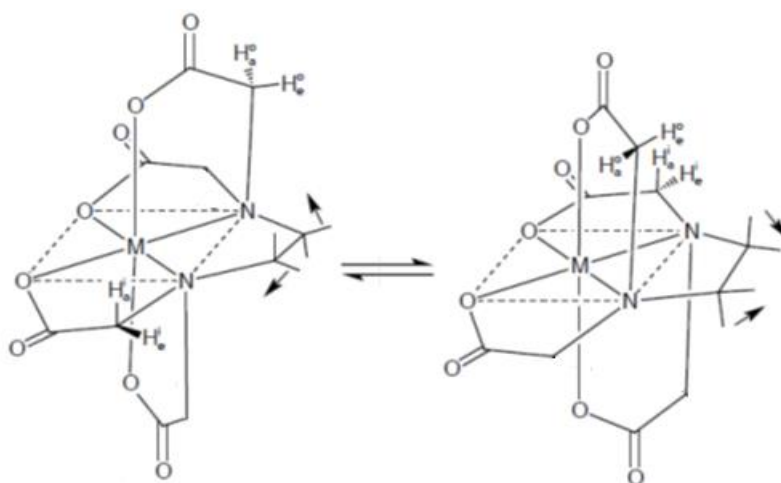
Тем не менее, исследовательских работ, связанных с изучением влияния pH на процессы межмолекулярной динамики в комплексах Ln с ПАПК лигандами, пока что недостаточно. Так, изменение состава комплексов в зависимости от pH, измеренное с помощью ЯМР, изучено лишь в некоторых единичных работах [111,112] на примере комплексов Eu с EDTA.

На момент проведения настоящей работы описания внутримолекулярной динамики в системе EDTA-парамагнитные катионы лантаноидов в литературе не было найдено. Ранее проводилось исследование процессов внутримолекулярной динамики, связанной с конформационной изомерией, только на примере парамагнитных комплексов  $[\text{M}(\text{EDТА})]_{\text{aq}}$ , где  $\text{M} = \text{Sc}^{3+}, \text{Y}^{3+}$  и  $\text{La}^{3+}$  [102].



**Рис. 3.** Общая кинетическая схема лигандного обмена для комплексов лантаноидов иттриевой подгруппы [110]. Символы «*h*» над обозначениями лиганда EDTA означают шестидентатный лиганд, *b* – бидентатный. Один из обменивающихся лигандов помечен звездочкой «\*».

В этой работе было предложено описание двух типов конформационных динамических процессов: первый – инверсия азотсодержащего этилендиаминового цикла, второй – энантиомеризация (Рис. 4). Эти процессы, как предполагают авторы работы, определяют равновесие между двумя конформационными изомерами Δ- и Λ- конфигурации.

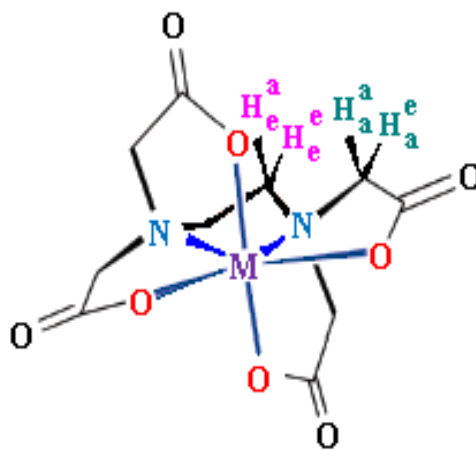


**Рис.4.** Δ-Λ конфигурации и Δ-Λ взаимопревращение конформеров в комплексах металлов  $M = \text{Sc}^{3+}, \text{Y}^{3+}$  и  $\text{La}^{3+}$  с EDTA [102]

В ранних работах ДЯМР комплексов EDTA с диамагнитными металлами проводили на ЯМР-спектрометрах при рабочей частоте 60 МГц на ядрах  $^1\text{H}$  [107],

при этом точному анализу формы сигналов мешало низкое спектральное разрешение. Позднее процессы внутримолекулярной динамики диамагнитных EDTA комплексов с  $\text{Sc}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  и  $\text{La}^{3+}$  были изучены более детально с использованием 400 МГц ЯМР-спектрометра [102]. В последней работе внутримолекулярная динамика изучалась в рамках анализа сигнала, имеющего спектральную структуру типа АВ-системы для ацетатных атомов водорода. Однако отдельных сигналов аксиально и экваториально ориентированных атомов водорода ( $H_c^a$  and  $H_c^e$ ) из этиленового фрагмента (Рис.5) не было найдено ни в этих комплексах, ни в парамагнитных комплексах EDTA с Fe [113].

Более того, в парамагнитных комплексах Fe(II) с EDTA также не было найдено отдельных сигналов аксиально и экваториально ориентированных атомов водорода ( $H_a^a$  and  $H_a^e$ ) групп  $\text{CH}_2$  иминодиацетатных фрагментов. Тем не менее, авторы данной работы предложили механизм внутримолекулярной динамики в комплексе  $[\text{Fe}(\text{EDTA})]_{\text{aq}}^{2-}$ , который можно описать следующим образом.



**Рис.5.** Предполагаемая координация лиганда EDTA в комплексах  $[\text{M}(\text{EDTA})]^-$  (где  $\text{M} = \text{Ln}^{3+}$  или  $\text{Fe}^{2+}$ ).  $H_c^a$  и  $H_c^e$  — аксиальные и экваториальные этиленовые протоны,  $H_a^a$  и  $H_a^e$  — аксиальные и экваториальные иминодиацетатные протоны, соответственно

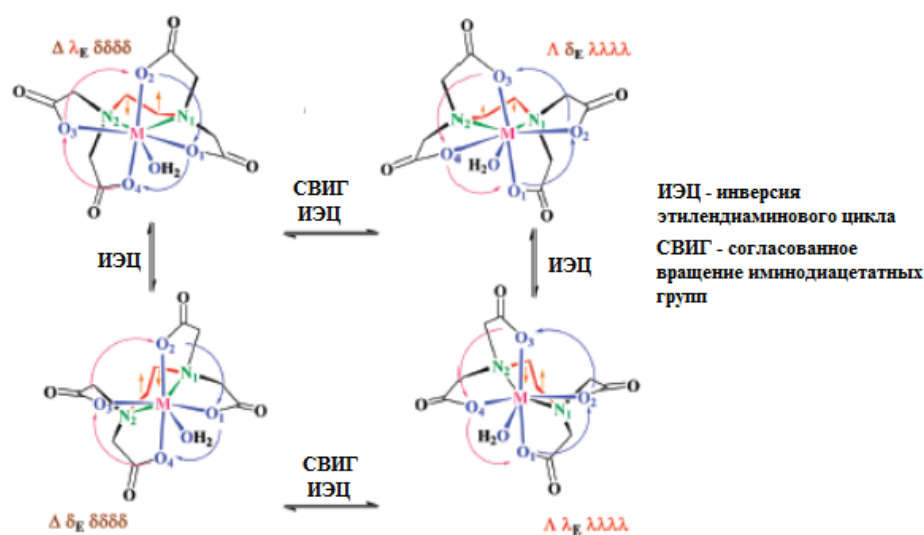


В водном растворе комплекса  $[\text{Fe}(\text{EDTA})]_{\text{aq}}^{2-}$  происходят согласованные внутри- и межмолекулярные процессы:

- 1) инверсия этилендиаминового цикла (E ring inversion);
- 2) согласованное вращение иминодиацетатных групп (4 glycinate ring rotation).

Под влиянием этих процессов наблюдаются переходы между несколькими конформационными изомерами — диастереомерами и энантиомерами комплекса  $[\text{Fe}(\text{EDTA})]_{\text{aq}}^{2-}$  (Рис.6).

Разница между изомерами определяется геометрией системы, состоящей из центрального катиона, двух атомов N этилендиаминового цикла, четырех атомов O иминодиацетатных фрагментов и, кроме того, атома O координационной воды.



**Рис. 6.** Структурно-динамические процессы в комплексах  $[\text{M}(\text{EDTA})]^{2-}$  и  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^{2-}$  (где  $\text{M} = \text{Fe}^{2+}$  или  $\text{Zn}^{2+}$ ) согласно [113]. На представленном рисунке ИЭЦ означает «инверсия этилендиаминового цикла», СВИГ – согласованное вращение иминодиацетатных групп

В работе [113] для комплексов  $[\text{M}(\text{EDTA})]^{2-}$  и  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^{2-}$  (где  $\text{M} = \text{Fe}^{2+}$  или  $\text{Zn}^{2+}$ ) авторы ввели номенклатуру конформационных изомеров, отображаемую в виде кодов. Эти коды содержат символы  $\Delta$ - $\Lambda$ , определяющие общую хиральность комплекса, символы  $\delta_E$ - $\lambda_E$ , определяющие хиральность относительно

этилендиаминового фрагмента, и символы  $\delta\delta\delta\delta$ - $\lambda\lambda\lambda\lambda$ , определяющие хиральность относительно иминодиацетатных групп (Рис. 6).

Можно предположить, что предложенная авторами работы [113] схема обозначений конформационных изомеров в общем подходит и для описания структурно-динамических процессов в комплексах  $[Ln(H_2O)_n(EDTA)]^-$  с некоторыми оговорками. Так, по данным ЯМР для диамагнитных комплексов  $Sc^{3+}$ ,  $Y^{3+}$  и  $La^{3+}$  с  $EDTA^{4-}$  [102], в системе наблюдаются только два структурных изомера вместо предлагаемых шести. Также методами ЯМР не определена молекулярная динамика, связанная с химическим обменом координационной воды. По мнению авторов работы [113], процессы водного обмена должны значительно изменять геометрию комплекса, хотя экспериментальных подтверждений они не приводили.

Исходя из анализа литературных данных, можно сделать некоторые предварительные выводы по состоянию исследований комплексов Ln с EDTA:

- 1) практически отсутствуют экспериментальные исследования с помощью ЯМР внутримолекулярной динамики, связанной с процессами конформационной изомеризации парамагнитных комплексов Ln с EDTA;
- 2) мало изучены процессы межмолекулярной динамики, связанной с обменом координационных молекул воды с парамагнитными катионами, связанными с EDTA;
- 3) практически не исследовано влияние pH на процессы межмолекулярной динамики в комплексах Ln с ПАПК лигандами;
- 4) соответственно не апробированы методики ДЯМР на основе анализа формы сигналов с учетом температурной зависимости ЛИС для исследования комплексов Ln в водных растворах.

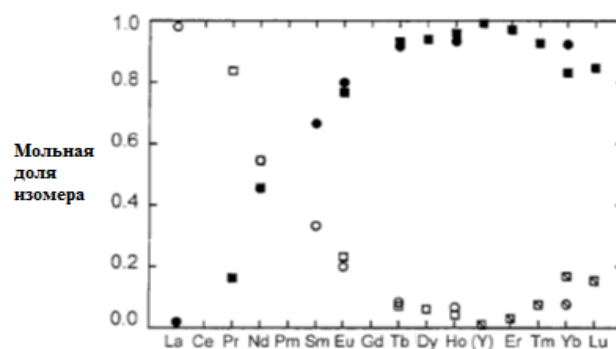
Поэтому в настоящей работе ставится задача по изучению процессов внутримолекулярной динамики в парамагнитных комплексах лантаноидов на примере комплекса Er с EDTA. В настоящей работе также изучается эффективное влияние pH на процессы межмолекулярной динамики в комплексах Ln с ПАПК лигандами на примере комплекса Yb с EDTA. Для определения параметров молекулярной динамики в исследуемых комплексах апробируется методика ДЯМР на основе

анализа формы сигналов с учетом температурной зависимости ЛИС, которая ранее применялась только для анализа комплексов Ln в органических растворах.

Комплексы лантаноидов с DOTA и DOTA-подобными лигандами в последние десятилетия изучались в связи с широким применением комплекса Gd с DOTA («DOTAREM») в качестве диагностического средства для МРТ [35]. Лиганд DOTA (1,4,7,10-тетраазациклодекан-N, N',N'',N'''-тетрауксусная кислота) является 8-дентатным лигандом, и с катионами лантаноидов образует 8-координированный комплекс, из которых 4 связи металл-лиганд образованы с атомами N макроцикла, а другие 4 связи образованы координацией атомов O иминоацетатных групп. Благодаря высокой термодинамической и кинетической стабильности, комплексы лантаноидов с DOTA и DOTA-подобными лигандами часто используют в составе более сложных структур в виде низкомолекулярных металл-содержащих аддуктов с белками и полимерами, наночастицами, сенсорами для биологии и медицины [7]. Поэтому определенный интерес вызывает изучение взаимосвязей между структурой, парамагнитными свойствами и молекулярной динамикой комплексов Ln с DOTA и DOTA-подобными лигандами [114-122].

В растворе и в кристаллической фазе комплексы Ln с DOTA существуют в виде пары конформационных изомеров (обозначаемых как SAP «square antiprism» и TSAP «twisted square antiprism»), различающихся в ориентации плоскостей, первая из которых образована N-атомами макроцикла, а вторая четырьмя атомами O иминоацетатных групп. Угол между этими плоскостями составляет 40° и 24° для SAP (иногда сокращенно обозначают как M-изомер) и TSAP (m-изомер), соответственно.

Для комплексов  $[Ln(H_2O)_n(DOTA)]^-$  ( $n = 0, 1, 2$ ) относительные количества конформеров зависит от типа Ln [116]. В растворах «тяжелых» лантаноидов (Tb-Lu), к которым, например, принадлежат Ho, SAP-форма преобладает над TSAP [94,114,116] (Рис. 7).



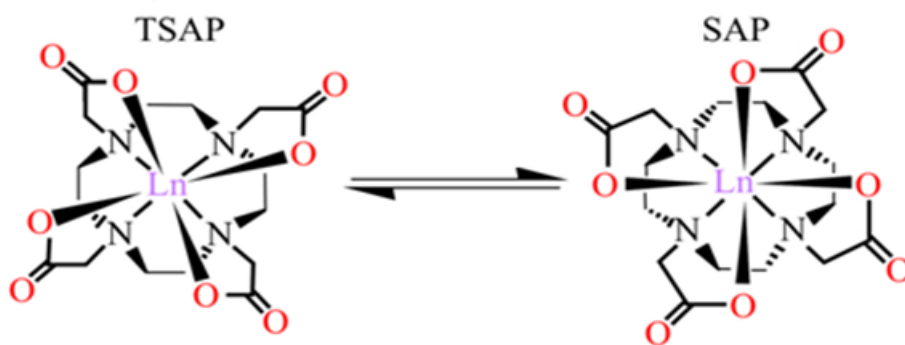
**Рис. 7.** Мольные доли изомеров TSAP (пустые и зачеркнутые символы) и SAP (закрашенные символы) комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  в зависимости от катиона Ln по данным  $^1\text{H}$  ЯМР ( $0,15\text{M}$   $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ ; pH 7,0;  $T = 298\text{K}$ ; ионная сила 0,3 М). Квадратные символы – данные из [116], круглые символы – данные из [123].

Можно выделить два основных типа динамических процессов, происходящих в водных растворах комплексов лантаноидов с DOTA и DOTA-подобными лигандами: 1) внутримолекулярная динамика, обусловленная взаимопревращением конформеров  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ , и 2) межмолекулярная динамика, обусловленная обменом координационно связанной с катионом Ln воды.

Ранее с помощью методик ЯМР 2D EXSY и определения температуры коалесценции были произведены попытки описания внутримолекулярной динамики первого типа в DOTA и DOTA-подобных комплексах с  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$  [114]. Для других лантаноидов динамические свойства комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  неизвестны. Например, комплекс  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  ранее изучали, но конформационная динамика не была исследована [116].

Конформационные изомеры SAP (square antiprism) и TSAP (twisted square antiprism) превращаются друг в друга посредством процессов инверсии макроцикла (ring inversion) и согласованного вращения ацетатных групп (arm rotation) (Рис. 8).

Константы скоростей для динамических процессов взаимопревращения конформационных изомеров SAP и TSAP (Рис. 8) находятся в диапазоне от 10 до 50  $\text{с}^{-1}$ , а свободная энергия активации процессов обмена между конформерами лежит в диапазоне от 60 до 65 кДж/моль для большинства ранее исследованных комплексов DOTA с лантаноидами (табл. 3).



**Рис. 8.** Процессы изомеризации между конформерами SAP (square antiprism) и TSAP (twisted square antiprism) комплекса  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  в водных растворах (источник: [119]).

Т а б л и ц а 3

Константы скоростей  $k^{298}$  и активационные параметры конформационной динамики ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger_{298}$ ) для соединений Ln с DOTA-подобными лигандами: литературные данные

Комплекс	Параметры динамики, кДж/моль	Константы скоростей обмена $k^{298}$ , с <sup>-1</sup>	Метод исследования	Источник
$[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$	$\Delta H^\ddagger=59,4\pm 0,8$ $\Delta S^\ddagger=4,6\pm 3,3$ $\Delta G^\ddagger_{298}=60,7\pm 1,2$	-	<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C DNMR with band shape analysis	[114]
$[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$	$\Delta G^\ddagger_{298}=63$	-	<sup>1</sup> H DNMR with band shape analysis	[116]
$[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$	$\Delta G^\ddagger_{298}=65,6$	33±3	2D EXSY	[114]
$[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$	$\Delta G^\ddagger_{298}=65,9\pm 1,2$	18	<sup>1</sup> H DNMR with band shape analysis	[124]

Об энергетических параметрах межмолекулярной динамики, связанной с водным обменом, имеется мало данных. Так, по данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии был исследован обмен между молекулами координационной воды в комплексе  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  и водой в растворе [117,118], и найдено значение свободной энергии активации  $\Delta G^\ddagger_{298} = 35$  кДж/моль для процессов водного обмена. Аналогичные исследования для других лантаноидов, по нашим сведениям, отсутствуют.

Водный обмен может описываться двумя механизмами: диссоциативным и ассоциативным. Разница между этими механизмами заключается в типе лимитирующей стадии процесса обмена молекулы воды. Так, для диссоциативного механизма лимитирующей стадией процесса является диссоциативный отрыв молекулы воды от катиона, а для ассоциативного координация молекулы воды к катиону Ln. При уменьшении катионного радиуса Ln вдоль серии комплексов  $[Ln(H_2O)_n(DOTA)]$ , согласно измерениям  $\tau_M$  (среднего «времени жизни» водной молекулы в составе гидратированного комплекса), наблюдается переход от ассоциативного механизма к диссоциативному [121].

Было, в частности, замечено, что в водных растворах комплексов Eu с лигандом DOTAM (1,4,7,10-тетракис(ацетиамидо)-1,4,7,10-тетраазациклодекан) скорости водного обмена для SAP и TSAP изомеров различаются более чем в 50 раз, поэтому в течение продолжительного времени предпринимались попытки установить взаимосвязь между процессами внутримолекулярной и межмолекулярной динамики с помощью ЯМР [94]. В этом смысле использование парамагнитных негадолиниевых лантаноидов в релаксационных и ДЯМР экспериментах полностью себя оправдывает. Можно отметить только, что подобные корреляции между скоростями водного обмена и конформационной изомеризации наблюдались, когда скорость водного обмена была значительно занижена за счет использования специальных лигандов типа DOTAM и варьирования состава раствора (использование спиртовых растворов комплексов с добавками воды в несколько процентов) [94,122]. В этом случае порядки величин скоростей обоих процессов сопоставимы. Для практически значимых случаев, когда комплекс растворен в воде, и скорость водного обмена значительно превышает скорость процессов изомеризации, нет примеров нахождения подобных корреляций. Более того, не представлено пока даже методологии подобных экспериментов. Можно заключить, что, несмотря на многолетние попытки комплексно исследовать внутри- и межмолекулярные динамические процессы в комплексах Ln с DOTA, наработанного материала всё ещё недостаточно для выявления всех особенностей изучаемых динамических процессов. Поэтому исследование структурно-динамических свойств данных

комплексов представляет собой актуальную и трудную задачу. Для большинства комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  внутримолекулярная динамика, связанная с процессами взаимопревращения конформационных изомеров SAP и TSAP, до сих пор не описана. В настоящей работе ставится задача по изучению процессов внутримолекулярной динамики комплексов  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ . При этом для нахождения констант скоростей процессов и энергетических параметров активации процессов химического обмена апробируется методика анализа формы сигнала с учетом температурной зависимости ЛИС. Ранее подобная методика была использована только для анализа парамагнитных комплексов Ln в органических растворах [38,44].

### **1.7. ЯМР-спектроскопическое исследование молекулярной структуры парамагнитных комплексных соединений лантаноидов с серу- и фосфорсодержащими лигандами в растворах**

Информация о молекулярном строении координационных соединений редкоземельных элементов (РЗЭ) в растворах лежит в основе существующих технологий получения фоторезистов в микроэлектронике, препаратов для фотодинамической терапии, контрастных реагентов для МРТ, синтетических моделей для природных ионофоров и сенсоров для биологии и медицины [7,38,43]. Исследование ЛИС в спектрах ЯМР на ядрах атомов лигандов позволяет получать качественную и количественную информацию о молекулярном строении парамагнитных комплексов лантаноидов в растворе. Другой, полностью независимый, подход к определению строения парамагнитных координационных соединений основан на использовании методов релаксационной спектроскопии ЯМР (РС ЯМР), впервые разработанных для изучения структуры парамагнитных комплексов 3d-элементов [125,126]. Ранее этот подход был апробирован для изучения строения координационных соединений 4f-элементов на примере комплексов с краун-эфирами и порфиринами [48,49]. Однако подавляющее количество работ на эту тематику традиционно посвящено изучению строения (и в меньшей степени молекулярной

динамики) комплексов лантаноидов с «жесткими» O- и N- электронодонорными лигандами. В то же время, эти подходы мало использовались для изучения соединений Ln с «мягкими» лигандами, содержащими фосфор и серу. Между тем, представляет интерес изучение комплексов лантаноидов с «мягкими» фосфор- и серусодержащими диалкилдитиофосфинатными лигандами (диалкилдитиофосфинат =  $R_2PS_2^-$ , где R углеводородный радикал). Связь такого типа лигандов с центральным катионом осуществляется через атомы серы. Данные соединения представляют потенциальный интерес в качестве реагентов для жидкостной экстракции. Разнолигандные комплексы Ln с конденсированными ароматическими гетероциклами и диалкилдитиофосфинато-лигандами также изучаются в связи с перспективами их применения в качестве люминофоров для биологии и медицины [127-130].

Ранее [128-132] были синтезированы и исследованы методом РСА в твердой фазе парамагнитные бис-диизобутилдитиофосфинатные комплексы некоторых лантаноидов с нейтральными азотистыми гетероциклами 1,10-фенантролином (1,10-phen) и 2,2-бипиридилем (2,2-bipy). Для некоторых из этих комплексов (в частности, для комплекса  $[Eu(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$ ) были обнаружены и изучены фотолюминесцентные свойства.

Сравнительно недавно методика РС ЯМР была использована для исследования молекулярного строения комплекса европия с фенантролином  $[Eu(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  [131] и  $[Eu(2,2-Bipy)((i-Bu)_2PS_2)_3]$  [133] в растворе  $CDCl_3$ . Отметим, что ранее методом РСА было исследовано строение бис-диизобутилдитиофосфинатных комплексов иттрия с 1,10-фенантролином  $[Y(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  в кристаллической фазе [129]. В связи с этим, представляет интерес сопоставление молекулярного строения иттриевых и других парамагнитных комплексов этого типа (в частности Ln = Nd, Eu и Yb) соответственно в кристаллической фазе (по данным РСА) и в растворе (по данным РС ЯМР и анализа ЛИС), а также определение методом ЯМР парамагнитных свойств этих химических соединений.



С практической точки зрения детальное исследование комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  может представлять интерес в связи с перспективой использования некоторых из них в качестве люминесцентных сенсоров для биологии и медицины, а также ЯМР термосенсоров для измерения температуры в жидких средах [125, 126, 128-133]. Дело в том, что исследование люминесцентных свойств комплексов  $\text{Eu}^{+3}$  в кристаллической фазе в частности показало, что в них имеется интенсивная люминесценция с максимумами излучения на длинах волн 593 нм ( $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_1$ ), 615 нм ( $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_2$ ) и 686 нм ( $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_4$ ) при световом воздействии с длиной волны 266 нм [130].

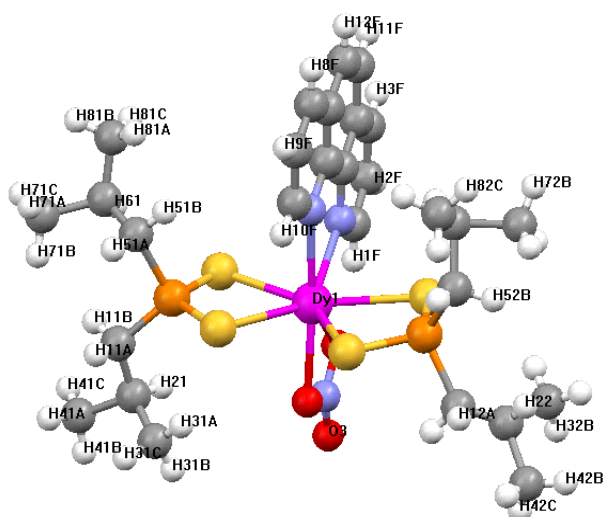


Рис. 9. Структура комплексов  $\text{Dy}(1,10\text{-Phen})(i\text{-Bu}_2\text{PS}_2)(\text{NO}_3)$  по данным PCA [128]

## 1.8. Выводы из обзора литературы и обоснование диссертационного исследования

В последние два десятилетия ПАПК комплексы Gd, в частности, с лигандами EDTA и DOTA, интенсивно изучаются в связи с их использованием в качестве  $T_1$ - и  $T_2$ - контрастных реагентов для МРТ. Особенно широко применяются в МРТ контрастные реагенты на основе комплексов Gd с DOTA и DTPA. По сравнению с комплексами Gd, изучению свойств соединений других парамагнитных лантаноидов, посвящено меньше работ. Между тем, соединения парамагнитных негадолиниевых лантаноидов с ПАПК-лигандами в настоящее время рассматриваются как перспективные ParaCEST-реагенты для селективного спинового насыщения, тер-

мосенсорные и контрастные ЯМР- и МРТ-реагенты, ковалентные конъюгаты-метки для установления структуры, динамики и реакционной способности биополимеров.

Исходя из анализа литературных данных, можно сделать некоторые предварительные выводы по состоянию исследований комплексов Ln с ПАПК лигандами:

1) отсутствуют экспериментальные исследования с помощью ЯМР внутримолекулярной динамики, связанной с процессами конформационной изомеризации парамагнитных комплексов Ln с EDTA;

2) практически не исследована эффективная связь между межмолекулярной динамикой в комплексах Ln с EDTA в водном растворе и таким фактором среды, как pH;

3) для большинства лантаноидов внутримолекулярная динамика комплексов  $[Ln(H_2O)_n(DOTA)]^-$ , связанная с процессами взаимопревращения конформационных изомеров SAP и TSAP, до сих пор не описана;

4) соответственно не апробированы методики ДЯМР на основе анализа формы сигналов с учетом температурной зависимости ЛИС для исследования комплексов Ln в водных растворах.

Поэтому в настоящей работе ставится задача исследования молекулярной динамики методом ДЯМР комплексов лантаноидов с EDTA и DOTA в водных средах (на примере Ln = Er, Ho, Yb). При этом решался методический вопрос, связанный с учетом температурной зависимости парамагнитных химических сдвигов. Кроме того, изучалась межмолекулярная динамика, связанная с процессами комплексообразования, в водных растворах комплексов Yb с EDTA с учетом эффективного влияния pH.

До сих пор подробно не исследована в спектрах ЯМР парамагнитных Ln температурная зависимость ЛИС, которая важна для оценки применимости комплексов для контроля температуры жидких сред. Поэтому в настоящей работе исследованию температурных зависимостей ЛИС в хелатных комплексах Ln (на примере комплексов Er с EDTA и Ho с DOTA) уделено внимание в контексте ис-

пользования данных соединений в качестве перспективных термосенсорных ЯМР-реагентов.

Ко времени начала настоящей работы были изучены некоторые физико-химические свойства и строение в твердом состоянии ряда комплексов лантаноидов с фосфор- и серусодержащими диалкилдитиофосфинатными лигандами (диалкилдитиофосфинат =  $R_2PS_2^-$ , где R углеводородный радикал) в составе разнолигандных комплексов с конденсированными ароматическими гетероциклами (1,10-phen или 2,2-bipy). Данные соединения интересны наличием интенсивной люминесценции. Между тем, строение и парамагнитные свойства данных соединений в растворе исследованы недостаточно. В связи с этим, некоторые соединения лантаноидов типа  $[Ln(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  (где Ln = Nd, Eu и Yb) были выбраны в качестве объектов для экспериментального исследования особенностей структуры в растворе  $CDCl_3$  методами РС ЯМР и количественного анализа парамагнитных ХС.

Таким образом, **целью** работы является определение методами ЯМР строения, внутримолекулярной и межмолекулярной динамики, парамагнитных свойств комплексов лантаноидов с ПАПК лигандами DOTA и EDTA в водных средах, а также комплексов лантаноидов с диизобутилдитиофосфинато и 1,10-фенантролином в органических средах.

Для достижения цели работы были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Изучение процессов внутримолекулярной динамики комплексов лантаноидов с полиаминополикарбоксилатными лигандами DOTA и EDTA методом ЯМР;
- 2) Изучение зависимости параметров молекулярной динамики и парамагнитных химических сдвигов в спектрах ЯМР от pH в растворах комплексов Yb с лигандом EDTA;
- 3) Исследование характера температурной зависимости лантанид-индуцированных сдвигов комплексов лантаноидов с такими лигандами, как EDTA, DOTA, диизобутилдитиофосфинато и 1,10-фенантролином;

4) Изучение молекулярного строения соединений лантаноидов с такими лигандами, как диизобутилдитиофосфинато и 1,10-фенантролин с помощью релаксационной спектроскопии ЯМР (РС ЯМР) и анализа ЛИС.

В настоящей работе в рамках поставленных исследовательских задач решались некоторые вопросы, связанные с методиками анализа экспериментальных данных ЯМР парамагнитных комплексов Ln. Одной из подзадач было разработка и апробация расчетного алгоритма, основанного на анализе псевдоконтактных вкладов в ЛИС с использованием формулы (4), для определения структурных параметров комплексов Ln. Этот алгоритм был применен для анализа комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Yb}$ ). Другая подзадача заключалась в практической проверке метода ДЯМР, основанного на анализе формы сигнала с учетом температурной зависимости ЛИС, в применении к комплексам Ln в водных средах. Этот метод был использован при анализе молекулярной динамики комплексов Ln с ПАПК лигандами, исследованных в настоящей работе.

## ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. ТЕХНИКА ЭКСПЕРИМЕНТА.

### 2.1. Условия проведения экспериментов

Исследуемые соединения для ЯМР экспериментов:  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Lu}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Yb}$ ) - были любезно предоставлены сотрудником ИНХ СО РАН и НГУ Варандом Виктором Людвиговичем. Образцы готовились из предварительно перекристаллизованных порошков комплексов лантаноидов в присутствии избытка растворителя. Для приготовления растворов в работе применялся дейтеро-обогащенный органический растворитель  $\text{CDCl}_3$  для ЯМР-спектроскопии, произведенные на объединении "Изотоп". Концентрации составляли  $1 \times 10^{-2}$  моль/л.

Для приготовления комплексов Er и Yb с EDTA в экспериментах ДЯМР использовали:  $\text{Na}_2\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ ) (ХЧ),  $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , полученные растворением соответствующих оксидов (ХЧ) в соляной кислоте (ОСЧ). Очистку солей  $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  проводили перекристаллизацией из соляной кислоты (ОСЧ). Растворитель - тяжелая вода  $\text{D}_2\text{O}$  (99.8%) производства Черкасского завода «Изотоп» (ТУ 95.669-79). Исходные растворы в  $\text{D}_2\text{O}$  имели концентрации по обоим компонентам  $C_{\text{EDTA}} = C_{\text{Ln}} = 0,020 \pm 0,010$  М.

Для приготовления комплексов Ho с DOTA в экспериментах ДЯМР использовали:  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{N}_4$  ( $\text{H}_4\text{DOTA}$ ) («Sigma Aldrich») и  $\text{HoCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , полученный растворением соответствующего оксида (ХЧ) в соляной кислоте (ОСЧ). Очистку соли  $\text{HoCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  проводили перекристаллизацией из соляной кислоты. Растворитель - тяжелая вода  $\text{D}_2\text{O}$  (99.8%) производства Черкасского завода «Изотоп» (ТУ 95.669-79). Исходные растворы в  $\text{D}_2\text{O}$  имели концентрации по обоим компонентам  $C_{\text{DOTA}} = C_{\text{Ln}} = 0,010 \pm 0,001$  М.

Измерения  $pD$  осуществляли в гальванической цепи с комбинированным стеклянным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения, заполненным насыщенным раствором хлорида калия, с помощью микропроцессорного рН-метра/иономера «Анион-410» фирмы «Инфраспек Аналит». Объем измерительной ячейки составлял 2 мл. Точность регистрации  $pD$  была равной  $\pm 0,05$  лог. ед. Гра-

дуировку комбинированного электрода проводили по растворам в D<sub>2</sub>O : 1) 0,05 М цитрата калия, 2) смеси фосфатов 0,025 М KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и 0,025 М Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, а также 3) смеси карбонатов 0,025 М NaHCO<sub>3</sub> и 0,025 М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Растворы готовили в объеме 10-20 мл. Для этих растворов использовали величины рD (25°C) соответственно 4,29; 7,43 и 10,74 лог. ед.

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР снимали на серийных импульсных спектрометрах Bruker-MSL-300 (производства ФРГ), Avance-400, Avance-500 и Avance-800 (все производства Bruker, Германия). В качестве внутренних стандартов при съемке спектров <sup>1</sup>H ЯМР использовали сигналы остаточных протонов CDCl<sub>3</sub> и D<sub>2</sub>O (которым присваивали значения ХС, равных 7,24 и 4,8 м.д., соответственно). Стабилизация постоянного магнитного поля осуществлялась с помощью комплектного блока по сигналам ЯМР на ядрах дейтерия от дейтерий-обогащенной D<sub>2</sub>O. Съемка спектров проводилась в ампулах с диаметром 5 мм.

Для задания требуемой температуры использовали комплектную приставку В-VT-1000 с погрешностью определения температуры ±1К и стабильностью ±0,2 К/ч. Функционирование этой приставки экспериментально контролировали с помощью стандартных образцов с известной температурной зависимостью ХС от температуры.

## 2.2. Определение времён спин-решеточной релаксации методом ЯМР

Скорости спин-решеточной релаксации измерялись с помощью специализированной импульсной последовательности «180<sup>0</sup> - τ - 90<sup>0</sup>» при 10-12 различных значениях времен задержки τ.

Время продольной релаксации  $T_1$  является параметром, характеризующим изменение во времени проекции вектора намагниченности  $\vec{M}$  на ось z, совпадающую с направлением внешнего магнитного поля. Для определения  $T_1$  измеряли величину  $M_z$  в зависимости от времени в ходе установления термодинамического равновесия между спиновой системой и решёткой. С этой целью спиновую си-

стему «возбуждали»  $180^0$ -импульсом, после выключения которого поведение  $M_z(t)$  описывается уравнением [6]:

$$M_z(t) = M_0 \left( 1 - 2e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (27)$$

Величине  $M_z(t)$ , сдвинутой на «уровень нуля», соответствует параметр  $Y$  функции Nonlinear Curve Fitting в Microcal Origin 5.0 для аппроксимирующей теоретической кривой, которая была использована при математической обработке данных. Для того чтобы к началу каждой новой последовательности импульсов  $180^0$ - $\tau$ - $90^0$  спиновая система успевала возвратиться к термодинамическому равновесию, между последовательностями при накоплениях спектров выдерживалось время не менее  $6 T_1$ . Погрешность нахождения времени продольной релаксации составила в среднем величину  $\approx 2$  мс из расчета относительной погрешности определения амплитуды сигнала  $M_z(t)$ , которая составила в среднем величину порядка 10-15%. Значения погрешностей нахождения структурных параметров в среднем не превышают 5-7%, что соответствует для исследованных нами систем точности определения межзатомных расстояний 0,3-0,4Å.

### **2.3. Методика определения структурных параметров комплексов [Ln(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] (где Ln = Nd, Eu, Yb) в растворе по данным РС ЯМР**

Определение структурных параметров парамагнитных комплексов лантаноидов методом релаксационной спектроскопии ЯМР (РС ЯМР) осуществлялось с помощью следующего соотношения:

$$\frac{r_i}{r_j} = \left( \frac{R_{1i}}{R_{1j}} \right)^{-\frac{1}{6}} \quad (28)$$

где  $r_i$  – расстояние между лантаноидным катионом Ln и  $i$ -ым резонирующим ядром атома лиганда,  $r_j$  – расстояние между лантаноидным катионом Ln и  $j$ -ым резонирующим ядром лиганда,  $R_i$  – парамагнитное дипольное лантанид-индуцированное увеличение скорости спин-решеточной релаксации на  $i$ -ом ядре,  $R_j$  – парамагнитное дипольное лантанид-индуцированное увеличение скорости спин-решеточной релаксации на  $j$ -ом ядре. Диамагнитные вклады в скорости спин-решеточной релаксации в парамагнитных комплексах  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (Ln= Nd, Eu, Yb) были учтены благодаря диамагнитным комплексам  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ .

#### 2.4. Методика анализа экспериментальных ЛИС

Методика анализа ЛИС в парамагнитных комплексах  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (Ln= Nd, Eu, Yb) производилась с помощью разложения доминирующего псевдоконтактного вклада в ЛИС по компонентам вектора магнитной восприимчивости:

$$\delta_{LIS} = \frac{1}{2N\hbar\gamma} (\bar{\chi} - \chi_{zz}) \left\langle \frac{1-3\cos^2\theta}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{2N\hbar\gamma} (\chi_{xx} - \chi_{yy}) \left\langle \frac{\sin^2\theta \cos 2\varphi}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{N\hbar\gamma} \chi_{xy} \left\langle \frac{\sin^2\theta \sin 2\varphi}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{N\hbar\gamma} \chi_{xz} \left\langle \frac{\sin 2\theta \cos \varphi}{r^3} \right\rangle + \frac{1}{N\hbar\gamma} \chi_{yz} \left\langle \frac{\sin 2\theta \sin \varphi}{r^3} \right\rangle, \quad (29)$$

где  $r$ ,  $\theta$ ,  $\varphi$  – сферические координаты ядра относительно катиона Ln (расстояние между резонирующим ядром атома водорода и катионом Ln выражено в Å),  $\chi$  выражено в единицах СГС. Структурные параметры ( $r$ ,  $\theta$ ,  $\varphi$ ) для каждого из резонирующих ядер находились исходя из данных РСА для модельного комплекса  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ . При расчете парамагнитных ЛИС пренебрегали Ферми-контактными вкладами по сравнению с псевдоконтактными. Диамагнитные вклады учитывали по данным для комплексов  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ .



$\text{Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ , т.е. в парамагнитных комплексах  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Yb}$ ) ХС сигналов определяли относительно соответствующих сигналов диамагнитного комплекса. Оптимальные значения параметров  $(\bar{\chi} - \chi_z)$ ,  $(\chi_{xx} - \chi_{yy})$ ,  $\chi_{xy}$ ,  $\chi_{xz}$ ,  $\chi_{yz}$  и  $\delta_{LIS}$  для всех сигналов определяли минимизацией функции  $AF$  в выражении:

$$AF = \left( \frac{\sum_{i,Ln} W_i (\delta_{LIS}^{obs} - \delta_{LIS}^{calc})^2}{\sum_{i,Ln} W_i (\delta_{LIS}^{obs})^2} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (30)$$

где  $W_i$  – весовой фактор, равный обратному значению квадрата экспериментальной ошибки определения ЛИС,  $AF$  – минимизируемый параметр,  $\delta_{LIS}^{obs}$  – экспериментальные значения парамагнитных ХС (с учетом диамагнитного вклада),  $\delta_{LIS}^{calc}$  – рассчитанные в результате оптимизации значения парамагнитных ХС. На основании анализа результатов процедуры (наборов значений  $\delta_{LIS}^{obs}$  и  $\delta_{LIS}^{calc}$  и параметров  $AF$ ) делается заключение о соответствии принятой структурной модели, полученной на основе данных РСА, реальному строению комплексов в растворе.

Ранее Бабайловым С.П. (ИНХ СО РАН) в среде программирования FORTRAN на платформе ЭВМ типа ЕС для анализа ЛИС бета-дикетонатных комплексов Ln был составлен алгоритм оптимизации параметров тензора магнитной восприимчивости  $(\bar{\chi} - \chi_z)$ ,  $(\chi_{xx} - \chi_{yy})$  и  $\delta_{LIS}$  [45,134]. По аналогии с этим алгоритмом был составлен и апробирован алгоритм оптимизации параметров  $(\bar{\chi} - \chi_z)$ ,  $(\chi_{xx} - \chi_{yy})$ ,  $\chi_{xy}$ ,  $\chi_{xz}$ ,  $\chi_{yz}$  и  $\delta_{LIS}$ , используемый в настоящей работе для анализа значений ЛИС в парамагнитных комплексах  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ . Составление и модификация алгоритма, запуск и отладка соответствующей программы производилась в среде программирования GCC на платформе Linux силами сотрудников Фомина Э.С. (ИЦиГ СО РАН) и Заполоцкого Е.Н (ИНХ СО РАН). В настоящий момент программа расчета ЛИС в качестве от-

дельного модуля встроена в программу для молекулярного моделирования MOLKERN [135].

## 2.5. Методика анализа формы сигнала ЯМР для нахождения констант скоростей процессов химического обмена

Нахождение констант скоростей химического обмена осуществлялось с помощью приближённых формул для случаев медленного (31) и быстрого двухпозиционного химического обмена (32) [56]:

$$k_A = \pi W_A - \frac{1}{T_{2A}}, \quad (31)$$

$$k_A = \frac{\pi}{2} \frac{\delta\nu^2}{\left(W_A - \frac{1}{T_{2A}}\right)}, \quad (32)$$

где  $k_A$  – константа скорости химического обмена,  $W_A$  – полуширина пика сигнала формы А на полувысоте,  $T_{2A}$  – время поперечной релаксации сигнала,  $\delta\nu$  – разность резонансных частот обменивающихся сигналов, выраженная в Гц. Предполагалось, что значение времени поперечной релаксации  $T_{2A}$  соответствующего диамагнитного состояния существенно не зависит от изменения температуры.

Расчет ХС в зависимости от температуры  $\delta_i(T)$  для различных позиций в отсутствие обмена осуществляется по формуле:

$$\delta_i(T) = \delta_i(T_0) \frac{(1/T + A)}{(1/T_0 + A)}, \quad (33)$$

где  $\delta_i(T_0)$  – значение ЛИС, соответствующее данной позиции при низкой температуре  $T_0 = 273,2\text{К}$ ;  $A$  – константа, определяемая из анализа температурной зависимости среднего значения ЛИС для всех протонов, участвующих в обмене.

Значение параметра  $A$  определяли по формуле:

$$A = \frac{\delta_i(T_0)/T - \delta_i(T)/T_0}{\delta_i(T) - \delta_i(T_0)} \quad (34)$$

Значения  $\delta v$  при различных температурах оценивались благодаря учету температурной зависимости ЛИС для каждого из сигналов парамагнитных комплексов Ln, участвующих в химическом обмене.

С помощью анализа температурной зависимости значений констант скоростей получали параметры активации процесса химического обмена ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$ ). Для нахождения значений энтальпии активации использовали процедуру оптимизации методом наименьших квадратов линейной зависимости  $\ln(k/T)$  от  $1/T$  [56]:

$$\ln(k/T) = -\Delta H^\ddagger/RT + \Delta S^\ddagger/R + \ln(k_B/h), \quad (35)$$

Это выражение наиболее удобно для практического применения. Тангенс угла наклона прямой линии, описываемой зависимостью  $\ln(k/T)$  от  $1/T$ , даёт значение энтальпии активации, выраженное в единицах R.

Для нахождения энтропии активации использовали выражение [56]:

$$\Delta S^\ddagger = R(C - 23,76), \quad (36)$$

где  $\Delta S^\ddagger$  – энтропия активации, C – свободный член графика линейной зависимости  $\ln(k/T)$  от  $1/T$ , R – молярная газовая постоянная.

Свободная энергия Гиббса активации находилось согласно выражению:

$$\Delta G_{298}^\ddagger = \Delta H^\ddagger - 298 \times \Delta S^\ddagger \quad (37)$$

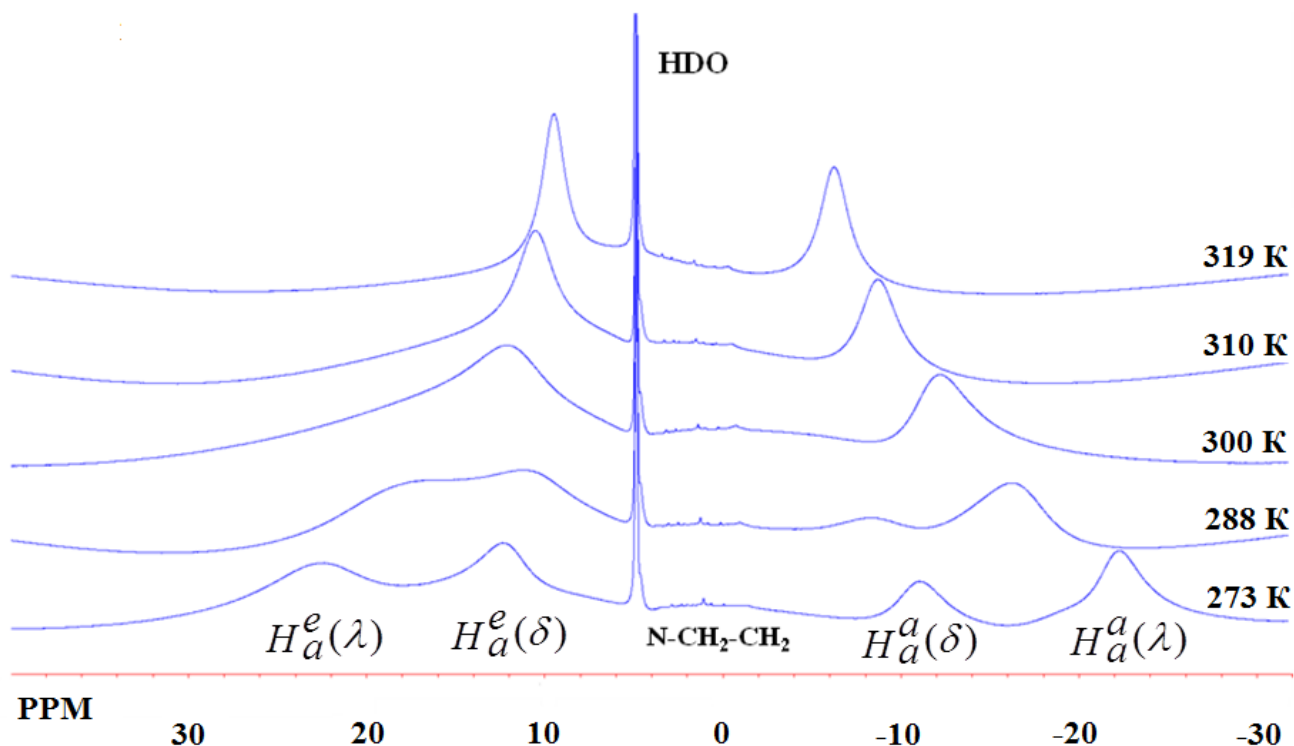
Экспериментальная ошибка определения активационных параметров динамики во всех случаях не превышала 10%.

ГЛАВА 3. СТРОЕНИЕ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА,  
ПАРАМАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
ЛАНТАНОИДОВ С ПОЛИАМИНОПОЛИКАРБОКСИЛАТНЫМИ  
ЛИГАНДАМИ

**3.1. Молекулярная динамика и парамагнитные свойства комплексов лантаноидов с EDTA**

**3.1.1. Определение параметров молекулярной динамики в комплексе [Er(H<sub>2</sub>O)EDTA]<sup>-</sup>**

В настоящем разделе были проанализированы данные <sup>1</sup>H ЯМР спектров комплекса [Er(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(EDTA)]<sup>-</sup> в растворе D<sub>2</sub>O в температурном диапазоне от 273К до 370К. На рисунках 10 и 11 представлены соответственно 800 МГц и 400 МГц <sup>1</sup>H ЯМР спектры комплекса при различных температурах.

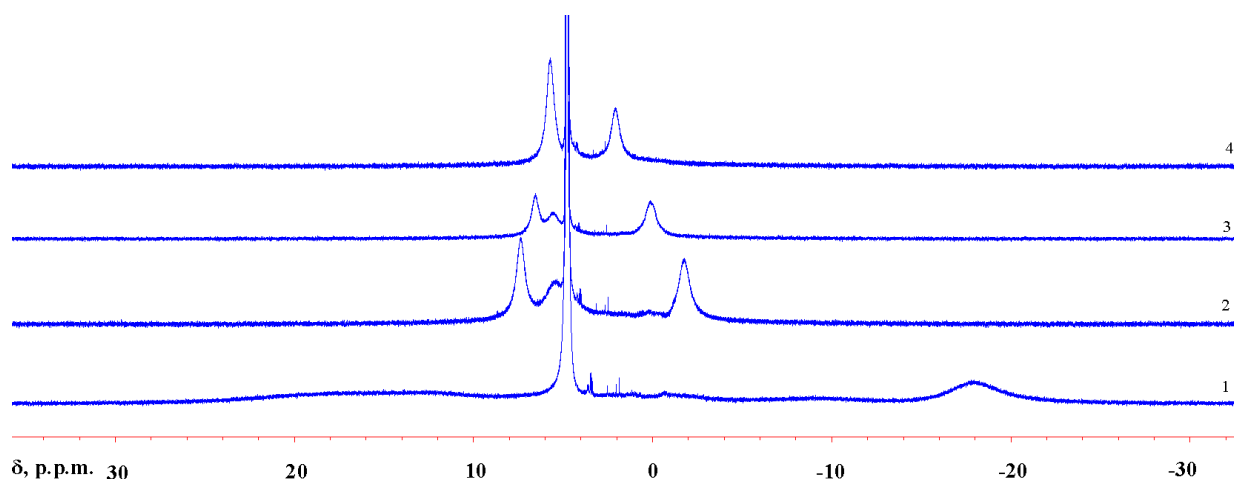


**Рис. 10.** Спектры 800 МГц <sup>1</sup>H ЯМР комплекса [Er(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(EDTA)]<sup>-</sup> в D<sub>2</sub>O при различной температуре (T, К): 273.2, 288, 300, 310, 319;

*химические сдвиги относительно DSS как внутреннего стандарта*

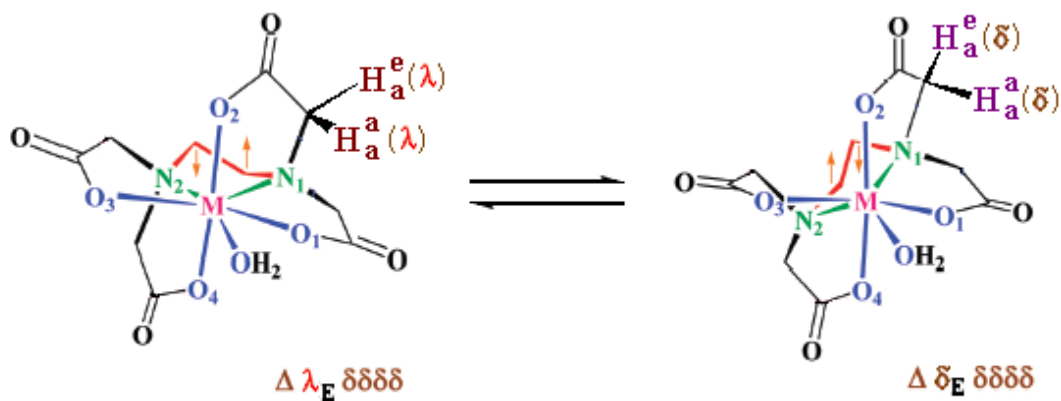
Для наблюдения отдельных сигналов комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  при низкой температуре был использован спектрометр с высокой напряженностью магнитного поля (18,79 Тл, 800 МГц на ядрах  $^1\text{H}$ ). В 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах, полученных при низкой температуре (273,2К), имеется 4 сигнала, соответствующих протонам иминодиацетатных групп, и по крайней мере один уширенный сигнал этилендиаминовых протонов (Рис. 10). При более высокой температуре (например, при 310К) наблюдается только три сигнала, два из которых относятся к иминодиацетатным и один к этилендиаминовым протонам. Подобное изменение формы сигналов  $^1\text{H}$  ЯМР можно объяснить существованием двух конформационных состояний комплекса в термодинамическом равновесии. В спектрах ЯМР при этом наблюдается медленный (в масштабе времени ЯМР) химический обмен иминодиацетатных протонов в EDTA, обозначаемых как  $H_a^a$  и  $H_a^e$  (Рис. 12). Два обменивающихся состояния обозначаются как  $\Delta\text{-}\lambda_{\text{E}}\text{-}\delta\delta\delta\delta$  и  $\Delta\text{-}\delta_{\text{E}}\text{-}\delta\delta\delta\delta$  в соответствии с номенклатурой, изложенной в главе 1 для конформационных изомеров комплексов  $[\text{M}(\text{EDTA})]^{2-}$  и  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^{2-}$  (где  $\text{M} = \text{Fe}^{2+}$  или  $\text{Zn}^{2+}$ ) (Рис.6) [113]. Соотношение заселенностей этих состояний в нашем случае составляет примерно 2,3:1 при 273,2К.

При низкой температуре сигналы этилендиаминовых протонов уширены, вероятно, за счет динамических процессов, и в спектрах при 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР мало заметны. Следует отметить, что для увеличения чувствительности эксперимента в спектрометре Bruker-Avance-800 был применен специальный датчик (т.н. криозонд, в котором регистрационная катушка находится при низкой температуре) с максимально допустимой температурой 319 К. Однако сигнал этилендиаминовых протонов можно наблюдать в 400 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах (Рис.11) при относительно высоких температурах (сигнал с ХС 5,5 м.д. и 6,0 м.д. при 353К и 363К, соответственно). При более низких температурах сигнал, предположительно, сильно уширен в результате химического обмена.



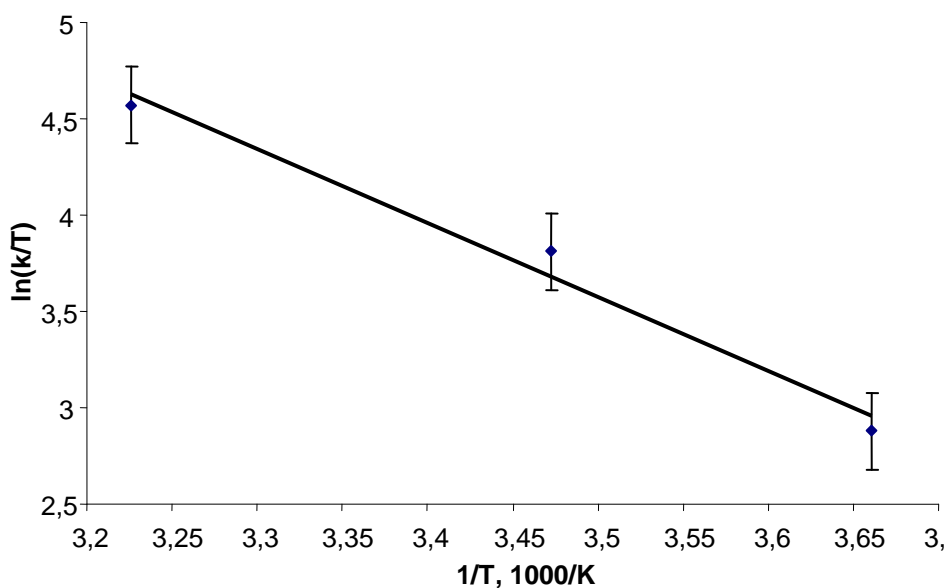
**Рис. 11.** Спектры 400 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  в  $\text{D}_2\text{O}$  при различной температуре ( $T$ , К): 283 (1), 353 (2), 363 (3), 370 (4); шкала химических сдвигов относительно DSS ( $\delta$  шкала).

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  в водных растворах наблюдается характерное для химического обмена изменение формы сигналов иминодиацетатных протонов. Предположительно, этот обмен обусловлен процессами внутримолекулярной конформационной динамики, схема которой представлена на рисунке 12. Инверсия центрального этилендиаминового фрагмента в пятичленном цикле  $\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{M}$  в  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  сопровождается обменом между следующими протонами:  $H_a^a(\lambda) \leftrightarrow H_a^a(\delta)$  и  $H_a^e(\lambda) \leftrightarrow H_a^e(\delta)$  (здесь мы используем двунаправленный вектор “ $\leftrightarrow$ ” для обозначения процессов химического обмена). Рассчитанные согласно методике, изложенной в [56], относительные заселенности  $P$  для ядер в парах обменивающихся сигналов  $H_a^a(\lambda)$ ,  $H_a^a(\delta)$ , и  $H_a^e(\lambda)$ ,  $H_a^e(\delta)$  равны соответственно 0,7:0,3 и 0,7:0,3. Количественный анализ формы исследуемых сигналов позволил получить константы скоростей процессов химического обмена при различных температурах (Рис. 13).



**Рис. 12.** Схема процессов внутримолекулярной конформационной динамики в растворах комплексов  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ .

$\text{H}_a^a(\lambda)$  и  $\text{H}_a^e(\lambda)$  являются соответственно экваториальными и аксиальными протонами ацетатных групп конформера  $\Delta\text{-}\lambda\text{-E-}\delta\delta\delta\delta$ , а  $\text{H}_a^a(\delta)$  и  $\text{H}_a^e(\delta)$  являются соответственно экваториальными и аксиальными протонами ацетатных групп конформера  $\Delta\text{-}\delta\text{-E-}\delta\delta\delta\delta$



**Рис. 13.** Зависимость  $\ln(k/T)$  от  $1/T$  в  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ , где  $k$  – константа скорости процессов химического обмена при температуре  $T$ ,  $T$  – температура; растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$

С помощью анализа температурной зависимости констант скоростей химического обмена было получено значение свободной энергии Гиббса активации процессов химического обмена  $\Delta G^\ddagger(298\text{K}) = 50 \pm 4$  кДж/моль (табл. 4). Как видно по данным таблицы 4, полученное значение свободной энергии активации сравнимо

с энергетическими барьерами конформационных переходов в комплексах EDTA с диамагнитными катионами металлов (в том числе  $\text{La}^{3+}$ ) [102]. В таблице 4 также приведены ионные радиусы для катионов металлов.

Т а б л и ц а 4

**Активационные параметры процессов внутримолекулярной динамики в комплексах металлов с EDTA**

Ион металла	Катионный радиус, Å	Энергия активации $\Delta E_a^\ddagger$ , кДж/моль	Энтальпия активации $\Delta H^\ddagger$ , кДж/моль	Свободная энергия активации процессов внутримолекулярной динамики $\Delta G_{298}^\ddagger$ , кДж/моль	Источник
$\text{Sc}^{3+}$	0.89	69.5	67	-	[102]
$\text{Er}^{3+}$	1.03	-	-	50	[136]
$\text{Y}^{3+}$	1.04	42.0	39.6	-	[102]
$\text{La}^{3+}$	1.17	34.9	32.5	-	[102]

Исходя из данных таблицы 4, можно заключить, что значение энергетического барьера монотонно возрастает с увеличением ионного радиуса катиона металла. Причем этот эффект наблюдается в серии комплексов  $[\text{M}(\text{EDTA})]^-$  с разнородными металлами ( $\text{Ba}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ). Найденная закономерность аналогична эффекту т.н. «лантаноидного сжатия» [38,46,78].

Следующая особенность использования ДЯМР для изучения парамагнитных комплексов  $4f$  элементов требует особого внимания. Диапазон измеряемых парамагнитных ЛИС составляет десятки и сотни миллионных долей (м.д.). В результате большого по величине парамагнитного химического сдвига и, соответственно, расщепления ( $\delta\nu$ ) в ЯМР спектрах комплексов  $4f$  элементов диапазон измеряемых констант скоростей химического обмена значительно расширен по сравнению с аналогичным диапазоном в диамагнитных соединениях. Данное положение можно проиллюстрировать на примере вырожденного двухпозиционного обмена.

Для ЯМР-спектрометра с рабочей частотой на протонах 800 МГц наибольшее значение константы скорости, которое может быть гипотетически измерено, составляет  $k_{\max} \sim 10^{10} \text{ с}^{-1}$  (верхняя граница) в предположении, что значение  $\delta\nu$  равно  $\approx 8 \times 10^4 \text{ Hz}$ , что соответствует 100 м.д. в парамагнитном соединении. При этом



ошибка определения полуширины сигнала полагается равной 1 Hz (хотя на практике ошибка может быть больше из-за значительно ширины парамагнитных сигналов, по сравнению с диамагнитными). Значение  $k_{\max}$  в парамагнитных соединениях много больше, чем  $k_{\max} \approx 10^8 \text{ c}^{-1}$  для диамагнитных аналогов ( $\delta\nu \approx 8 \times 10^3 \text{ Hz}$ ). Нижняя граница для значения константы скорости равна  $k_{\min} \approx 1 \text{ c}^{-1}$ . В настоящей работе использование  $^1\text{H}$  ЯМР при различной температуре и в сильных магнитных полях позволило наблюдать спектральную коалесценцию для конформационной динамики комплекса  $\text{Er}^{3+}$  при 300K (Рис. 10). Быстрая молекулярная динамика наблюдалась при температуре более 319K. Значение константы скорости, найденное при 319K, равно  $3,2 \times 10^4 \text{ c}^{-1}$ .

В настоящей работе был произведен анализ кинетики процессов химического обмена между  $\Delta\text{-}\lambda_{\text{E}}\text{-}\delta\delta\delta\delta$  and  $\Delta\text{-}\delta_{\text{E}}\text{-}\delta\delta\delta\delta$  конформерами комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  в водной среде. Можно подчеркнуть, что настоящее исследование является первым примером детального изучения внутримолекулярной динамики парамагнитных комплексов эрбия (как это отмечено нами в работе [124]). Преимущество методики анализа формы сигналов с учетом температурной зависимости ЛИС состоит в расширении диапазона определяемых констант скоростей обмена для парамагнитных 4f комплексов, по сравнению с соответствующими диамагнитными соединениями [38,56].

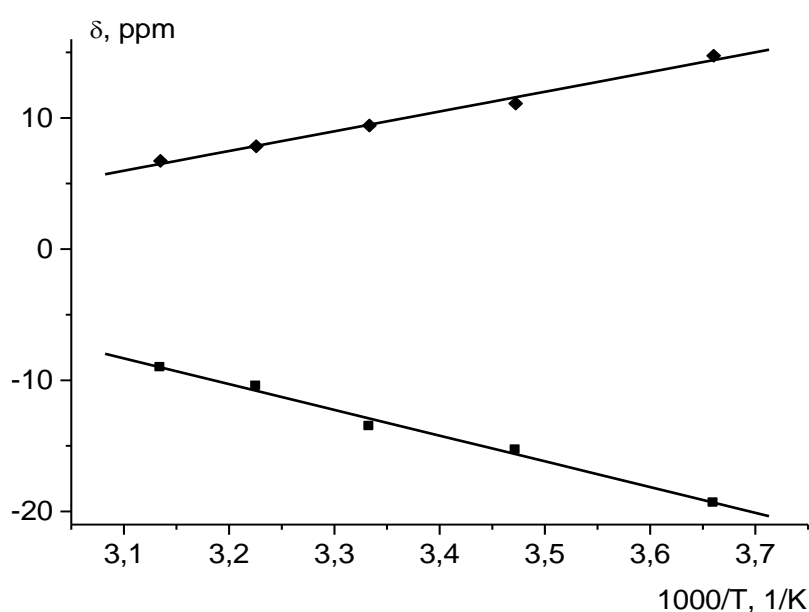
### 3.1.2. Температурная зависимость ЛИС $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$

Температурные зависимости парамагнитных ЛИС в  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  для протонов различных групп представлены на рисунке 14.

Экспериментально полученные зависимости ЛИС от параметра  $1/T$  усредненных парамагнитных ЛИС в 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах для протонов  $H_a^e$  (◆) и  $H_a^a$  (■) комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  имеют линейный характер. Можно отметить, что зависимость ЛИС от параметра  $1/T$  имеет линейный характер также для других комплексов, ранее исследованных другими авторами:  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  [105,109],  $[\text{Pr}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  [78,109],  $[\text{Ln}(18\text{-crown-6})(\text{ptfa})_2]^+$  [38,109],  $[\text{Ln}(\text{diaza-}$

18-crown-6)(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] [38], [Ln(18-crown-6)(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] и [LnH(oep)(tpp)] [38], где ptfa – это 1,1,1-трифтор-5,5-диметил-2,4-гександион, tpp – тетрафенилпорфирин, и oep – октаэтилпорфирин.

Максимальная температурная чувствительность ЛИС, вычисленная для протонов групп CH<sub>2</sub> иминодиацетатного фрагмента комплекса [Er(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(EDTA)]<sup>-</sup> согласно выражению (25), составила величину  $d(\Delta\delta_{ex})/dT = 0,3$  м.д./К в интервале температур от 320К до 370К. При этом полуширины сигналов лежат в диапазоне от 100 до 400 Гц.



**Рис. 14.** Зависимость усредненных парамагнитных ЛИС от  $1/T$  в 800 МГц <sup>1</sup>Н ЯМР спектрах для протонов  $H_a^e$  (♦) и  $H_a^a$  (■) комплекса [Er(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(EDTA)]<sup>-</sup> в условиях быстрого обмена; растворитель – D<sub>2</sub>O.

Погрешность определения температуры  $\Delta T$  в основном определяется погрешностью определения разности химических сдвигов  $\Delta(\Delta\delta_{ex})$  и коэффициентом, равным обратному значению температурной чувствительности ЛИС:

$$\Delta T \approx (d(\Delta\delta_{ex})/dT)^{-1} \times \Delta(\Delta\delta_{ex}) \quad (3.1.1).$$

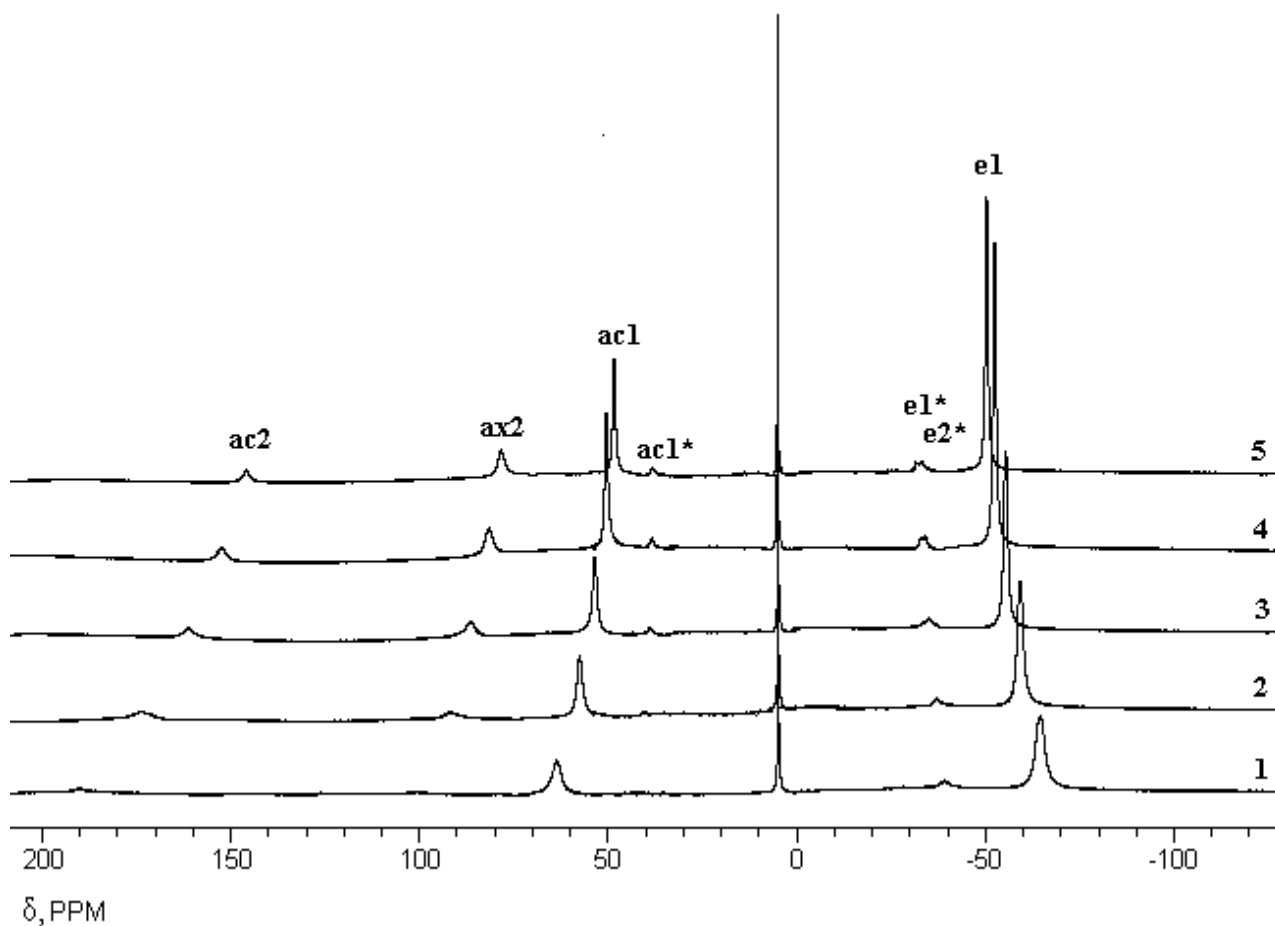
Погрешность определения разности химических сдвигов  $\Delta(\Delta\delta_{\text{ex}})$  определяется преимущественно полушириной сигнала  $\Delta W$  (м.д.). Теоретически, при использовании прибора с резонансной частотой 400 МГц на ядрах  $^1\text{H}$ , вычисленная для протонов групп  $\text{CH}_2$  иминодиацетатного фрагмента комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  погрешность определения температуры (при полуширине сигнала  $\Delta W = 100$  Гц) составляет  $\Delta T \approx (d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT)^{-1} \times \Delta W = (0,3 \text{ м.д./К})^{-1} \times (100 \text{ Гц}/400 \text{ Гц/м.д.}) = 0,83\text{К} \approx 0,8\text{К}$ . Погрешность определения температуры для сигнала с полушириной  $\Delta W = 200$  Гц составляет уже  $\Delta T \approx 1,6\text{К}$ . Относительно высокие значения погрешности обусловлены, очевидно, низкой температурной чувствительностью сигналов  $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT = 0,3 \text{ м.д./К}$ .

В области температур от 273К до 319К температурную чувствительность сигналов комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  прямо определить невозможно из-за значительного уширения сигналов вследствие химического обмена, обусловленного процессами конформационной динамики. Для корректного определения параметров температурной зависимости ЛИС требуется, чтобы используемые для анализа ЛИС сигналы находились в области медленного или быстрого обмена (в шкале времени ЯМР). Поэтому при построении температурных зависимостей ЛИС в диапазоне от 320К до 370К мы использовали усредненные парамагнитные ХС для протонов  $H_a^e$  (◆) и  $H_a^a$  (■) комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ . Полученные температурные зависимости ЛИС были далее использованы при расчете расщеплений ( $\delta\nu$ ) для обменивающихся сигналов (для различных значений температуры). Можно отметить, что  $\delta\nu$  это разность между обменивающимися сигналами в условиях отсутствия химического обмена (обычно эта величина выражается в Гц).

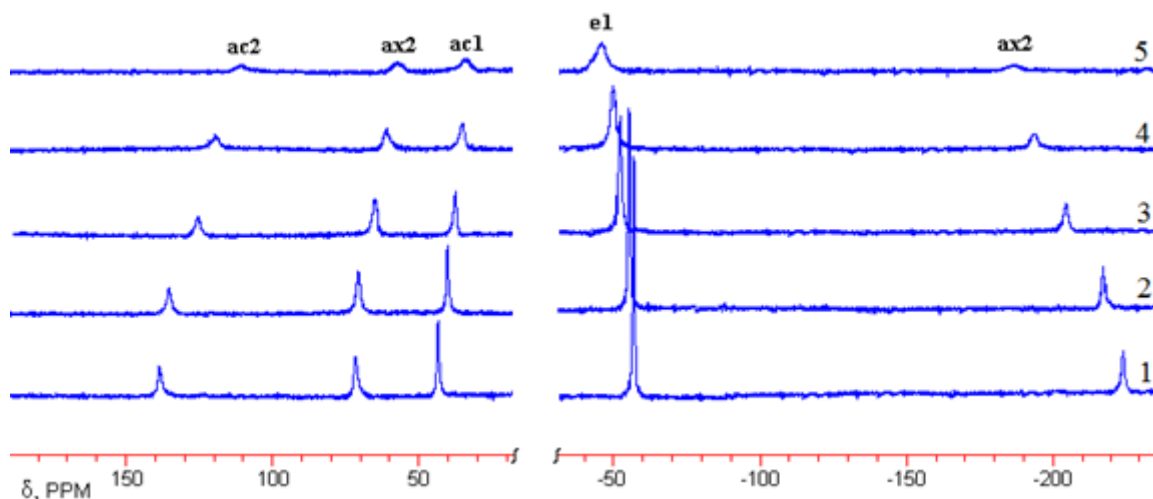
## 3.2. Молекулярная динамика, строение, термодинамические и парамагнитные свойства комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$

### 3.2.1. Анализ $^1\text{H}$ ЯМР спектров комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ и качественное отнесение сигналов

На рисунках 15 и 16 представлены  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  в растворе  $\text{D}_2\text{O}$  при различных температурах. Согласно ранее полученным данным [114], для комплексов Ln с лигандом DOTA в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР должны наблюдаться шесть сигналов атомов водорода неэквивалентных групп  $\text{CH}_2$  преобладающего конформационного изомера (SAP или TSAP в зависимости от того или иного Ln).

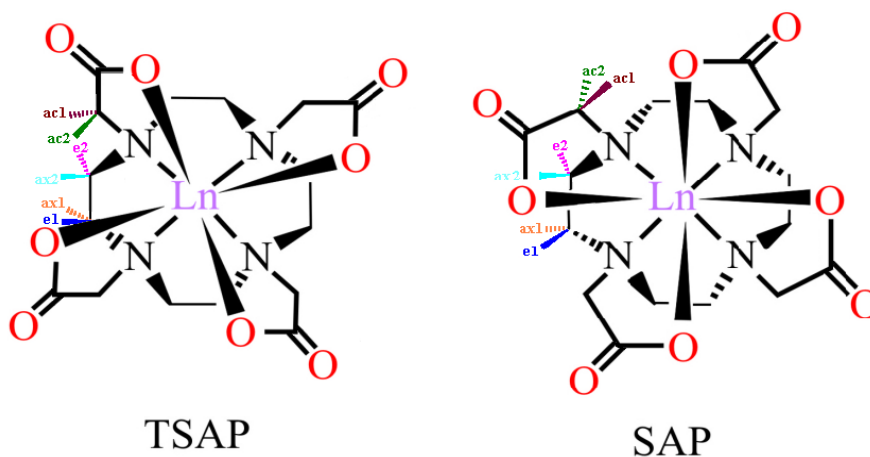


**Рис. 15.** 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  в  $\text{D}_2\text{O}$  при различных температурах ( $T$ , К): 273 (1), 288 (2), 300 (3), 310 (4), 318 (5); шкала химических сдвигов относительно DSS ( $\delta$  шкала). Система обозначений сигналов приведена в таблице 5 и рисунке 17.



**Рис. 16.** 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  в  $\text{D}_2\text{O}$  при различных температурах ( $T$ , К): 314 (1), 319 (2), 328 (3), 338 (4), 348 (5); шкала химических сдвигов относительно DSS ( $\delta$  шкала). Система обозначений сигналов приведена в таблице 5 и рисунке 17.

Из этих шести сигналов четыре соответствуют различным атомам водорода этилендиаминового цикла (ax1, ax2, e1, e2), другие два - атомам водорода иминоацетатных (глицинатных) групп (ac1, ac2) (Рис. 17).



**Рис. 17.** Маркировка протонов неэквивалентных групп  $\text{CH}_2$  конформеров SAP и TSAP комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ .

В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР, полученном при низкой температуре (273,2К), наблюдаются четыре сигнала, соответствующие атомам водорода иминоацетатных групп преобладающего SAP-изомера комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  и по меньшей мере

два уширенных сигнала атомов водорода TSAP-изомера. Сигналы с химическими сдвигами 190, 102, 63 и -63 м.д. (Рис. 15) соответствуют протонам SAP-конформера. Кроме того, благодаря повышенной чувствительности прибора, наблюдаются сигналы с небольшой интенсивностью (величины ХС в м.д. указаны в таблице 5), которые соответствуют минорному TSAP-изомеру комплекса.

Термодинамическое распределение SAP и TSAP изомеров комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  приведено на рисунке 7, по данным [116] и [123]. Согласно литературным данным, в ряду комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  от Eu до Lu преобладает SAP изомер, что также наблюдается в спектрах  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ .

Для предварительного отнесения сигналов 300 МГц и 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектров были рассчитаны теоретические ЛИС для комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  на основе ЛИС, известных для комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  [114]. При этом предполагалось, что пространственное строение комплексов Ho и Yb аналогично. Ферми-контактными вкладами в ЛИС, ввиду их малости по сравнению с псевдоконтактными вкладами, пренебрегли. В результате, теоретически предсказанные и экспериментальные химические сдвиги для  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  оказались достаточно близкими (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Экспериментальные ( $\Delta\delta_{\text{ex}}$ , м.д.) и расчетные ( $\Delta\delta_{\text{calc}}$ , м.д.) лантанид-индуцированные сдвиги в комплексах  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ ; обозначение атомов H в SAP and TSAP конформерах комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$

Обозначение атомов H** в $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$	$\Delta\delta_{\text{ex}}^*$ в $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ (T=298K)	$\Delta\delta_{\text{calc}}$ в $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ (T=300K)	$\Delta\delta_{\text{ex}}$ для смеси $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ (T=300K)	Обозначение атомов H в $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$
<b>SAP</b>				
ax1	133	-236	-242,6	ax1
ax2	-47	83	86,9	ax2
e1	24	-43	-55,4	e1
e2	20	-35	-55,4	e2
ac1	-38	67	53,6	ac1
ac2	-82	145	161,0	ac2
<b>TSAP</b>				
ax1*	80	-142	-124,0	ax1*
ax2*	-32	57	53,5	ax2*
e1*	15	-27	-35,6	e1*
e2*	10	-18	-34,7	e2*
ac1*	-25	44	39,3	ac1*
ac2*	-54	96	104,5	ac2*

\* Согласно работе [114].

Таким образом, анализ парамагнитных химических сдвигов, сделанный на основе расчетных методик из литературных источников [5, 21], позволил получить предварительное отнесение экспериментальных ЛИС в комплексе  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ .

### 3.2.2. Количественный анализ ЛИС и разделение Ферми-контактных и псевдоконтактных вкладов в $^1\text{H}$ ЯМР спектрах в комплексе $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$

Для проверки корректности отнесений сигналов в ЯМР-спектрах  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  был произведен анализ парамагнитных ЛИС, основанный на выражении (8). Разделение псевдоконтактных и Ферми-контактных вкладов в ЛИС в комплексе  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  было произведено с использованием ЯМР спектральных данных для соединений  $[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  [137] и  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  [114] (табл. 6).

Т а б л и ц а 6

Химические сдвиги (м.д.) и отнесение сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Ho}, \text{Yb}$ ). Данные для комплекса  $\text{Eu}^{3+}$  получены из [137], для  $\text{Ho}^{3+}$  из [138], для  $\text{Yb}^{3+}$  из [114]

Отнесение сигнала	Химические сдвиги (м.д.)		
	$[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$	$[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$	$[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$
<b>SAP изомер</b>			
ax1	36,5	-242,6	133
ax2	-10,7	86,9	-47
e1	-1,9	-55,4	24
e2	-8,0	-55,4	20
ac1	-17,3	53,6	-38
ac2	-19,5	161,0	-82
<b>TSAP изомер</b>			
ax1*	13,6	-124,0	80
ax2*	-2,4	53,5	-32
e1*	-8,7	-35,6	15
e2*	-11,2	-34,7	10
ac1*	-4,2	39,3	-25
ac2*	-6,1	104,5	-54

Разделение псевдоконтактных вкладов производилось с помощью количественного анализа линейной зависимости  $\delta_{\text{LIS}}/\langle S_z \rangle$  от  $C_j/\langle S_z \rangle$  в комплексах  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Ho}, \text{Yb}$ ) согласно выражению:

$$\delta_{\text{LIS}} / \langle S_z \rangle = F + G \times C_j / \langle S_z \rangle \quad (38)$$

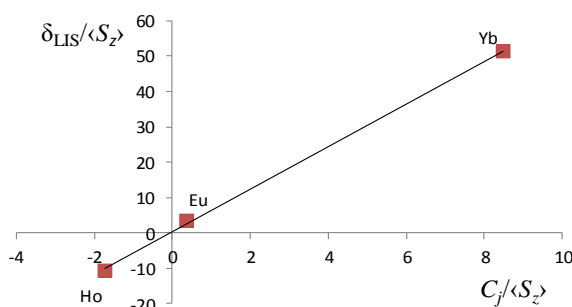
Критерием изоструктурности ряда комплексов является линейность зависимости  $\delta_{\text{LIS}} / \langle S_z \rangle$  от  $C_j / \langle S_z \rangle$ , где параметры  $G$  и  $F$  являются константами исследуемого ряда,  $\delta_{\text{LIS}}$  – лантанид-индуцированный сдвиг. Параметры  $\langle S_z \rangle$  и  $C_j$  для ионов  $\text{Ln}^{3+}$  приведены в таблице 7 [35].

Т а б л и ц а 7

Значения параметров Блини  $\langle S_z \rangle$  и  $C_j$  для ионов  $\text{Ln}^{3+}$  [35]

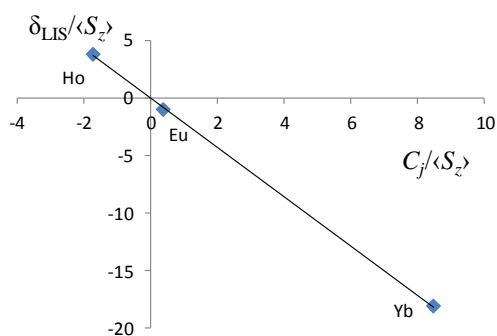
$\text{Ln}^{3+}$	$\text{Ce}^{3+}$	$\text{Pr}^{3+}$	$\text{Nd}^{3+}$	$\text{Sm}^{3+}$	$\text{Eu}^{3+}$	$\text{Gd}^{3+}$	$\text{Tb}^{3+}$	$\text{Dy}^{3+}$	$\text{Ho}^{3+}$	$\text{Er}^{3+}$	$\text{Tm}^{3+}$	$\text{Yb}^{3+}$
$C_j$	-6.3	-11.0	-4.2	-0.7	4.0	0.0	-86	-100	-39	33	53	22
$\langle S_z \rangle$	-0.98	-2.97	-4.49	0.06	10.68	31.50	31.82	28.55	22.63	15.37	8.21	2.59

Для подтверждения изоструктурности и разделения псевдоконтактных и Ферми-контактных вкладов производилась обработка значений ЛИС сигналов атомов водорода комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Ho}, \text{Yb}$ ) (табл. 8-10; Рис. 18-20).

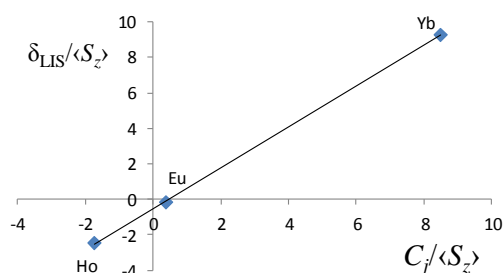


**Рис. 18.** Зависимость параметров  $\delta_{\text{LIS}} / \langle S_z \rangle$  от  $C_j / \langle S_z \rangle$  для сигнала ах1 SAP изомера комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Ho}, \text{Yb}$ ).





**Рис. 19.** Зависимость параметров  $\delta_{\text{LIS}}/\langle S_z \rangle$  от  $C_j/\langle S_z \rangle$  для сигнала  $a_{2\text{ SAP}}$  изомера комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Ho}, \text{Yb}$ ).



**Рис. 20.** Зависимость параметров  $\delta_{\text{LIS}}/\langle S_z \rangle$  от  $C_j/\langle S_z \rangle$  для сигнала  $e_{2\text{ SAP}}$  изомера комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Ho}, \text{Yb}$ ).

В целом, расчетные значения ЛИС хорошо согласуются с экспериментальными для комплексов Yb и Ho. Исключением является комплекс европия, где наблюдается значительное расхождение (выраженное в единицах относительной погрешности  $s$ , %) между экспериментальными и расчетными значениями ЛИС. Возможно, дело в том, что в комплексах европия значителен Ферми-контактный вклад в ЛИС по сравнению с псевдоконтактным. При этом примененный метод разделения псевдоконтактных и Ферми-контактных вкладов в ЛИС, по-видимому, не обеспечивает большой точности для комплекса европия, поскольку значения псевдоконтактных и Ферми-контактных вкладов невелики по абсолютным величинам. Отметим, что чем меньше Ферми-контактный вклад в ЛИС (например, для комплексов Ho и Yb), тем лучше сходятся между собой значения экспериментальных и теоретически рассчитанных парамагнитных лантанид-индуцированных сдвигов.

Т а б л и ц а 8

Ферми-контактные  $\delta^{FC}$  и псевдоконтактные вклады  $\delta^{PC}$  в лантанид-индуцированные сдвиги  $\delta^{obs}$  комплекса  $[Ho(H_2O)_n(DOTA)]^-$  (по данным  $^1H$  ЯМР,  $T=300K$ , растворитель  $D_2O$ )

Отнесение сигнала	$\delta^{obs}$ , м.д.	F	$\delta^{FC}=F \times \langle S_z \rangle$ , м.д.	$G_i$	$\delta^{PC}=G_i \times C_j$ , м.д.	$\delta^{calc} = \delta^{FC} + \delta^{PC}$	s, %
<b>SAP</b>							
ax1	-242,64	0,33	7,40	6,03	-235,1	-227,66	-6,2
ax2	86,85	-0,02	-0,55	-2,14	83,4	82,82	-4,6
e1	-55,41	-0,53	-11,96	1,15	-44,9	-56,86	2,6
e2	-55,41	-0,89	-20,24	1,01	-39,3	-59,59	7,5
ac1	53,55	-0,71	-16,07	-1,65	64,4	48,31	-9,8
ac2	160,99	0,17	3,79	-3,76	146,7	150,47	-6,5
<b>TSAP</b>							
ax1*	-124	0,36	8,10	3,58	-139,8	-131,67	6,2
ax2*	53,54	0,06	1,41	-1,46	56,8	58,18	8,7
e1*	-35,62	-0,64	-14,59	0,75	-29,1	-43,71	22,7
e2*	-34,7	-0,88	-19,97	0,55	-21,4	-41,39	19,3
ac1*	39,33	-0,10	-2,20	-1,12	43,8	41,56	5,7
ac2*	104,49	0,34	7,66	-2,49	97,3	104,92	0,4

\* – обозначение сигналов TSAP изомера

Т а б л и ц а 9

Ферми-контактные  $\delta^{FC}$  и псевдоконтактные вклады  $\delta^{PC}$  в лантанид-индуцированные сдвиги  $\delta^{obs}$  комплекса  $[Yb(H_2O)_n(DOTA)]^-$

Отнесение сигнала	$\delta^{obs}$ , м.д.	F	$\delta^{FC}=F \times \langle S_z \rangle$ , м.д.	$G_i$	$\delta^{PC}=G_i \times C_j$ , м.д.	$\delta^{calc} = \delta^{FC} + \delta^{PC}$	s, %
<b>SAP</b>							
ax1	133	0,33	0,85	6,03	132,6	133,44	0,3
ax2	-47	-0,02	-0,06	-2,14	-47,0	-47,09	0,2
e1	24	-0,53	-1,37	1,15	25,3	23,96	-0,2
e2	20	-0,89	-2,32	1,01	22,2	19,88	-0,6
ac1	-38	-0,71	-1,84	-1,65	-36,3	-38,15	0,4
ac2	-82	0,17	0,43	-3,76	-82,7	-82,31	0,4
<b>TSAP</b>							
ax1*	80	0,36	0,93	3,58	78,8	79,77	-0,3
ax2*	-32	0,06	0,16	-1,46	-32,0	-31,86	-0,4
e1*	15	-0,64	-1,67	0,75	16,4	14,76	-1,6
e2*	10	-0,88	-2,29	0,55	12,1	9,80	-2,0
ac1*	-25	-0,10	-0,25	-1,12	-24,7	-24,93	-0,3
ac2*	-54	0,34	0,88	-2,49	-54,9	-53,99	0,0

\* – обозначение сигналов TSAP изомера

**Ферми-контактные  $\delta^{FC}$  и псевдоконтактные вклады  $\delta^{PC}$  в лантанид-индуцированные сдвиги  $\delta^{obs}$  комплекса  $[Eu(H_2O)_n(DOTA)]^-$**

Отнесение сигнала	$\delta^{obs}$ , м.д.	F	$\delta^{FC}=F \times \langle S_z \rangle$ , м.д.	$G_i$	$\delta^{PC}=G_i \times C_j$ , м.д.	$\delta^{calc} = \delta^{FC} + \delta^{PC}$	s, %
<b>SAP</b>							
ax1	36,5	0,33	3,49	6,03	24,1	27,60	-24,4
ax2	-10,7	-0,02	-0,26	-2,14	-8,6	-8,81	-17,6
e1	-1,9	-0,53	-5,65	1,15	4,6	-1,04	-45,2
e2	-8,0	-0,89	-9,55	1,01	4,0	-5,52	-31,0
ac1	-17,3	-0,71	-7,58	-1,65	-6,6	-14,19	-18,0
ac2	-19,5	0,17	1,79	-3,76	-15,0	-13,26	-32,0
<b>TSAP</b>							
ax1*	13,6	0,36	3,82	3,58	14,3	18,16	33,5
ax2*	-2,4	0,06	0,67	-1,46	-5,8	-5,16	114,8
e1*	-8,7	-0,64	-6,88	0,75	3,0	-3,90	-55,2
e2*	-11,2	-0,88	-9,42	0,55	2,2	-7,23	-35,5
ac1*	-4,2	-0,10	-1,04	-1,12	-4,5	-5,52	31,5
ac2*	-6,1	0,34	3,62	-2,49	-10,0	-6,36	4,2

\* – обозначение сигналов TSAP изомера

### 3.2.3. Анализ термодинамических свойств комплексов $[Ho(H_2O)_n(DOTA)]^-$

Значения равновесных заселенностей конформационных изомеров SAP и TSAP комплексов  $[Ln(H_2O)_n(DOTA)]^-$ , где Ln = Er, Tm, Yb и Lu, были представлены ранее в других работах [139]. В настоящей работе значения равновесных заселенностей между изомерами для гольмиевого комплекса получены с помощью анализа интегральных интенсивностей сигналов ЯМР спектров при различных температурах. Таблица 11 содержит экспериментально найденные термодинамические параметры (константу равновесия, энтальпию и энтропию), описывающие равновесие между SAP и TSAP изомерами комплекса  $[Ho(H_2O)_n(DOTA)]^-$ . Полученные значения сопоставимы с теми, что были получены ранее для комплексов других Ln [139]. Величина энтальпии реакции  $\Delta H^0$ , соответствующая термодинамическому равновесию между изомерами SAP и TSAP, уменьшается при переходе от Ho к Lu в ряду лантаноидов (табл. 11).

Энтальпия  $\Delta H^{\circ}$  и энтропия  $\Delta S^{\circ}$  равновесных процессов изомеризации SAP  $\leftrightarrow$  TSAP комплексов  $\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-$  ( $\text{Ln} = \text{Ho}, \text{Er}, \text{Tm}, \text{Yb}, \text{Lu}$ ); константы равновесия  $K^T = [\text{TSAP}]/[\text{SAP}]$ , где  $[\text{TSAP}]$  и  $[\text{SAP}]$  - концентрации конформеров TSAP и SAP, соответственно

Ln	$K^{298}$	$\Delta H^{\circ}$ , кДж/моль	$\Delta S^{\circ}$ , Дж/моль $\times$ К	Источник
Ho	0,04 $\pm$ 0.01	20 $\pm$ 1,1	39 $\pm$ 5	[138]
Er	0,03	-	-	[139]
Tm	0,08	16,2 $\pm$ 0,9	33 $\pm$ 3	[139]
Yb	0,20	17,5 $\pm$ 0,7	45 $\pm$ 2	[139]
Lu	0,18	10,1 $\pm$ 0,1	18 $\pm$ 1	[139]

Уменьшение  $\Delta H^{\circ}$  в серии комплексов лантаноидов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$  может быть связано с эффектом т.н. «лантаноидного сжатия», которое возникает вследствие уменьшения катионного радиуса от La до Lu в ряду однородных комплексов лантаноидов.

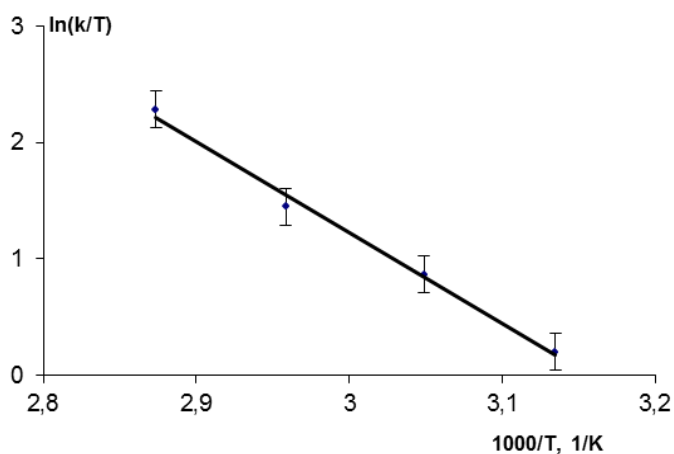
### 3.2.4. Определение параметров молекулярной динамики в комплексах $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$

Согласно материалам литературного обзора (см. Главу 1), внутримолекулярная динамика в комплексах  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$  обусловлена взаимопревращением конформационных изомеров SAP и TSAP. Для проверки этой гипотезы была исследована форма сигналов нулевого порядка  $^1\text{H}$  ЯМР спектров комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$  в диапазоне температур от 273,2К до 348К и оценена свободная энергия активации для внутримолекулярной динамики.

Сигналы SAP и TSAP конформационных изомеров комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$ , будучи относительно узкими при невысоких температурах, начинают уширяться при повышении температуры в диапазоне от 310 до 348К (Рис. 16). Уширение линий прогрессирует с увеличением температуры. По данным 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектров (Рис. 16), сигналы атомов водорода изомера TSAP полностью исчезают при температурах выше 314К. Дальнейшее повышение тем-

пературы приводит к характерному для систем с химическим обменом изменению формы сигналов ЯМР, соответствующих атомам водорода CH<sub>2</sub> групп. В описываемом случае изменение формы сигналов вызвано молекулярной динамикой, обусловленной взаимным превращением между конформационными изомерами SAP и TSAP.

Количественный анализ изменения формы этих сигналов позволил оценить константы скоростей химического обмена при различных температурах (Рис. 21). Из этих данных была рассчитана свободная энергия активации  $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 65 \pm 3$  кДж/моль. Полученное нами значение свободной энергии активации сравнимо с аналогичными величинами для конформационных переходов в комплексах Ln с DOTA-подобными лигандами [94,114,115,139]. Константы скоростей этих динамических процессов лежат в диапазоне от 18 до 180 с<sup>-1</sup>. Свободная энергия активации  $\Delta G_{298}^{\ddagger}$  процессов химического обмена между этими конформерами находится в диапазоне от 60 до 65 кДж/моль для большинства комплексов Ln с DOTA (табл. 12).



**Рис. 21.** Зависимость  $\ln(k/T)$  от  $1/T$ , где  $k$  – константа скорости процессов химического обмена в  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^{+}$ ,  $T$  – температура; растворитель – D<sub>2</sub>O

**Свободная энергия активации ( $\Delta G_{298}^\ddagger$ , кДж/моль), температурная чувствительность ЛИС ( $d(\Delta\delta_{ex})/dT$ , м.д./К) и методы анализа молекулярной динамики в DOTA и DOTA-подобных лантаноидных комплексах**

Комплекс	Катионный радиус/ Å	Свободная энергия активации / (кДж/моль), $\Delta G_{298}^\ddagger$	Константы скорости химического обмена $k^{298}$ , с <sup>-1</sup>	Метод исследования	$d(\Delta\delta_{ex})/dT$ , м.д./К	Источник
[La(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	1.17	60,7±1,2	-	<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C BSA <sup>#</sup>	0,0	[114]
[Nd(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	1.11	-	-	<sup>13</sup> C	0,1 <sup>&amp;</sup>	[140]
[Eu(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	1.09	63	-	<sup>1</sup> H BSA <sup>#</sup>	-	[139]
[Eu(DOTAM)] <sup>-</sup>	1.09	54,6	$k^{250}=68\pm5$	<sup>1</sup> H BSA <sup>#</sup>	-	[94]
[Eu(DOTMA)] <sup>-</sup>	1.09	-	$k^{293}=45\pm15$	<sup>1</sup> H 2D EXSY	0,19 <sup>&amp;</sup>	[141]
[Ho(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	1.04	65±3	$k^{319}=180\pm20$	<sup>1</sup> H BSATD-LIS*	1,46	[138]
[Tm(DOTP)] <sup>2-</sup>	1.02	-	-	<sup>1</sup> H	1,17 <sup>&amp;</sup>	[74,76]
[Yb(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	1.01	65,6	$k^{298}=33\pm3$	<sup>1</sup> H 2D EXSY	0,22 <sup>&amp;</sup>	[114]
[Lu(H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> (DOTA)] <sup>-</sup>	1.00	65,9±1,2	$k^{298}=18$	<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C BSA <sup>#</sup>	0,0	[115]

<sup>#</sup>BSA – анализ формы сигнала.

\*BSATD-LIS – анализ формы сигнала с учетом температурной зависимости ЛИС.

& Наши расчеты.

Величина свободной энергии активации для этих комплексов возрастает в ряду от La до Yb. Монотонное увеличение значений свободной энергии  $\Delta G_{298}^\ddagger$  в серии комплексов [Ln(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(DOTA)]<sup>-</sup> может быть связано с уменьшением ионных радиусов при увеличении атомного номера Ln (т.н. «лантаноидное сжатие») [38].

Таким образом, в настоящей работе удалось оценить энергетические параметры внутримолекулярной динамики, обусловленной конформационными переходами между изомерами SAP и TSAP комплекса [Ho(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(DOTA)]<sup>-</sup>.

Интересно, что полуширины сигналов конформационного изомера SAP уменьшаются с увеличением температуры в интервале температур от 273К до 310К (Рис.15). Аналогичное наблюдение можно сделать для полуширины сигналов, соответствующих конформационному изомеру SAP. Причем данное изменение формы сигналов, очевидно, не связано с процессами внутримолекулярной динамики, обусловленной конформационным равновесием. Такое изменение формы сигналов может быть объяснено двумя независимыми гипотезами.

Первая гипотеза основывается на том, что уширение сигналов происходит вследствие влияния компоненты парамагнитной спин-спиновой релаксации, зависимой от температуры.

Вторая гипотеза основывается на наличии быстрой межмолекулярной динамики, вызванной обменом молекул воды между двумя состояниями:

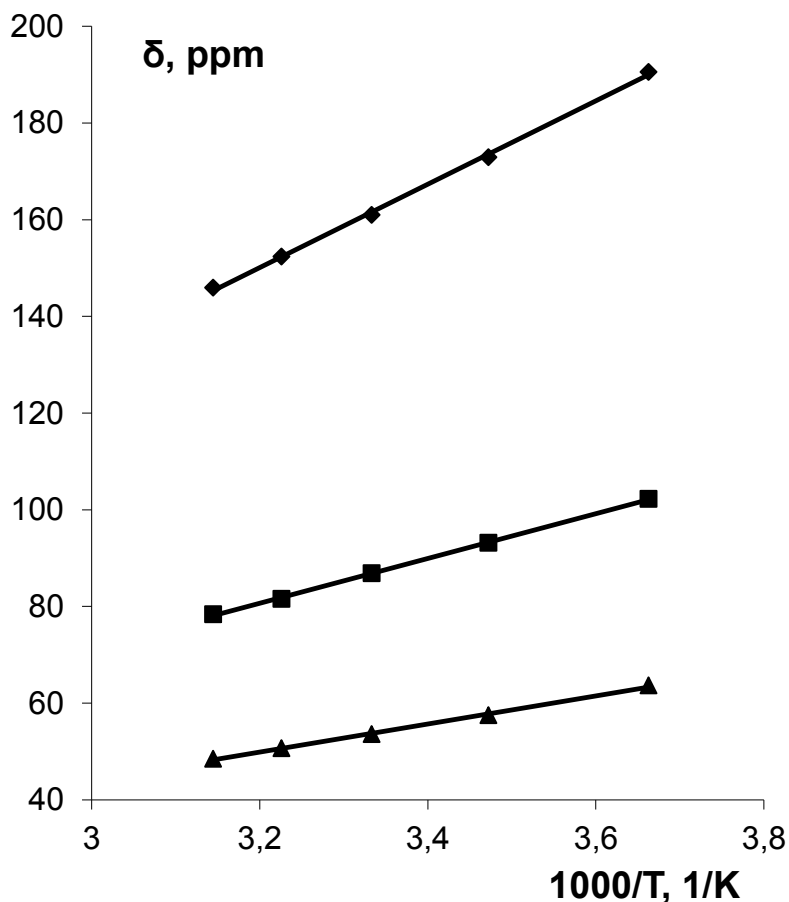
- 1) координированным с катионом Ln в составе комплекса;
- 2) с свободным состоянием в растворе.

Подобный химический обмен должен сопровождаться изменением геометрии координационного полиэдра катиона  $\text{Ho}^{3+}$ . При этом химические сдвиги одних и тех же протонов лиганда в комплексах  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_{n-1}(\text{DOTA})^-]$  и  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$  ( $n=1,2,3$ ), возможно, различаются. Однако, в 300 МГц и 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах не разрешены сигналы атомов водорода комплексов  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_{n-1}(\text{DOTA})^-]$  и  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$  по отдельности. Вследствие этого рассчитать кинетические параметры химического обмена затруднительно.

Нужно отметить, что литературных данных на эту тему также недостаточно. Ранее оценку величин энергетических барьеров для реакции межмолекулярного водного обмена проводили только для водных растворов комплексов  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})^-]$  и  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})(\text{CyDTA})]^{2-}$  ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 34,9$  [117] и 38 кДж/моль [8], соответственно). Кроме того, ранее была рассчитана свободная энергия активации для процессов водного обмена в комплексе  $[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTAM})^-]$  ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 41$  кДж/моль), где комплекс растворяли в  $\text{D}_3$ -ацетонитриле и исследовали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии [118]. Таким образом, в настоящей работе затруднительно проверить применимость данных гипотез ввиду неполноты экспериментальных данных. В будущем перспективные поиски в этом направлении возможно осуществить с помощью ЯМР-спектрометра с большим спектральным разрешением и лантаноидных комплексов с  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  или  $\text{Dy}^{3+}$ , в которых величины ЛИС (а значит и расщеплений  $\delta\nu$ ) максимальны в ряду Ln от Ce до Yb.

### 3.2.5. Анализ температурной зависимости ЛИС в $^1\text{H}$ ЯМР спектрах комплексов $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$

Температурные зависимости парамагнитных ЛИС для сигналов атомов водорода различных групп  $\text{CH}_2$  комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  представлены на рисунке 22.



**Рис. 22.** Температурная зависимость парамагнитных ЛИС в 800 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  для сигналов ac2 (♦), ax2 (■), ac1 (▲) конформера SAP, растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$ .

Как видно, зависимость ЛИС ( $\delta^{\text{obs}} - \delta^{\text{dia}}$ ) имеет линейный характер от  $1/T$  [38,56,78,109,142]:

$$\delta^{\text{obs}} - \delta^{\text{dia}} = a + b/T. \quad (39)$$

С теоретической точки зрения, псевдоконтактный вклад в ЛИС пропорционален  $1/T^2$  [5]. В настоящей работе поддерживается точка зрения, что эксперимен-



тальные ЛИС в интервале температур от 200К до 350К адекватно описывается линейной зависимостью от обратной температуры для большинства комплексов Ln.

Полученный в настоящей работе результат хорошо коррелирует с исследованиями комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (Ln = Pr, Er, Ho, Tm и Yb) [104,109,142-145],  $[\text{Ln}(18\text{-crown-6})(\text{ptfa})_2]^+$  [38,49,104,105,145],  $[\text{Ln}(\text{diaz-18-crown-6})(\text{NO}_3)_3]$  [9],  $[\text{Ln}(18\text{-crown-6})(\text{NO}_3)_3]$  (где Ln = Ce, Pr и Nd) [8,38,78,143], и  $[\text{LnH}(\text{oep})(\text{tpp})]$  (где Ln = Dy и Yb, ptfa = 1,1,1-трифтор-5,5-диметил-2,4-гександион, tpp = тетрафенилпорфирин, и oep = октаэтилпорфирин) [46]. Следует отметить, что многие предыдущие ЯМР исследования комплексов лантаноидов проводились в основном в органических растворителях [38,142-145]. В данной работе представлены результаты детального исследования комплексов Ln в водных растворах.

Также была исследована зависимость изменения парамагнитного ЛИС  $\Delta\delta_{\text{ex}}(T)$  от температуры  $T$  (табл. 9). Согласно данным таблицы 9, для ранее исследованных другими авторами комплексов Ln с DOTA и DOTA-подобными лигандами значения температурной чувствительности ЛИС сигналов лежат в диапазоне от 0,1 м.д./К до 1,17 м.д./К. Сигнал атома H ас2 (161 м.д. при 300К) комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  имеет максимальную температурную чувствительность ЛИС  $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT$ , равную 1,46 м.д./К. Найденное значение температурной чувствительности  $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT$  для сигнала атома H ас2 комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  намного больше, чем для температурной чувствительности химического сдвига чистой воды (порядка 0,01 м.д./К). Следует также отметить, что значение  $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT = 1,46$  в исследуемом комплексе больше, чем для многих других комплексов лантаноидов с ПАПК-лигандами, в том числе и для комплекса  $[\text{Tm}(\text{DOTP})]^{2-}$  [74] (табл. 9). Такая температурная чувствительность соответствует погрешности определения температуры по парамагнитному химическому сдвигу  $\approx 0,4\text{К}$  (при условии, что ошибка определения химического сдвига  $\approx 0,6$  м.д. согласно экспериментально измеренной полуширине сигнала).

Итак, комплекс  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  можно рассматривать как перспективный реагент для определения температуры в жидких образцах, установленных в ЯМР-

спектрометр, либо непосредственно в реакционных средах, либо для *in situ* исследований экзотермических или эндотермических процессов [146]. В дальнейшей перспективе, вне рамок настоящей работы, следует рассмотреть возможность применения комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  в медицинской МРТ для *in vivo* трехмерного картирования распределения температуры в органах и тканях, а также диагностики различных частей тела при заболеваниях, в том числе связанных с онкологией [143,146-149].

### **3.3. Молекулярная динамика по данным $^1\text{H}$ ЯМР комплексов Yb с EDTA при различных pH**

#### **3.3.1. Анализ спектральных особенностей и отнесение сигналов $^1\text{H}$ ЯМР комплекса $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$**

$^1\text{H}$  ЯМР спектры растворов комплексов Yb с EDTA, снятые при различных температурах и значениях водородного показателя pD (при pD, равном 0,7, 1,1 и 7,5 pD), отличаются между собой количеством и положением сигналов (Рис. 23-26). Для съемки спектров при различных pD использовались образцы с молярным соотношением Yb : EDTA = 1 : 1,1.

Значения водородного показателя для легкой воды (pH) и для тяжелой воды (pD) связаны между собой соотношением [150]:

$$pD = pH + 0,41 \quad (40)$$

В настоящей работе преимущественно использовались значения pD, полученные экспериментально для растворов в  $\text{D}_2\text{O}$ .

Качественное сопоставление температурных зависимостей спектров  $^1\text{H}$  ЯМР при различных pD (от 0,7 до 7,5 лог.ед.) свидетельствует, что они имеют общие черты (Рис. 23-25). В частности, во всех спектрах наблюдаются интенсивные сигналы, соответствующие атомам водорода этилендиаминовых (обозначаемых как «eth») и иминодиацетатных  $\text{CH}_2$ -групп (обозначаемых как «ac1» и «ac2») основного комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ . При температуре от 300К до 326К сигналы атомов водорода иминодиацетатных  $\text{CH}_2$ -групп значительно уширены, а при уве-

личении температуры от 326К до 360К эти сигналы сужаются. Как можно видеть, формы сигналов атомов водорода иминодиацетатных  $\text{CH}_2$ -групп испытывают изменение в зависимости от температуры, характерное для химического обмена (Рис. 23-25). При высоких температурах наблюдаются 2 усредненных сигнала атомов водорода иминодиацетатных  $\text{CH}_2$ -групп. Однако при изменении рD от 0,7 до 7,5 ед. в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, помимо сигналов иминодиацетатных и этилендиаминовых  $\text{CH}_2$ -групп, появляются дополнительные сигналы с низкой интенсивностью, имеющие довольно значительные ЛИС (Рис.26). Эти сигналы предположительно относятся к атомам водорода  $\text{CH}_2$ -групп комплексов Yb с EDTA состава 1:2 или 2:3. По результатам анализа интегральной интенсивности можно заключить, что примерно  $10\pm 2\%$  EDTA существует в виде комплексов состава 1:2 или 2:3, а остальная часть (т.е.  $90\pm 2\%$ ) EDTA представлена в виде комплексов состава 1:1.

$^1\text{H}$  ЯМР спектры растворов комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (Рис. 23 и 24) при низких рD (т.е. при 0,7 и 1,1) также не идентичны. Дело в том, что в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах (при рD = 0,7) в ходе увеличения температуры наблюдается «пересечение» двух сигналов иминодиацетатных  $\text{CH}_2$ -протонов, чего не наблюдается в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (при рD=1,1). Различие в параметрах температурной зависимости парамагнитных химических сдвигов, вероятно, связано с разницей в рD растворов исследуемых комплексов (более детально этот вопрос рассмотрен в разделе 3.3.2).

Сигналы атомов водорода, соответствующих  $\text{CH}_2$ -группам свободного лиганда EDTA, наблюдаются в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах при низких значениях рD. По результатам анализа интегральной интенсивности можно заключить, что примерно  $11\pm 1\%$  EDTA существует в виде свободного лиганда, остальная часть (т.е.  $89\pm 1\%$ ) EDTA представлена в виде комплексов состава 1:1 (Рис. 27 и 28). При этом сигналов комплексов со стехиометрическим отношением 1:2 или 2:3 не наблюдалось.

При рD=7,5 свободного лиганда EDTA в растворе не наблюдается. Исходя из анализа интегральных интенсивностей сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах (Рис. 26 и 29), в нейтральных средах предположительно формируется набор комплексов Yb с

EDTA с соотношениями 1:1 и 1:2. Это иллюстрируется наличием в спектрах ЯМР набора низкоинтенсивных сигналов протонов с большими величинами ЛИС (Рис. 26).

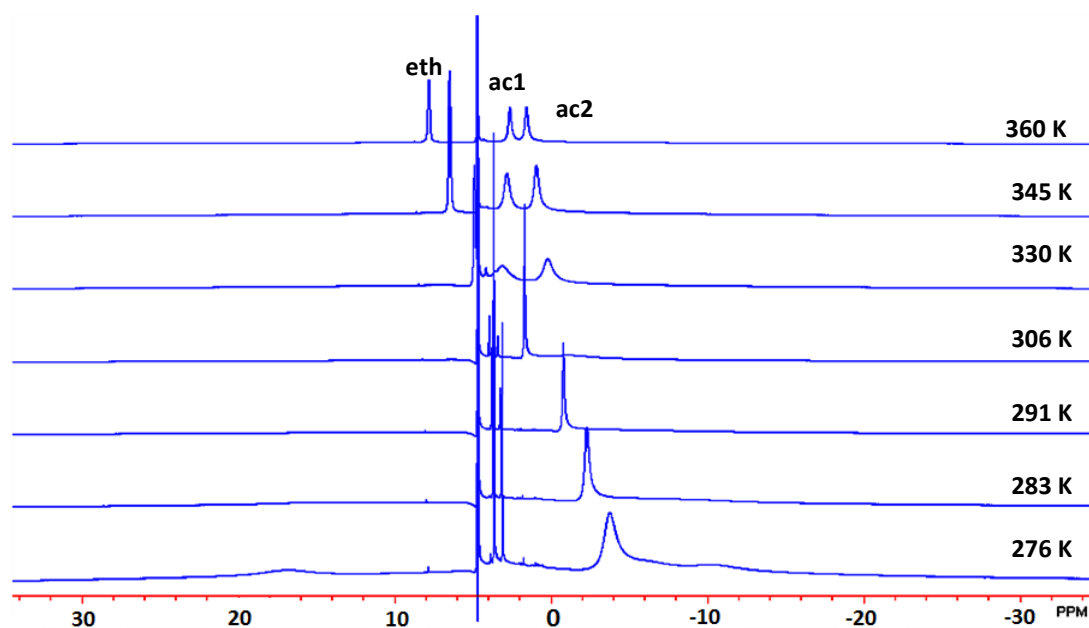


Рис. 23. 500 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  ( $p\text{D} = 1,1$ ) при различных температурах. Растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$

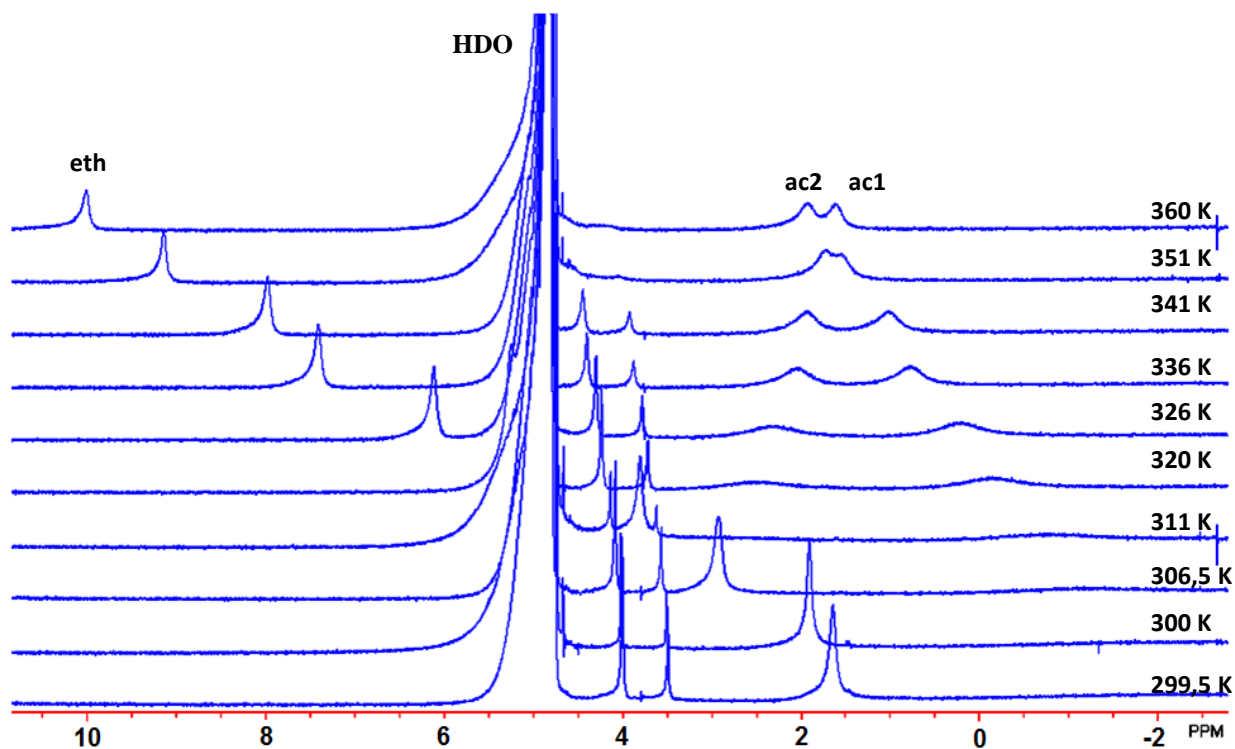
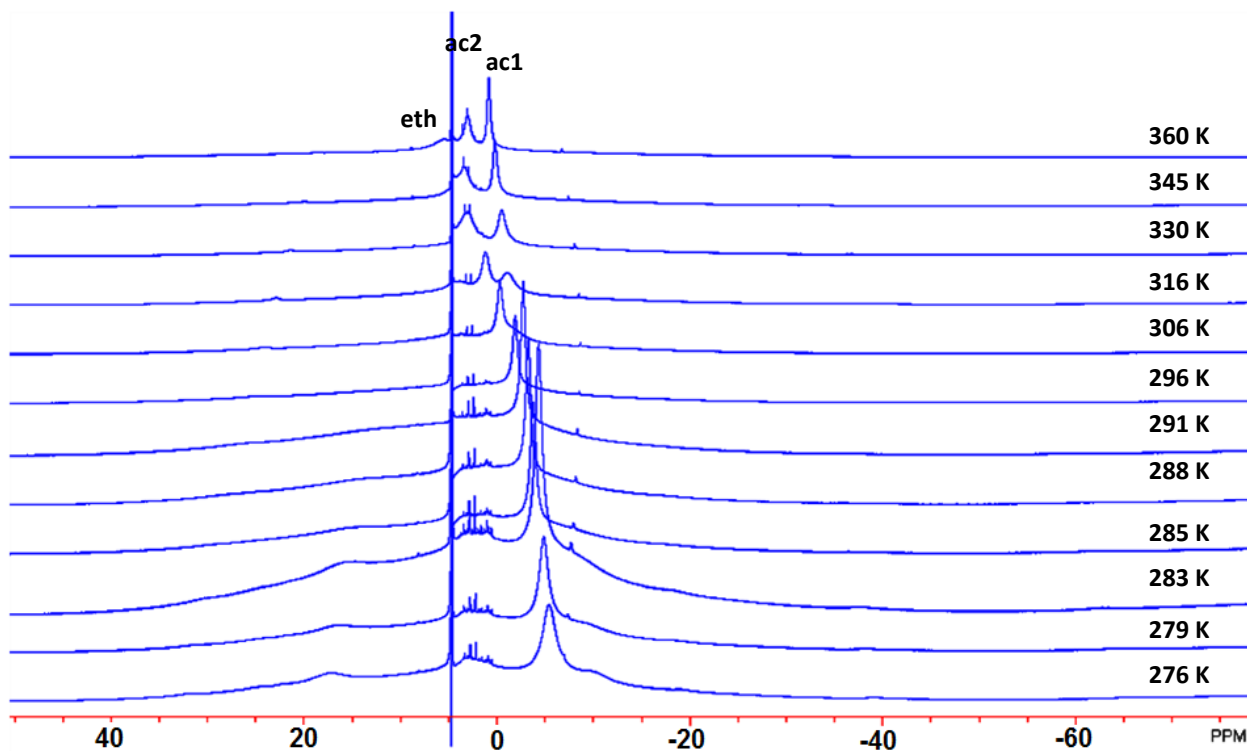
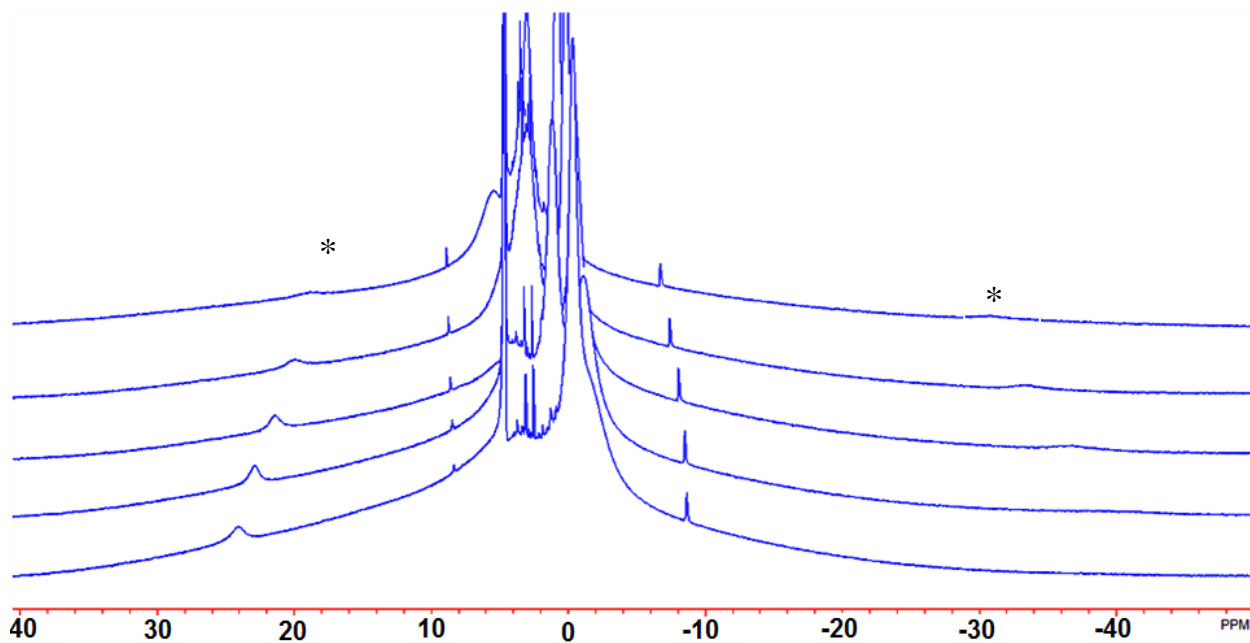


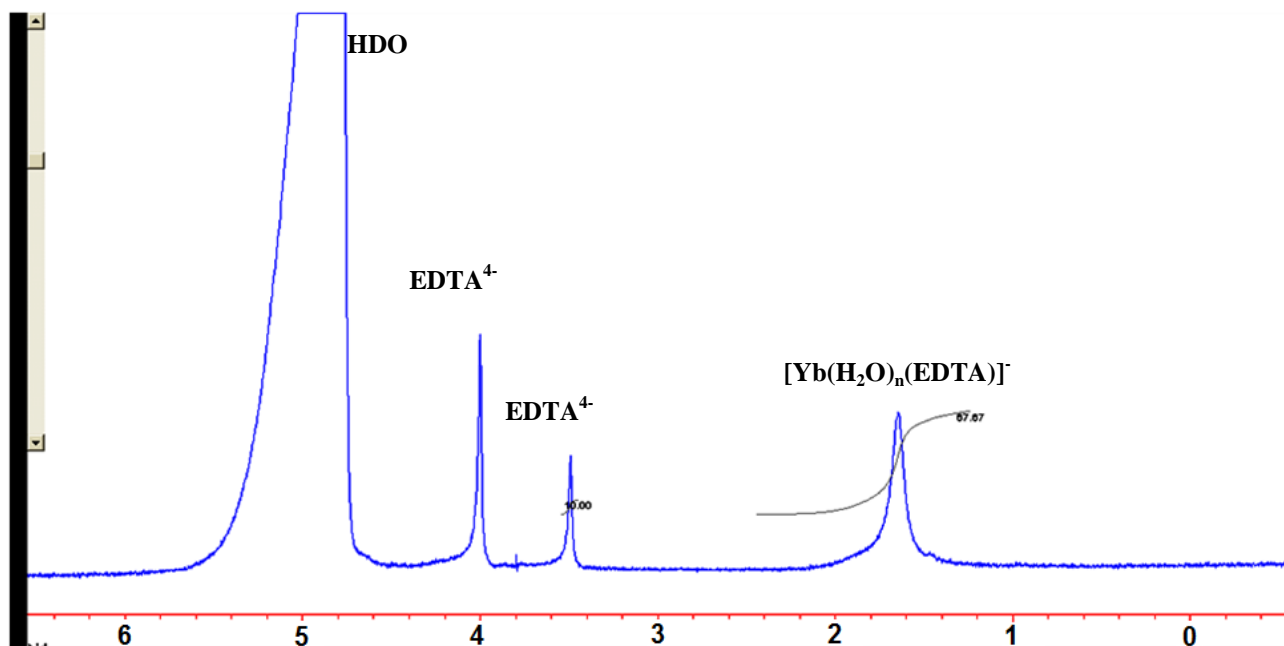
Рис. 24. 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  ( $p\text{D} = 0,7$ ) при различных температурах. Растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$



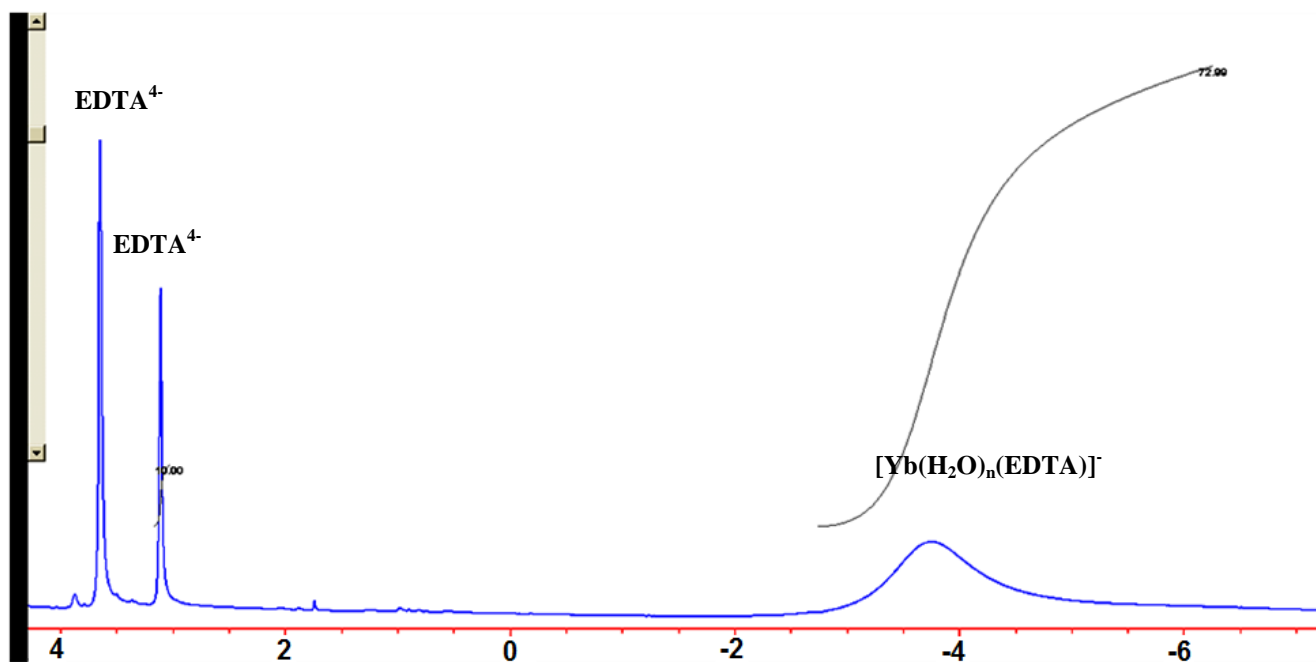
**Рис. 25.** 500 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (pD = 7,5) при различных температурах. Растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$



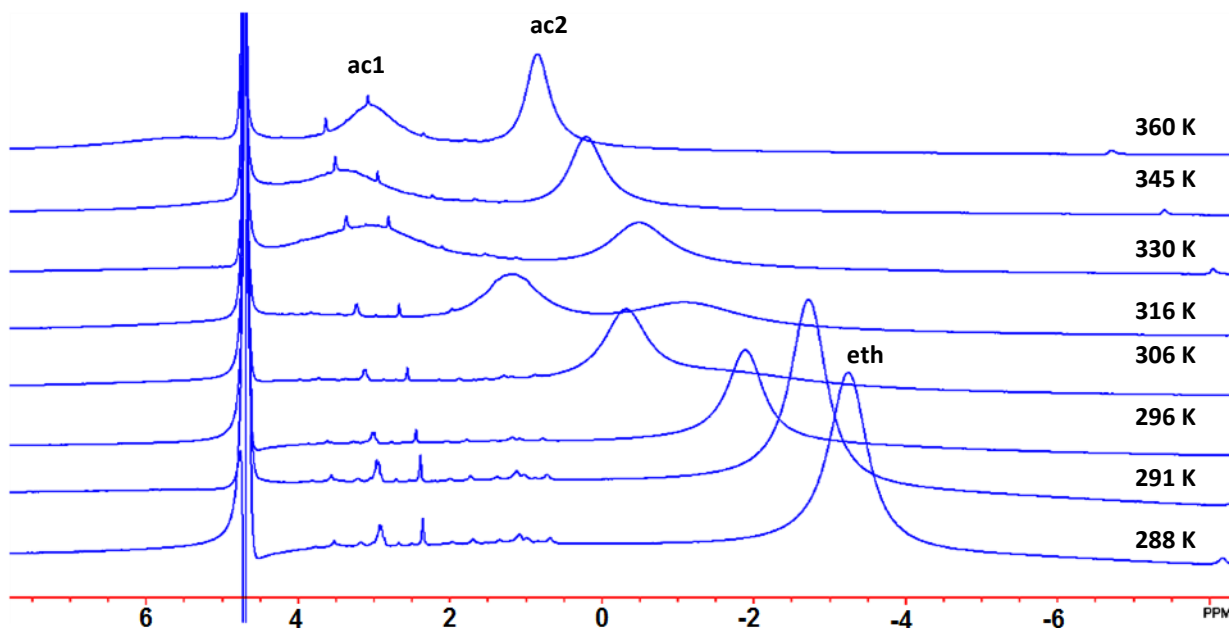
**Рис. 26.** 500 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (pD = 7,5) при различных температурах (306К, 316К, 330К, 345К, 360К). Растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$ . Звездочкой (\*) помечены сигналы, которые предположительно относятся к комплексам 1:2.



**Рис. 27.** Сигналы этилендиаминовых протонов свободного лиганда EDTA (3,5 м.д. и 4,1 м.д.) и комплекса (1,62 м.д.) в 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах соединения  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (pD=0,7; 306,5К). Растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$



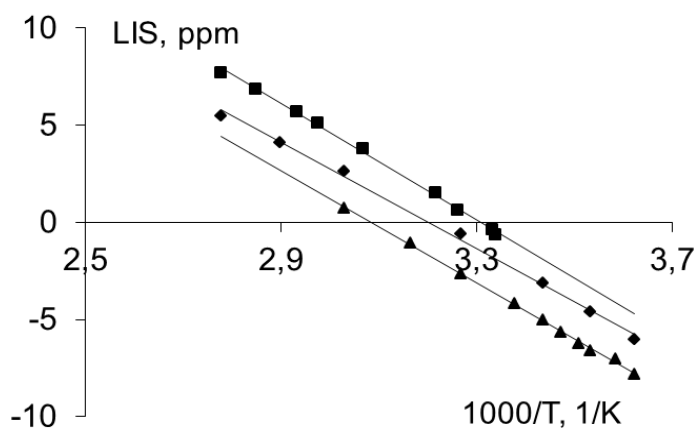
**Рис. 28.** Сигналы протонов этилендиаминовых  $\text{CH}_2$ -групп свободного лиганда EDTA (3,2 м.д. и 3,7 м.д.) и комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (-3,75 м.д.) в 500 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах (pD=1,1; 276К). Растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$ .



**Рис. 29.** 500 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектры комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  ( $\text{pD}=7,5$ ) при различных температурах. Растворитель –  $\text{D}_2\text{O}$

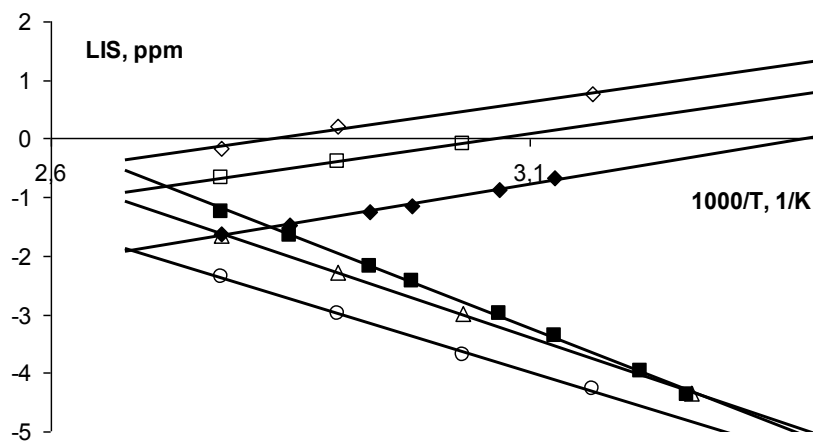
### 3.3.2. Температурная зависимость парамагнитных химических сдвигов в $^1\text{H}$ ЯМР спектрах комплекса $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$

Как можно видеть (Рис. 30), зависимости значений парамагнитных ХС от  $1/T$  для сигналов атомов водорода  $\text{CH}_2$ -групп этилендиаминового фрагмента комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  различаются при различных  $\text{pD}$ .



**Рис. 30.** Зависимости парамагнитных ХС от  $1/T$  для сигнала атомов водорода  $\text{CH}_2$ -групп этилендиаминового фрагмента комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  при различных условиях:  $\text{pD}=0,7$  (■),  $\text{pD}=1,1$  (◆),  $\text{pH}=7,5$  (▲).

Температурные зависимости парамагнитных ХС усредненных сигналов атомов водорода СН<sub>2</sub>-групп иминодиацетатных фрагментов также значительно различаются при разных значениях рD (Рис. 31).



**Рис. 31.** Зависимости парамагнитных ЛИС от  $1/T$  для сигналов атомов водорода СН<sub>2</sub>-групп иминодиацетатных фрагментов комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  при различных условиях: рD=0,7 (■,◆), рD=1,1 (□, Δ), рD=7,5 (◇,○)

Можно предположить, что изменение температурной зависимости парамагнитных ХС в зависимости от рD обусловлено взаимопревращением как минимум двух форм комплекса в результате быстрого (в масштабе времени ЯМР) обратимого процесса протонирования комплекса.

Ранее другими авторами [111] на примере исследования комплексов Pr, Eu и Yb с ЭДТА было показано, что парамагнитные ХС протонов СН<sub>2</sub>-групп комплекса могут изменяться при варьировании рН. Эффект объясняли существованием быстрого протонного обмена между двумя формами комплекса, с константами скоростей  $\sim 10^4 \text{ c}^{-1}$ :



С помощью анализа значений рН-зависимых усредненных парамагнитных ХС теоретически была вычислена соответствующая константа равновесия (прото-

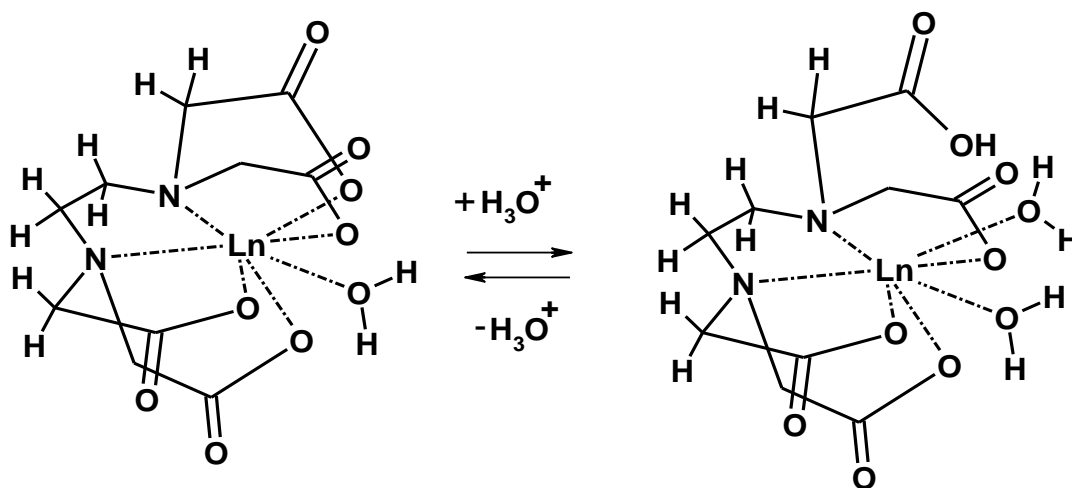


нирования), а также рассчитано соотношение форм. Авторы работы [82] утверждали, что им удалось для комплекса с иттербием рассчитать константы скорости протонирования (оценка значений констант скоростей  $\sim 10^4 \text{ с}^{-1}$ ), хотя пояснений по методу расчета они не привели.

Нужно отметить, что при изменении pH в интервале от 4 до 10 не наблюдалось значительных изменений в значениях ЛИС в комплексах Ln с EDTA. В сильнокислой области (pH<3) изменение ЛИС составляет величину  $\sim 1$  м.д./ед. pH). В сильнощелочной же области (pH>11) наблюдали изменение ЛИС в несколько десятков м.д. при изменении pH на единицу.

Авторы работы [111] утверждали, что в кислых средах (pH<3) присутствует значительное количество гидроксокомплексов  $[\text{Ln}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{n-1}(\text{EDTA})]^{2-}$ . Такое предположение расходится с данными из других источников [96], где утверждается наличие в кислых средах в основном комплексов состава  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  и  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{HEDTA})]$ . Тем не менее, гипотеза о наличии в растворе комплекса Yb с EDTA как минимум двух форм, участвующих в быстром протонном обмене, представляется обоснованной. Для того, чтобы в настоящей работе объяснить расхождение в температурной зависимости ЛИС сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ , предлагается использовать подобную модель.

Очевидно, что в кислых растворах (pH<3) среди всех форм преобладают основной комплекс  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  и протонированный  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{HEDTA})]$  [96,112]. В основе предложенной нами модели лежит предположение о протонном обмене между протонированной и основной формами комплекса (Рис. 32). Протонирование иминодиацетатной группы комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  ослабляет связь с катионом лантаноида, а вакантное координационное место занимает молекулой воды. При этом гипотетически сигналы ЯМР спектров для протонированной формы комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_{n+1}(\text{HEDTA})]$  и основной формы  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  должны отличаться друг от друга из-за искажения структуры. В спектрах ЯМР относительный вклад от каждой формы может отражаться в изменении усредненных ХС сигналов при вариации pH и изменении температуры.



*Рис. 32.* Протонирование комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$

В настоящий момент не найдено удовлетворительного подхода для нахождения параметров термодинамического равновесия обозначенных форм комплекса Yb с EDTA и констант скоростей протонирования по данным ЯМР. Поскольку процессы протонного обмена происходят быстро (в шкале времени ЯМР), для расчета кинетических характеристик методом ДЯМР не хватает данных. Приведенные в работе [111] выкладки по протонному химическому обмену следует подвергнуть сомнению, поскольку использовалась некорректная, с нашей точки зрения, химическая модель равновесия форм комплекса.

Так или иначе, детальное рассмотрение процессов протонного обмена в комплексах Yb с EDTA не входило в задачи настоящей работы, поэтому интерпретация экспериментальных результатов представлена на качественном уровне.

В связи с вышеизложенным, актуальным является вопрос о температурной чувствительности парамагнитных ХС в спектрах ЯМР комплексов Yb с EDTA. Максимальная температурная чувствительность ЛИС в комплексах Yb с EDTA, измеренная в настоящей работе, составляет величину  $\approx 0,2$  м.д./К. В то же время, в кислых средах максимальное изменение значения ЛИС в зависимости от рD составляет величину  $\approx 0,5$  м.д./рD. Изучение характера зависимости экспериментальных парамагнитных ХС от температуры и рН представляет интерес в плане использования комплексов Yb с EDTA в качестве комбинированных температур-

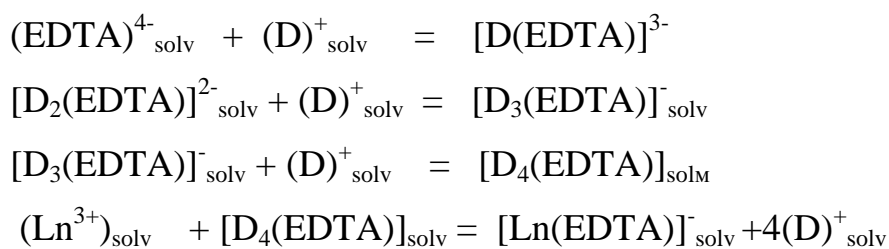
ных- и рН- ЯМР сенсоров для определения температуры (в условиях постоянства рН) и рН (в изотермических условиях) [146].

### 3.3.3. Межмолекулярная динамика по данным $^1\text{H}$ ЯМР спектров комплекса $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$

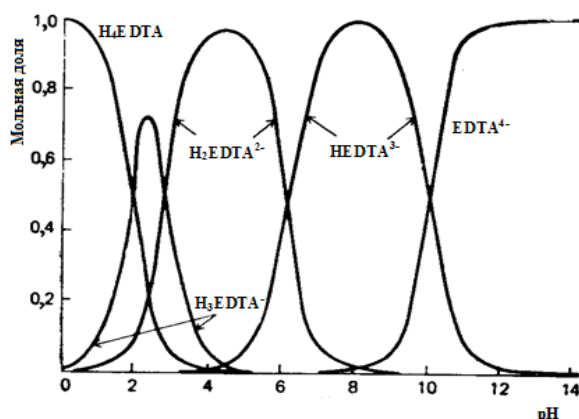
Формы сигналов свободного лиганда EDTA в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  (при  $pD=0,7$  и  $1,1$ ) с ростом температуры испытывают изменение, характерное для систем с химическим обменом (Рис. 23 и 24). При увеличении температуры с  $300\text{K}$  до  $360\text{K}$  сигналы свободного лиганда EDTA испытывают значительное уширение и далее коалесцируют. Это изменение формы сигналов в зависимости от температуры предположительно обусловлено наличием межмолекулярного химического обмена между комплексом  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  и свободным лигандом EDTA. Можно отметить, что значения констант скоростей обмена ( $k_{330} \approx 100 \text{ c}^{-1}$ ) при  $pD=1,1$  в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  выше, чем при  $pD=0,7$  ( $k_{330} \approx 15 \text{ c}^{-1}$ ). Согласно анализу температурной зависимости констант скоростей, свободная энергия Гиббса активации процессов химического обмена для сигналов свободного лиганда EDTA в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах при  $pD=1,1$  составила величину  $\Delta G^\ddagger_{298} = 70 \pm 8 \text{ кДж/моль}$ , а для сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах  $\Delta G^\ddagger_{298} = 76 \pm 8 \text{ кДж/моль}$  при  $pD=0,7$ .

Ранее в других работах [39,110,151] с помощью ЯМР исследовали кинетику лигандного обмена для ряда лантанидных комплексов  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  иттриевой ( $\text{Ln} = \text{Tb}^{3+}, \text{Ho}^{3+}, \text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$ ) и цериевой ( $\text{La}^{3+}, \text{Pr}^{3+}, \text{Eu}^{3+}$ ) подгрупп. Был обнаружен характерный «гадолиниевый скачок» в зависимости значений свободной энергии активации  $\Delta G^\ddagger_{298}$  лигандного обмена от номера катиона Ln. При этом диапазон найденных значений  $\Delta G^\ddagger_{298}$  составил от  $60$  до  $74 \text{ кДж/моль}$ .

В кислых растворах  $\text{D}_2\text{O}$  свободный лиганд ступенчато протонируется, при этом доминирующим компонентом в термодинамической системе является  $[\text{D}_4(\text{EDTA})]_{\text{solv}}$ . [96]. По аналогии с работами [39,151] мы предположили, что процессы комплексообразования в системе, содержащей катион лантаноида и лиганд EDTA, описываются системой химических равновесий:



Исследуемая нами система содержит, помимо свободного лиганда, также комплекс  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^{-}$ . Ранее соотношение форм свободного лиганда EDTA в растворе в зависимости от pH было подробно изучено [96]. В настоящей работе мы адаптировали модель соотношения форм свободного лиганда EDTA в растворе в зависимости от pH, полученную ранее [96], для анализа исследованной в настоящей работе системы (Рис. 33). Рассуждая по аналогии применительно к рассматриваемой нами системе (раствор в  $\text{D}_2\text{O}$  комплексов Yb с EDTA с небольшим избытком лиганда), можно утверждать, что при низких pD (от 0 до 3 лог. ед. pD) преобладает полностью протонированная форма свободного лиганда  $[\text{D}_4(\text{EDTA})]_{\text{solv}}$  с примесью  $[\text{D}_3(\text{EDTA})]_{\text{solv}}^{-}$ . В то же время при нейтральных pD (от 6 до 8 лог. ед. pD) доминирует форма  $[\text{D}(\text{EDTA})]_{\text{solv}}^{3-}$  с примесями форм  $(\text{EDTA})_{\text{solv}}^{4-}$  и  $[\text{D}_2(\text{EDTA})]_{\text{solv}}^{2-}$ .



**Рис. 33.** Соотношение форм EDTA в зависимости от pH раствора (согласно данным из [96]).

В таблице 13 (стр. 94) представлены измеренные с помощью ДЯМР при нескольких значениях pD величины констант скоростей и свободной энергии Гиббса активации процессов химического обмена, обусловленного межмолекулярной

динамикой в системе катион Yb – EDTA, особенности которой детально рассмотрены ниже (см. в частности кинетическую схему на Рис. 34 на стр. 98).

Как видно по данным таблицы 13, при уменьшении рD с 7,0 до 0,7 значение свободной энергии активации процессов химического обмена, связанного с межмолекулярной динамикой, монотонно увеличивается. Для объяснения полученного результата мы предлагаем следующую модель. На рисунке 34 приведена общая кинетическая схема лигандного обмена для комплексов лантаноидов иттриевой подгруппы, предложенная в работе [110], и модифицированная нами с учетом влияния рН на соотношение форм свободного лиганда EDTA в растворе.

Т а б л и ц а 13

**Константы скорости  $k_T$  и свободные энергии Гиббса активации  $\Delta G^\ddagger_{298}$  процессов межмолекулярной динамики комплексов Yb с EDTA в водном растворе при различных значениях водородного показателя в растворе дейтерированной воды (рD).**

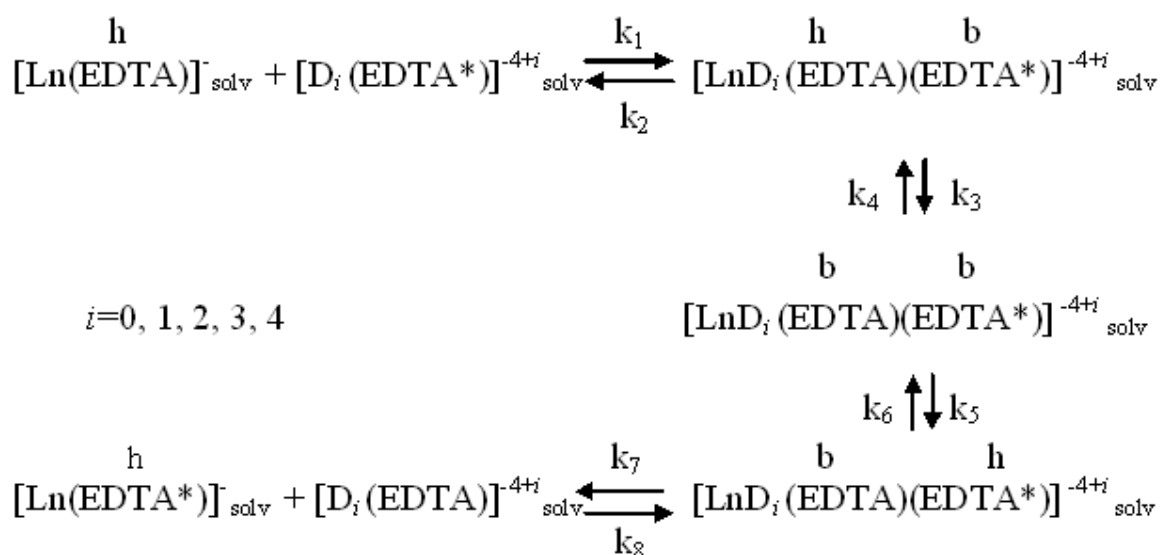
рD	$k_T, \text{c}^{-1}$	$\Delta G^\ddagger_{298}, \text{кДж/моль}$
0,7	$k_{330} = 15 \text{ c}^{-1}$	$76 \pm 8$
1,1	$k_{330} = 100 \text{ c}^{-1}$	$70 \pm 8$
7,0	-	$69 \pm 3$ *

\* согласно [110].

В рамках этой кинетической схемы мы предполагаем следующее. При низких значениях рD лимитирующей стадией процесса межмолекулярного химического обмена в системе, содержащей катионы Yb и лиганд EDTA, является ассоциация свободного лиганда EDTA и комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^\ddagger$  с образованием комплекса 1:2. При этом свободный лиганд EDTA (вероятно, в виде форм  $[\text{D}_4(\text{EDTA})]_{\text{solv}}$  или  $[\text{D}_3(\text{EDTA})]_{\text{solv}}^-$ ) может координироваться на вакантные координационные места катиона Yb комплекса  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^\ddagger$  через электронодонорные атомы кислорода иминодиацетатных групп или атомы азота этилендиаминового фрагмента.

Мы предполагаем, что протонирование электронодонорных атомов имино-диацетатных групп и этилендиаминового фрагмента значительно ослабляет способность свободного лиганда связываться с комплексом 1:1 для образования комплекса 1:2. По нашему мнению, именно этим объясняется монотонная зависимость кинетических и энергетических параметров межмолекулярного химического обмена от pH в системе, содержащей катионы Yb и лиганд EDTA.

Таким образом, можно предположить, что межмолекулярный химический обмен в системе, содержащей свободный лиганд EDTA и комплекс  $[Yb(H_2O)_n(EDTA)]^-$ , при низких pH определяется константами скоростей  $k_1$  и  $k_2$  (а также  $k_7$  и  $k_8$ ) согласно предложенной кинетической схеме (Рис. 34).



**Рис. 34.** Общая кинетическая схема лигандного обмена для комплексов лантаноидов иттриевой подгруппы с EDTA. Символы «h» над обозначениями лиганда EDTA означают шестидентатный лиганд, b – бидентатный. Один из обменивающихся лигандов помечен звездочкой «\*». Символ i обозначает параметр, принимающий значение от 1 до 4 в зависимости от степени протонирования лиганда.

В  $^1H$  ЯМР спектрах комплекса  $[Yb(H_2O)_n(EDTA)]^-$  при pH=7,5 усредненный сигнал атомов водорода этилендиаминовых  $CH_2$ -групп испытывает характерное для систем с химическим обменом уширение при увеличении температуры (Рис. 26). Изменение формы этих сигналов предположительно обусловлено процессами внутримолекулярной динамики. Экспериментально с помощью анализа формы

сигналов были найдены значения констант скоростей межмолекулярной динамики при нескольких температурах. Так, значение константы скорости химического обмена при  $T=330\text{K}$  составило  $k_{330} \approx 800 \text{ c}^{-1}$ . Значение свободной энергии Гиббса активации процессов химического обмена, полученное с помощью анализа температурной зависимости констант скоростей, составило величину  $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 61 \pm 5$  кДж/моль.

Сигналы 19,9 м.д. (360К) и -30,5 м.д. (360К) (Рис. 26), соответствующие атомам водорода  $\text{CH}_2$ -групп лиганда в комплексах Yb с EDTA состава 1:2, также испытывают уширение в этой же области температур (от 330К до 360К) вследствие химического обмена. Экспериментально с помощью анализа формы сигналов были найдены значения констант скоростей химического обмена при нескольких температурах. При этом величина константы скорости химического обмена при  $T=330\text{K}$  составила  $k_{330} \approx 900 \text{ c}^{-1}$ . Значение свободной энергии Гиббса активации процессов химического обмена, полученное с помощью анализа температурной зависимости констант скоростей, оказалось равным  $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 66 \pm 7$  кДж/моль.

Для интерпретации полученных результатов мы так же использовали адаптированную нами кинетическую схему, предложенную ранее [110], для описания процессов лигандного обмена для комплексов лантаноидов иттриевой подгруппы с лигандом EDTA (Рис. 34). Можно предположить, что при нейтральных значениях рD и наличии небольшого избытка (10÷15%) свободного лиганда молекулярная динамика в растворе  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  имеет другой характер, чем в кислых средах. Поскольку при значении рD=7,5 практически весь избыток свободного лиганда EDTA связан в комплексы состава 1:2 [110,111], мы предположили, что лимитирующей стадией процесса является частичная диссоциация комплекса состава 1:2. При этом два аниона EDTA каждый бидентатно связываются с катионом Yb, образуя «промежуточный» комплекс, который далее превращается в комплексы состава 1:2 (Рис. 34). Таким образом, внутримолекулярный химический обмен в этих условиях, вероятнее всего, определяется константами скоростей  $k_3$  и  $k_4$  (а также  $k_5$  и  $k_6$ ) согласно предложенной кинетической схеме (Рис. 34).

Константы скоростей обмена и активационные параметры динамики ( $\Delta G^{\ddagger}_{298}$ ) для процессов внутримолекулярного химического обмена в системе с катионами Yb и лигандом EDTA при различных значениях рD приведены в таблице 14.

Т а б л и ц а 14

**Константы скорости  $k_T$  и свободные энергии Гиббса активации  $\Delta G^{\ddagger}_{298}$  процессов внутримолекулярной динамики комплексов Yb с EDTA при различных значениях водородного показателя (рD) в водном растворе**

Соединение	рD	Сигнал, м.д.	$k_T, c^{-1}$	$\Delta G^{\ddagger}_{298},$ кДж/моль
$[Yb(H_2O)_n(EDTA)]^+$	7,5	5,6 м.д. (345К)	$k_{330}= 800 c^{-1}$	61±5
$[Yb(EDTA)_2]^{5-}_{solv}$	7,5	19,9 м.д. (360К)	$k_{330}= 900 c^{-1}$	66±7
$[Yb(EDTA)_2]^{5-}_{solv}$	7,5	-30,5 м.д. (360К)	$k_{330}= 900 c^{-1}$	66±7

Таким образом, можно сделать следующий вывод: результаты исследования кинетических и энергетических параметров межмолекулярной динамики, связанной с лигандным обменом в системе с катионами Yb и лигандом EDTA, согласуются с ранее предложенной другими авторами кинетической схемой процессов лигандного обмена для комплексов лантаноидов иттриевой подгруппы с лигандом EDTA (Рис. 3). Обоснованным представляется предположение, выдвинутое в рамках ранее предложенной кинетической схемы (Рис. 34), о том, что характер процессов лигандного обмена для изученной в настоящей работе системы изменяется в зависимости от рD раствора. Так, при низких рD скорость лигандного обмена определяется ассоциацией свободного лиганда и комплекса 1:1 (с образованием комплекса 1:2), а при нейтральных рD – частичной диссоциацией комплекса 1:2.

### 3.4 Выводы по главе 3

Методом ЯМР в водных растворах комплекса  $[Er(H_2O)_n(EDTA)]^+$  впервые обнаружена внутримолекулярная конформационная динамика, связанная с инверсией этилендиаминового цикла координированного лиганда EDTA. Эксперимен-



тально найденное значение свободной энергии Гиббса активации процессов химического обмена составляет  $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 50 \pm 4$  кДж/моль.

Методом динамического ЯМР обнаружена внутримолекулярная динамика, связанная с взаимопревращением конформационных изомеров SAP и TSAP комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ . При этом экспериментально найденное значение свободной энергии активации процессов конформационной динамики ( $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 65 \pm 3$  кДж/моль) согласуется с величинами  $\Delta G^{\ddagger}_{298}$  для комплексов Ln с DOTA (Ln = Eu, Yb).

Обнаружена существенная температурная чувствительность ЛИС в комплексе  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ , равная 1,46 ppm/K. Комплекс  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  можно рассматривать как перспективный реагент для определения температуры в жидких образцах, установленных в ЯМР-спектрометр.

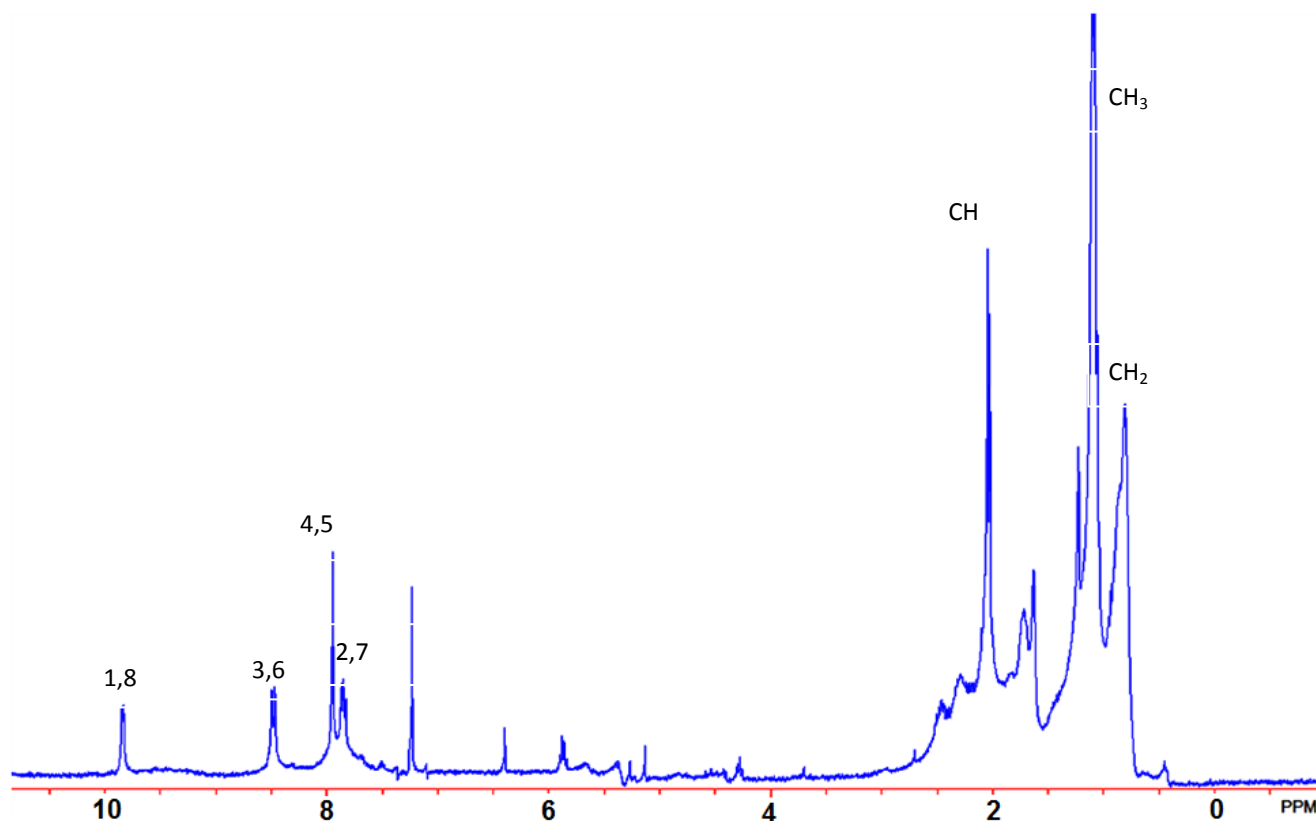
Установлено, что в комплексе  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  значение свободной энергии Гиббса  $\Delta G^{\ddagger}_{298}$  активации процессов межмолекулярной динамики, обусловленной обменом между свободным и связанным состояниями лиганда EDTA, монотонно уменьшается при увеличении pH раствора.

Также установлено, что ЛИС в комплексах Yb с EDTA в водных растворах существенно зависит от температуры, и температурная чувствительность парамагнитных ХС составляет величину  $\approx 0,2$  м.д./К. Кроме того, значения парамагнитных ХС существенно изменяются в зависимости от водородного показателя среды. Изменение парамагнитных ХС в зависимости от рD раствора составляет величину  $\approx 0,5$  м.д./рD. Данный эффект интересен в плане использования комплексов Yb с EDTA для определения температуры (в условиях постоянства pH) и pH (в изотермических условиях) в жидких образцах, расположенных в датчике ЯМР-спектрометра.

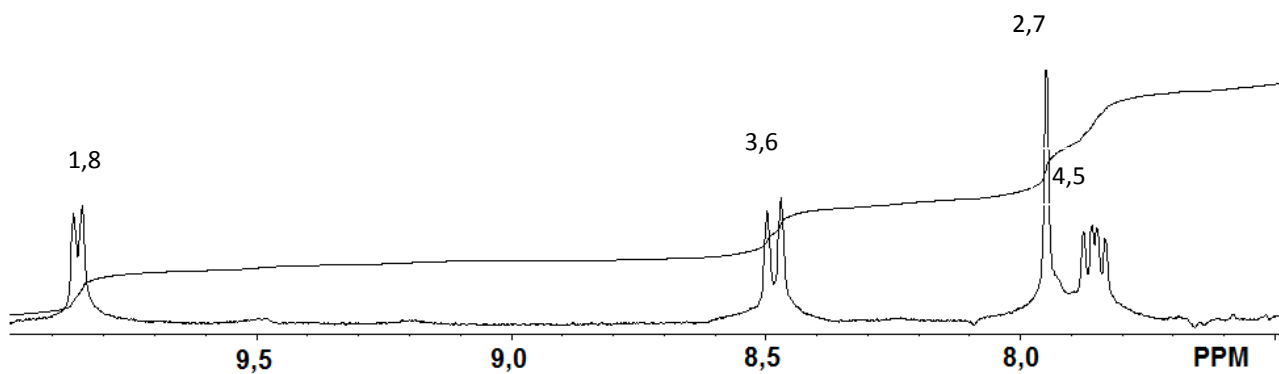
## ГЛАВА 4. СТРОЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ ПО ДАННЫМ ЯМР

### 4.1. Анализ $^1\text{H}$ ЯМР спектров комплексов $[\text{Ln}(1,10\text{-phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$

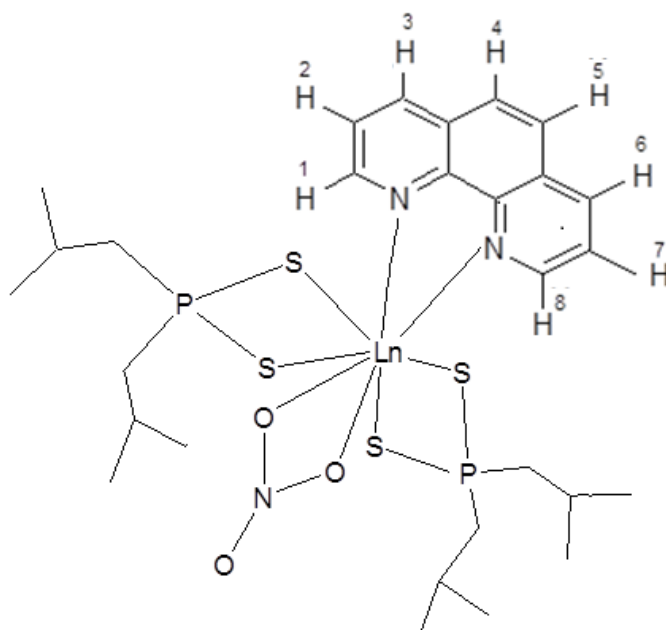
300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектр диамагнитного комплекса  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  представлен на рисунках 35 и 36. В спектре наблюдается семь сигналов с химическими сдвигами (ХС) (шкала  $\delta$ , м.д.): 0,84 (синглет); 1,09 (мультиплет); 2,45 (мультиплет); 7,85 (дублет дублетов с  $J=8,1$  Гц и  $J=5,0$  Гц); 7,95 (синглет); 8,48 (дублет с  $J=8,1$  Гц); 9,84 (дублет с  $J=5,0$  Гц).



**Рис. 35.** 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (шкала  $\delta$ , м.д.). Сигналы атомов водорода лигандов  $(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2^-$  обозначены как  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$ . Нумерация атомов водорода от 1 до 8, принадлежащих фенантролиновому лиганду, обозначена на рисунке 37.



**Рис. 36.** 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (в шкале  $\delta$  (м.д.)). Нумерация атомов водорода от 1 до 8, принадлежащих фенантролиновому лиганду, обозначена на рисунке 37.



**Рис. 37.** Нумерация атомов водорода в 1,10-фенантролине в составе комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ .

На основании анализа соотношений интегральных интенсивностей в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  сделано следующее отнесение сигналов с различными ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): 0,84 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_2$ ); 1,09 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_3$ ); 2,45 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}$ ). Соотношение интегральных интенсивностей сигналов атомов водорода  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$  соответственно составляет 6:2:1.

На основании анализа значений ХС и параметров спин-спинового расщепления сделано отнесение сигналов атомов водорода фенантролинового лиганда с ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): 7,95 (относится к 4-му и 5-му атомам водорода); 8,48 (относится к 3-му и 6-му атомам водорода); 7,85 (относится к 2-му и 7-му атомам водорода); 9,84 м.д. (относится к 1-му и 8-му атомам водорода). Эти сигналы имеют равную интегральную интенсивность.

300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектральные данные, отнесения и скорости релаксации для комплекса  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  и 1,10-фенантролина представлены в таблицах 15 и 16.

Т а б л и ц а 15

Химические сдвиги  $\delta$  (м.д.) в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, ассоциативные ХС  $\Delta\delta$ , скорости спин-решёточной релаксации  $R_0$  комплекса  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре

Параметр	Лиганд						
	$(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2$			1,10-Phen			
	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}$	1 и 8*	2 и 7	3 и 6	4 и 5
$\delta$ , м.д.	1,09	0,84	2,45	9,84	7,85	8,48	7,95
$\Delta\delta$ , м.д.	-	-	-	0,60	0,18	0,19	0,14
Мультиплетность	м	с	м	д	дд	д	с
$J$ , Гц	-	-	-	5,0	5,0; 8,0	8,0	-
$R_0$ , 1/с	0,69	0,79	1,01	0,53	0,61	0,68	0,67

\*— см. нумерацию атомов на рисунке 37.

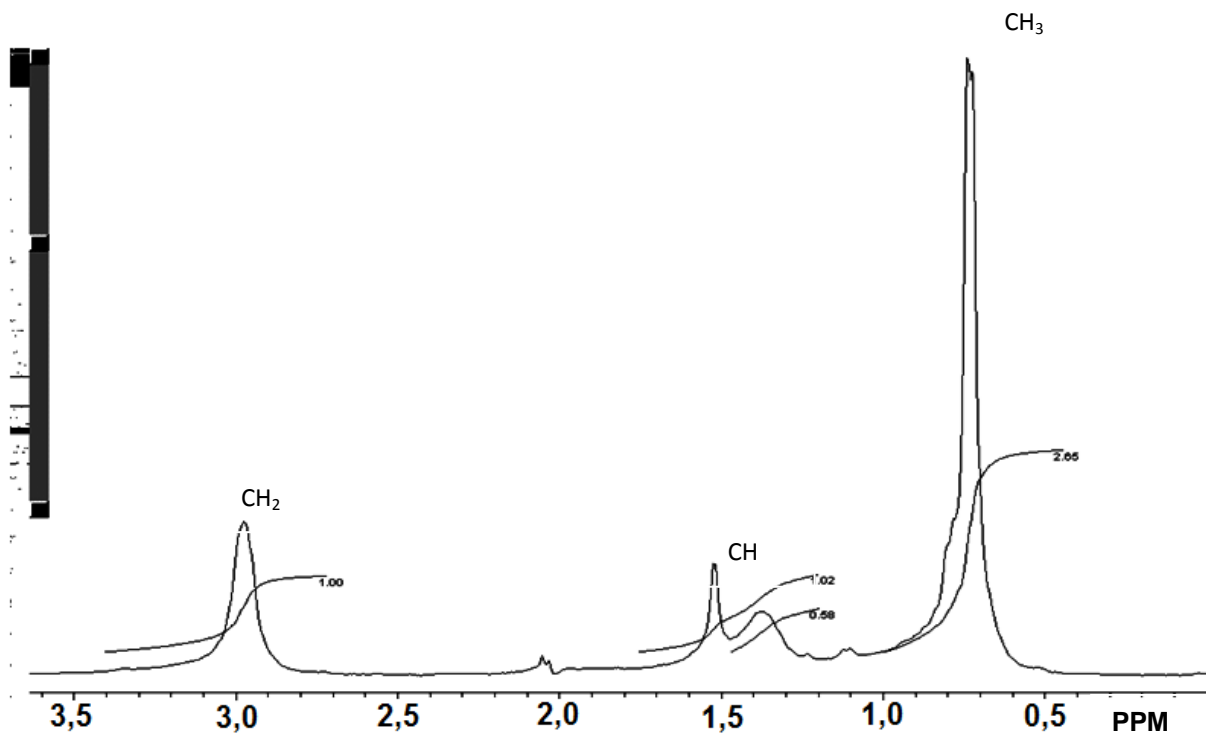
Химические сдвиги  $\delta$  (м.д.), константы спин-спинового взаимодействия  $^3J$  для сигналов 300 МГц  $^1H$  ЯМР спектров 1,10-фенантролина в  $CDCl_3$  при комнатной температуре

Параметр	Лиганд			
	1,10-Phen			
	1 и 8*	2 и 7	3 и 6	4 и 5
$\delta$ , м.д.	9,24	7,67	8,29	7,81
Мультиплетность	д	дд	д	с
$^3J$ , Гц	4,0	8,0 и 4,0	8,0	-

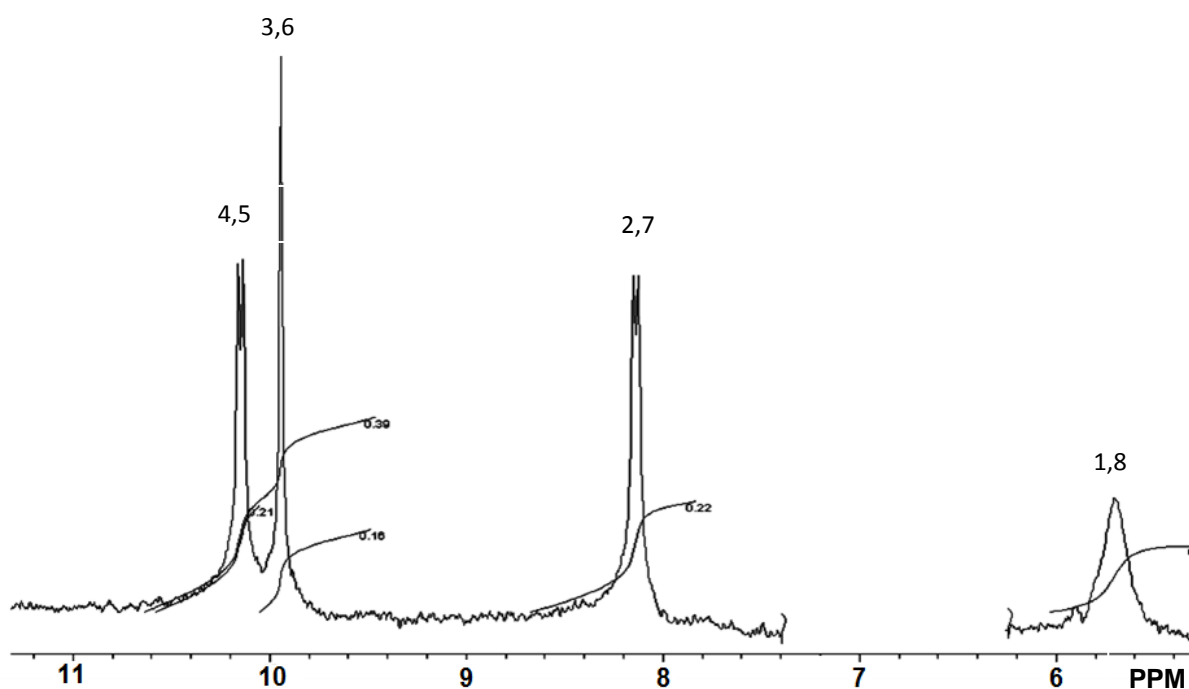
\*– см. нумерацию атомов водорода лиганда 1,10-Phen на рисунке 37

Ассоциативный химический сдвиг  $\Delta\delta$  – это разность между ХС атомов водорода ассоциированного лиганда и ХС соответствующих атомов водорода свободного лиганда. Ассоциативные ХС сигналов атомов водорода фенантролинового лиганда составляют: +0,60 м.д. для сигналов атомов водорода 1 и 8; +0,18 м.д. для сигналов атомов водорода 2 и 7; +0,19 м.д.; для сигналов атомов водорода 3 и 6; +0,14 м.д. для сигналов атомов водорода 4 и 5. Можно отметить, что у сигналов атомов водорода координированного 1,10-фенантролина наблюдается плавное уменьшение ассоциативных ХС по мере увеличения расстояния от катиона лантаноида до резонирующих ядер. Наиболее существенные ассоциативные ХС наблюдаются на 1 и 8 атомах Н 1,10-фенантролина. Химические сдвиги сигналов атомов водорода комплекса  $[Lu(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  и времена спин-решеточной релаксации служат для сопоставления с соответствующими параметрами парамагнитных комплексов  $[Ln(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  ( $Ln = Nd, Eu, Yb$ ).

В 300 МГц  $^1H$  ЯМР спектрах раствора комплекса  $[Nd(1,10-Phen)((i-Bu)_2PS_2)_2(NO_3)]$  в  $CDCl_3$  (рисунки 38 и 39) наблюдается семь сигналов с ХС (в шкале  $\delta$ ): 0,73 м.д. (синглет); 1,37 м.д. (синглет); 2,98 м.д. (синглет); 5,69 м.д. (синглет); 8,15 м.д. (дублет  $J=7,8$  Гц); 9,95 м.д. (синглет); 10,16 м.д. (дублет  $J=7,6$  Гц). Нумерация атомов водорода, принадлежащих фенантролиновому лиганду, обозначена на рисунке 37.



**Рис. 38.** 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса  $[\text{Nd}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (в шкале  $\delta$ , м.д.). Сигналы атомов водорода координированных лигандов  $(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2^-$  обозначены как  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$



**Рис. 39.** 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса  $[\text{Nd}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (шкала  $\delta$ , м.д.). Нумерация атомов водорода от 1 до 4, принадлежащих фенантролиновому лиганду, обозначена на рисунке 37

На основании анализа соотношений интегральных интенсивностей сделано следующее отнесение сигналов в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса  $[\text{Nd}(1,10\text{-Phen})((i\text{-$

$(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ : 0,73 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_3$ ); 2,98 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_2$ ); 1,37 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}$ ). Соотношение интегральных интенсивностей сигналов атомов водорода  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$  соответственно составляет 6:2:1.

На основании анализа значений парамагнитного лантанид-индуцированного увеличения скоростей спин-решёточной релаксации и спин-спинового расщепления (табл. 17) сделано следующее отнесение остальных четырёх сигналов в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса  $[\text{Nd}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  с различными ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): 9,95 м.д. (относится к 4-му и 5-му атомам водорода); 10,16 м.д. (относится к 3-му и 6-му атомам водорода); 8,15 м.д. (относится к 2-му и 7-му атомам водорода); 5,69 м.д. (относится к 1-му и 8-му атомам водорода). Все сигналы имеют равную интегральную интенсивность. Согласно спектральным данным, атомы водорода 1 и 8, 2 и 7, 3 и 6, 4 и 5 попарно эквивалентны.

Т а б л и ц а 17

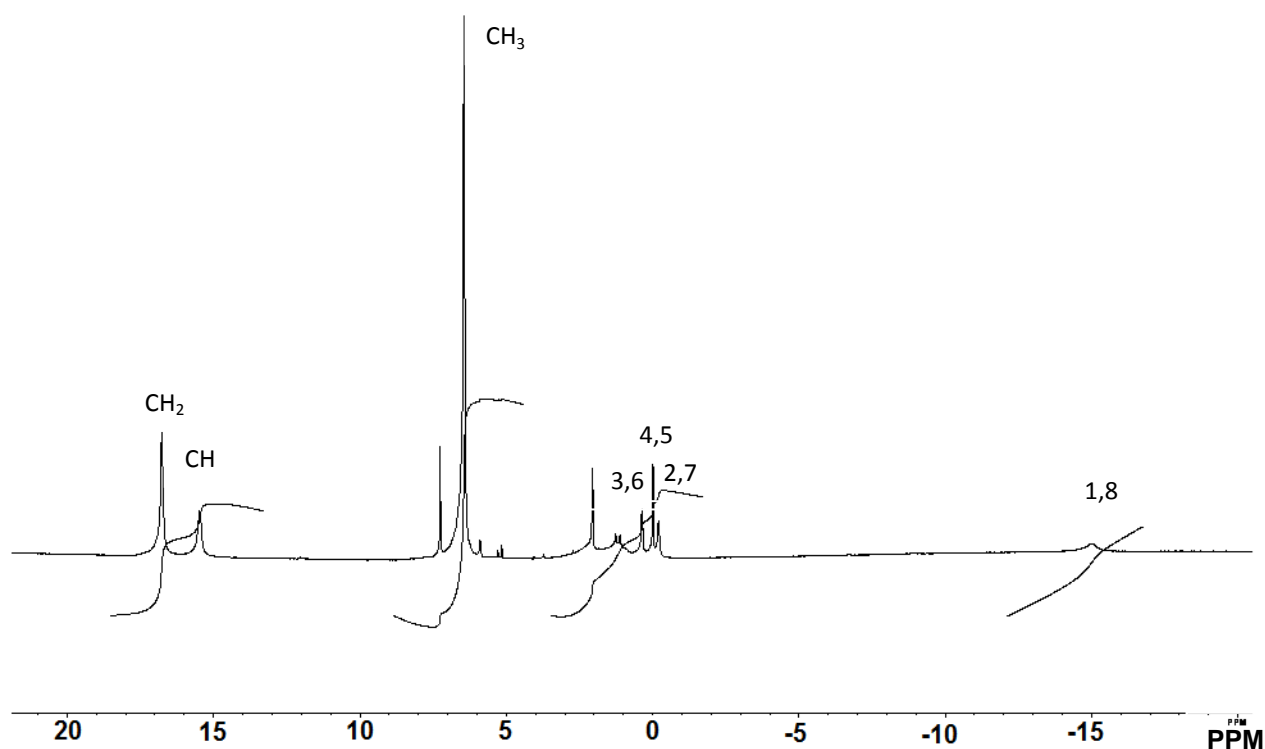
Химические сдвиги  $\delta$  (м.д.) в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, парамагнитные лантанид-индуцированные увеличения скоростей спин-решёточной релаксации  $R_i$  комплекса  $[\text{Nd}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре

Параметр	Лиганд						
	$(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2$			1,10-Phen			
	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}$	1 и 8*	2 и 7	3 и 6	4 и 5
$\delta$ , м.д.	0,73	2,98	1,37	5,69	8,15	10,16	9,95
Мультиплетность	с	с	с	с	д	д	с
$J$ , Гц	-	-	-	-	7,8	7,8	-
$R_i$ , 1/с	2,85	10,5	8,34	21,9	5,20	2,29	1,87

\*- см. нумерацией атомов на рисунке 37

Отсутствие спин-спинового расщепления на 1 и 8 атомах Н возможно из-за значительного парамагнитного лантанид-индуцированного увеличения скорости спин-решёточной релаксации. Интерпретация полученных  $^1\text{H}$  ЯМР спектральных данных для комплекса  $[\text{Nd}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  приведена в таблице 17.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР раствора  $[\text{Yb}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (Рис. 40) наблюдается семь сигналов с ХС (шкал  $\delta$ , м.д.): 16,78 м.д.; 15,48 м.д.; 6,43 м.д.; 0,36 м.д.; -0,03 м.д.; -0,20 м.д.; -15,00 м.д. Все сигналы синглетны (т.е. имеют нулевой порядок). Нумерация атомов водорода, принадлежащих фенантролиновому лиганду, приведена на рисунке 37.



**Рис. 40.** 300 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса  $[\text{Yb}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (в шкале  $\delta$ , м.д.). Сигналы атомов водорода лиганда  $(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2^-$  обозначены как  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$ . Нумерация атомов водорода от 1 до 4, принадлежащих фенантролиновому лиганду, обозначена на рисунке 37

На основании анализа соотношений интегральных интенсивностей сделано следующее отнесение сигналов в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса  $[\text{Yb}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  с различными ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): 6,43 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_3$ ); 16,78 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_2$ ); 15,48 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}$ ). Все сигналы синглетны. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов атомов водорода  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$  соответственно составляет 6:2:1.



На основании анализа парамагнитного лантанид-индуцированного увеличения скоростей спин-решёточной релаксации сделано следующее отнесение остальных четырёх сигналов с различными ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): -0,03 м.д. (относится к 4-му и 5-му атомам водорода); 0,36 м.д. (относится к 3-му и 6-му атомам водорода); -0,20 м.д. (относится к 2-му и 7-му атомам водорода); -15,00 м.д. (относится к 1-му и 8-му атомам водорода). Эти сигналы имеют равную интегральную интенсивность. Интерпретация полученных  $^1\text{H}$  ЯМР спектральных данных для комплекса  $[\text{Yb}(\text{1,10-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  представлена в таблице 18.

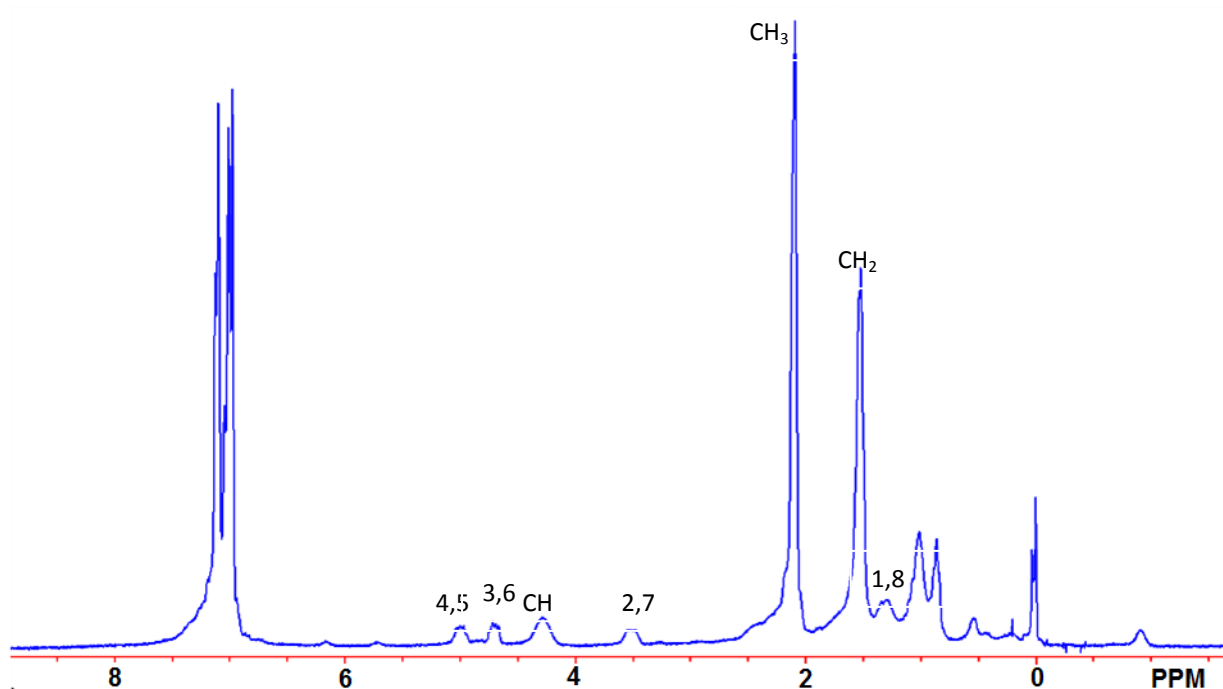
Т а б л и ц а 18

Химические сдвиги  $\delta$  (м.д.) в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, парамагнитные лантанид-индуцированные увеличения скоростей спин-решёточной релаксации  $R_i$  комплекса  $[\text{Yb}(\text{1,10-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре

Параметр	Лиганд						
	$(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2$			1,10-Phen			
	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}$	1* и 8	2 и 7	3 и 6	4 и 5
$\delta$ , м.д.	6,43	16,78	15,48	-15,00	-0,20	0,36	-0,03
Мультиплетность	с	с	с	с	с	с	с
$R_i$ , 1/с	8,6	26,2	34,7	144,4	7,2	2,7	2,0

\*- см. систему обозначения атомов на рисунке 37

В спектре 500 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР раствора комплекса  $[\text{Eu}(\text{1,10-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (Рис. 41) наблюдается семь сигналов с ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): 5,00 м.д.; 4,77 м.д.; 4,26 м.д.; 3,50 м.д.; 2,21 м.д.; 1,55 м.д.; 1,27 м.д. Все сигналы синглетны.



**Рис. 41.** 500 МГц  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  (в шкале  $\delta$ , м.д.) при комнатной температуре. Сигналы атомов водорода лиганда  $(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2^-$  обозначены как  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}$ . Нумерация атомов водорода от 1 до 4, принадлежащих фенантролиновому лиганду, обозначена на рисунке 37

На основании соотношений интегральных интенсивностей сделано следующее отнесение сигналов в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  с различными ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): 2,21 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_3$ ); 1,55 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}_2$ ); 4,26 м.д. (относится к атомам водорода групп  $\text{CH}$ ). Соотношение интегральных интенсивностей этих трех сигналов соответственно составляет 6:2:1.

На основании анализа парамагнитного лантанид-индуцированного увеличения скоростей спин-решёточной релаксации сделано следующее отнесение остальных четырёх сигналов с различными ХС (шкала  $\delta$ , м.д.): 5,00 м.д. (относится к 4-му и 5-му атомам водорода); 4,77 м.д. (относится к 3-му и 6-му атомам Н); 3,50 м.д. (относится к 2-му и 7-му атомам Н); 1,27 м.д. (относится к 1-му и 8-му атомам Н). Эти сигналы имеют равную интегральную интенсивность. Интерпретация полученных  $^1\text{H}$  ЯМР спектральных данных для комплекса  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  приведена в таблице 19.

**Химические сдвиги  $\delta$  (м.д.) в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, парамагнитные лантанид-индуцированные увеличения скоростей спин-решёточной релаксации  $R_i$  комплекса  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре**

Параметр	Лиганд						
	$(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2$			1,10-Phen			
	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}$	1* и 8	2 и 7	3 и 6	4 и 5
$\delta$ , м.д.	2,21	1,55	4,26	1,27	3,50	4,77	5,00
Мультиплетность	c	c	c	c	c	c	c
$R_i$ , 1/c	2,2	1,8	2,6	4,7	2,5	1,3	0,77

\*- см. систему обозначения атомов водорода на рисунке 37

#### **4.2 Структура комплексов $[\text{Ln}(1,10\text{-phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ по данным комбинированного анализа ЛИС и лантанид-индуцированных увеличений скоростей спин-решеточной релаксации**

Молекулярная структура комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}$  и  $\text{Yb}$ ) была исследована с помощью анализа парамагнитных ЛИС. Экспериментальные ЛИС ( $\delta^{\text{obs}}$ ) являются суммами псевдо-контактного ( $\delta^{\text{PC}}$ ), Ферми-контактного ( $\delta^{\text{FC}}$ ) и диамагнитного ассоциативного ( $\delta^{\text{dia}}$ ) вкладов (формулы (1), (2) и (4)). Диамагнитные вклады в парамагнитные химические сдвиги были учтены посредством обработки спектральных данных диамагнитных комплексов  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ . Псевдо-контактные вклады в ЛИС  $\delta^{\text{PC}}$  были рассчитаны с применением процедуры оптимизации по формуле (5), которая была взята из оригинальной работы [8]; при этом исходное уравнение для псевдо-контактного вклад в ЛИС состоит из пяти слагаемых. Суть процедуры оптимизации изложена ранее (см. Главу 1, параграфы 1.1 и 1.2, а также методическую часть). Конечным результатом процедуры являются теоретически рассчитанные псевдоконтактные вклады  $\delta^{\text{PC}}$ . При расчете парамагнитных ЛИС в комплексах  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}$  и  $\text{Yb}$ ) при температу-

ре окружающей среды значениями Ферми контактных вкладов пренебрегли по сравнению с псевдоконтактными вкладами ввиду доминанции последних ([38] и [150]). В качестве варьируемых параметров (формула (4)) были использованы компоненты тензора магнитной восприимчивости, значения которых оптимизировались для минимизации коэффициента согласия AF (уравнение (7)) на всех наблюдаемых ХС  $\delta_{obs}$ , соответствующих атомам водорода различных групп координированных лигандов 1,10-Phen и  $(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2^-$ .

Структурные параметры (значения  $R$ ,  $\varphi$  и  $\theta$  для атомных координат в уравнении (5)) были получены из рентгеноструктурных данных модельного комплекса  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  по результатам других авторов [129]. Информация о строении комплекса  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в кристаллической фазе содержится в Кембриджском Банке структурной информации (оригинальный проект EFUFAN).

В результате оптимизационной процедуры были получены значения параметров AF  $\{2,2 \times 10^{-5}$  (Nd),  $1,0 \times 10^{-3}$  (Eu),  $1,6 \times 10^{-4}$  (Yb) $\}$ , описывающих согласие между расчетными и экспериментальными ЛИС. Сравнение расчетных парамагнитных ЛИС для атомов водорода различных групп с соответствующими экспериментальными ЛИС (табл. 20) показывает хорошее соответствие этих значений для исследуемых комплексов. Таким образом, можно сделать вывод, что строение комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (где Ln = Nd, Eu и Yb) в растворе достаточно близко к строению  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в кристаллической фазе. Расчетные значения компонент тензора магнитной восприимчивости катиона лантаноида (уравнение (4)) представлены в таблице 21. Следует отметить, что величины компонент тензора магнитной восприимчивости, найденные в настоящей работе, по порядку величин соответствуют значениям подобных параметров, полученных другими авторами с помощью упрощенных выражений для некоторых комплексов Ln с EDTA-подобными и N-донорными гетероциклическими геликатными лигандами [8, 43], а также для некоторых комплексов Ln с макроциклическим лигандом диаза-18-краун-6 [38].

Для проверки информации о молекулярной структуре комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (где  $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Yb}$ ), полученной путем теоретического расчета ЛИС, эти комплексы были исследованы с помощью релаксационной спектроскопии ЯМР (РС ЯМР) (см. способ экспериментального определения времени продольной релаксации  $T_1$ , описанный в методической части). Были экспериментально найдены значения увеличений скоростей парамагнитной лантанид-индуцированной спин-решеточной релаксации для всех сигналов атомов водорода в комплексах  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}$  и  $\text{Yb}$ ) (табл. 20). Диамагнитные вклады в скорости спин-решеточной релаксации в парамагнитных комплексах  $\text{Ln}$  были учтены благодаря диамагнитному комплексу  $[\text{Lu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (аналогично работам [20]). Результаты исследования строения комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}$  и  $\text{Yb}$ ) методом ЯМР в растворе  $\text{CDCl}_3$  представлены в таблице 20. На основании анализа данных таблицы 20 можно заключить, что найденные методом релаксационной спектроскопии ЯМР отношения эффективных расстояний  $r/r_0$  от катиона  $\text{Ln}$  до различных атомов водорода лигандов комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Yb}$ ) хорошо согласуются для большинства атомов с соответствующими отношениями эффективных расстояний в модельном комплексе  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ , которые были найдены по данным РСА.

Наблюдающееся расхождение рассчитанных и экспериментальных значений в случае атомов H, обозначенных H1F в таблице 20, может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, тем, что катионный радиус  $\text{Nd}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Yb}^{3+}$  больше примерно на 10% по сравнению с катионным радиусом  $\text{Y}^{3+}$ . Во-вторых, влиянием сольватной оболочки комплексов, которая может исказить пространственное строение комплексов в растворе, по сравнению со строением этих комплексов в кристаллической фазе (следует обратить внимание на то, что концентрация исследуемых комплексов не влияет на лантанид-индуцированные увеличения скоростей спин-решеточной релаксации). В-третьих, ошибками в определении увеличений скоростей спин-решеточной релаксации (и связанными с ними значениями структурных параметров).

Наблюдаемые  $\delta_{\text{LIS}}$  (exp) и расчетные  $\delta_{\text{LIS}}$  (calc) парамагнитные лантанид-индуцированные химические сдвиги в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, ассоциативные ХС  $\Delta\delta$ , увеличения скоростей спин-решёточной релаксации  $R_i$ , значения структурных параметров ( $r_i/r_0$ ) комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Yb}$  и  $\text{Lu}$ ) в  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре [152]

Ln	Параметры	Атомы водорода различных групп лигандов						
		$(i\text{-Bu})_2\text{PS}_2$			1,10-Phen			
		$\text{CH}_3$ $\text{H311}^1$	$\text{CH}_2$ $\text{H111}^1$	$\text{CH}$ $\text{H211}^1$	1,8 $\text{H1F}^1$	2,7 $\text{H2F}^1$	3,6 $\text{H3F}^1$	4,5 $\text{H11F}^1$
Lu	$\delta$ (м.д.)	1,09	0,84	2,45	9,84	7,85	8,48	7,95
	$\Delta\delta$ (м.д.)	-	-	-	0,60	0,18	0,19	0,14
	$R_i$ (1/s)	0,69(2)	0,79(4)	1,01(3)	0,53(2)	0,61(3)	0,68(5)	0,67(4)
Nd	$\delta_{\text{LIS}}$ (м.д.) (exp)	-0,36	2,14	-1,08	-4,15	0,30	1,68	2,00
	$\delta_{\text{LIS}}$ (м.д.) (calc)	-0,36	2,14	-1,08	-4,15	0,29	1,70	1,99
	$R_i$ (1/s)	2,9(4)	10,5(6)	8,3(5)	21,9(9)	5,2(4)	2,3(4)	1,9(3)
	$r_i/r_0$	1,00	0,81(5)	0,84(4)	0,71(4)	0,91(6)	1,04(6)	1,08(6)
Eu	$\delta_{\text{LIS}}$ (м.д.) (exp)	-0,07	-1,30	1,83	-2,95	-4,96	-8,14	-8,77
	$\delta_{\text{LIS}}$ (м.д.) (calc)	0,04	-1,30	1,80	-3,01	-4,59	-8,31	-8,79
	$R_i$ (1/s)	2,2(3)	1,8(2)	2,6(3)	4,7(6)	2,5(3)	0,8(9)	1,3(1)
	$r_i/r_0$	1,00	0,92(4)	0,82(4)	0,74(4)	0,84(4)	0,82(4)	0,87(4)
Yb	$\delta_{\text{LIS}}$ (м.д.) (exp)	5,70	13,80	14,11	-20,69	-8,35	-9,98	-9,80
	$\delta_{\text{LIS}}$ (м.д.) (calc)	5,65	13,79	14,12	-20,67	-8,59	-9,68	-9,96
	$R_i$ (1/s)	8,6(6)	26,2(9)	34,7(9)	144(2)	7,2(5)	2,0(4)	2,7(4)
	$r_i/r_0$	1,00	0,83(3)	0,79(3)	0,63(2)	1,03(4)	1,28(3)	1,2(4)
Y	$r/r_0$	1,00	0,913	0,889	0,607	0,975	1,107	1,189
Y	$r_i$ (Å)	5,606	4,985	5,118	3,405	5,465	6,206	6,668

<sup>1</sup> Оригинальные обозначения атомов Н в проекте EFUFAN [109] для комплексов  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$

**Расчетные значения компонент тензора магнитной восприимчивости катиона Ln**

$$\frac{(\bar{\chi} - \chi_{zz})}{N \times \hbar \times \gamma}, \frac{(\chi_{xx} - \chi_{yy})}{N \times \hbar \times \gamma}, \frac{\chi_{zz}}{N \times \hbar \times \gamma}, \frac{\chi_{xx}}{N \times \hbar \times \gamma}, \frac{\chi_{yy}}{N \times \hbar \times \gamma} \text{ (выраженные в ppm} \times \text{\AA}^3) \text{ и фак-}$$

**тора согласия AF, рассчитанные для комплексов [Ln(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] (Ln = Nd, Eu, Yb) в CDCl<sub>3</sub> при комнатной температуре.**

Ln	Параметры					AF
	$\frac{(\bar{\chi} - \chi_{zz})}{N \times \hbar \times \gamma}$ (ppm×Å <sup>3</sup> )	$\frac{(\chi_{xx} - \chi_{yy})}{N \times \hbar \times \gamma}$ (ppm×Å <sup>3</sup> )	$\frac{\chi_{zz}}{N \times \hbar \times \gamma}$ (ppm×Å <sup>3</sup> )	$\frac{\chi_{xx}}{N \times \hbar \times \gamma}$ (ppm×Å <sup>3</sup> )	$\frac{\chi_{yy}}{N \times \hbar \times \gamma}$ (ppm×Å <sup>3</sup> )	
Nd	-4532	-3170	-1326	-613,3	1119	$2,2 \times 10^{-5}$
Eu	-2164	-1046	-241,1	-444,5	-125,4	$1,0 \times 10^{-3}$
Yb	3748	-10306	1320	1315	-72,84	$1,6 \times 10^{-4}$

Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют об успешном применении методов ЯМР для определения строения новых серу- и фосфорсодержащих комплексов [Ln(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] в растворе CDCl<sub>3</sub>. Комбинированное применение методов анализа структуры, основанных на процедуре оптимизации расчетных и экспериментальных значений ЛИС по формуле (4) и по данным релаксационной спектроскопии ЯМР, позволило сделать вывод о корректности применяемой структурной модели для отображения реальной структуры комплексов [Ln(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] в растворе CDCl<sub>3</sub>.

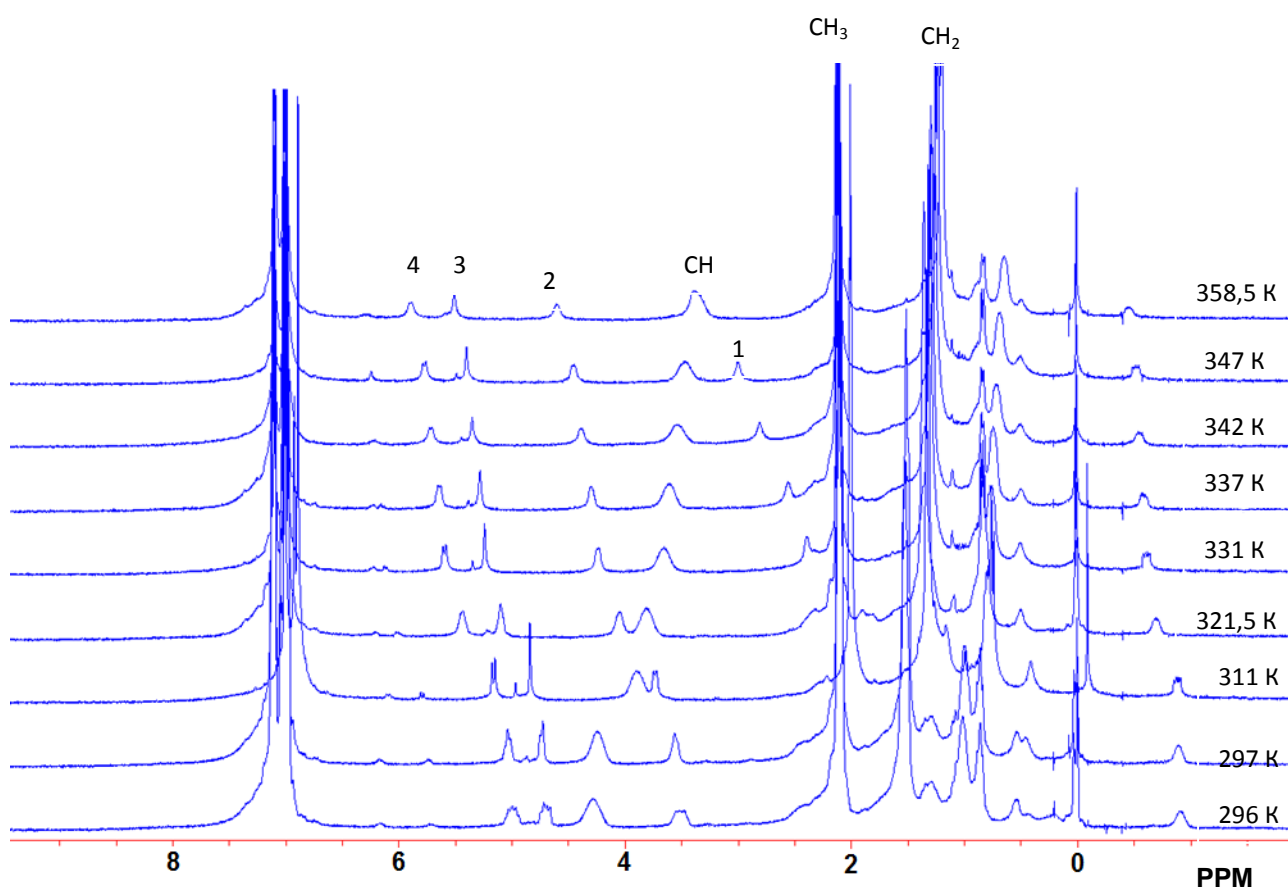
### 4.3 Зависимость параметров <sup>1</sup>H ЯМР спектров [Eu(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] от температуры

Парамагнитные химические сдвиги в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах [Eu(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] имеют существенную температурную зависимость (Рис. 42). Признаков процессов химического обмена в спектрах при различной температуре не обнаружено.

Анализ температурной зависимости ЛИС, проведенный для всех сигналов <sup>1</sup>H ЯМР спектров комплекса [Eu(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] (Рис. 43 и 44, табл. 22), показал, что максимальное значение параметра b = -4228 м.д.×К (формула(24) ) найдено для сигнала атома водорода 1 лиганда 1,10-Phen (Рис.37). Это значение

значительно меньше по модулю, чем аналогичные параметры для ЛИС комплексов EDTA и DOTA с лантаноидами в водном растворе. Так, для сигналов атомов водорода  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> группы глицинатного фрагмента комплекса [Ho(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(DOTA)]<sup>-</sup> параметр  $b$  равен 86105 м.д.×К [153,154].

Максимальная температурная чувствительность ЛИС ( $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT$ , м.д./К) сигналов <sup>1</sup>H ЯМР спектров комплекса [Eu(1,10-Phen)((*i*-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] составляет величину примерно 0,03 м.д./К. Для сравнения, максимальная температурная чувствительность ( $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT$ , м.д./К) для комплекса [Ho(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(DOTA)]<sup>-</sup> составляет величину 1,46 м.д./К. Тем не менее, теоретически температурную чувствительность ЛИС сигналов <sup>1</sup>H ЯМР спектров комплекса [Eu(1,10-Phen)((*i*-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] возможно использовать для определения температуры в неполярных растворах с погрешностью  $\Delta T \approx 0,3\text{K}$  при погрешности определения значения химического сдвига  $\Delta\delta \approx 0,01$  м.д. [147,148, 155,156].



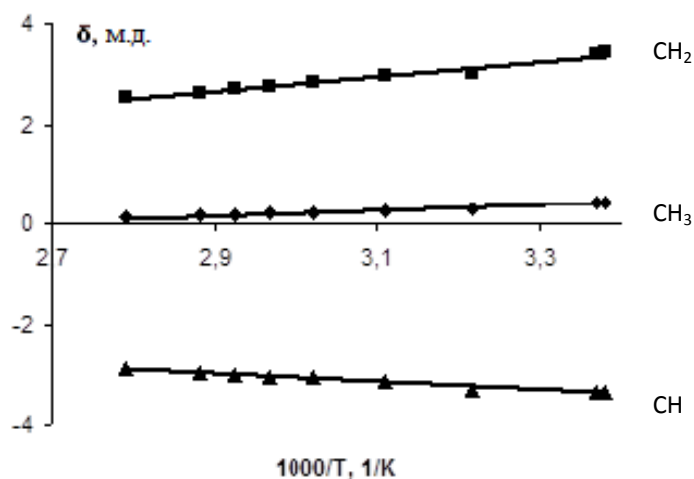
**Рис. 42.** 500 МГц <sup>1</sup>H ЯМР спектрах [Eu(1,10-Phen)((*i*-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] в CDCl<sub>3</sub> при различных температурах. Сигналы атомов водорода лиганда [(*i*-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>]<sup>-</sup> обозначены как CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub> и CH; атомы водорода от 1 до 4 фенантролинового лиганда обозначены на рисунке 37



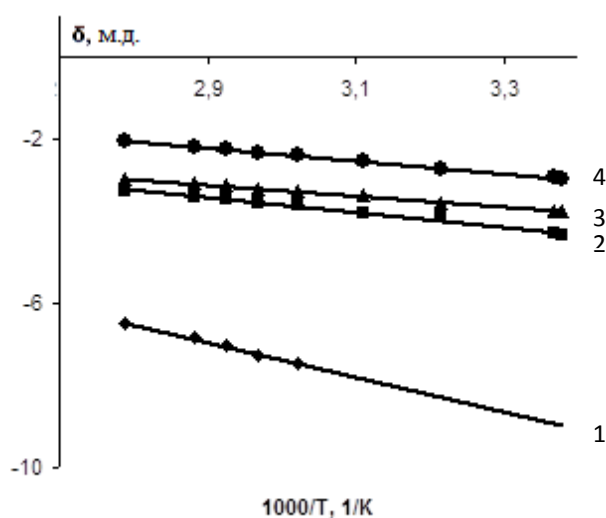
**Параметры температурной зависимости сигналов в спектрах ЯМР комплексов  
[Eu(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] [152]**

Параметры температурной зависимости ЛИС $\delta_{\text{LIS}} = \mathbf{a} + \mathbf{b}/T$	Лиганд						
	<i>(i-Bu)</i> <sub>2</sub> PS <sub>2</sub>			1,10-Phen			
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	1*	2*	3*	4*
параметр <b>a</b> , м.д.	-1,39	-1,68	-0,62	5,32	1,82	0,84	2,29
параметр <b>b</b> , м.д.×K×0,001	0,536	1,496	-0,816	-4,228	-1,806	-1,361	-1,546

\*- см. нумерацию атомов на рисунке 37



**Рис. 43.** Зависимость парамагнитных ЛИС сигналов атомов водорода CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub> и CH групп координированного лиганда [i-Bu<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> комплекса [Eu(1,10-Phen)((i-Bu)<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)] от обратной температуры.



**Рис. 44.** Зависимость парамагнитных ЛИС сигналов атомов водорода 1, 2, 3 и 4 координированного лиганда 1,10-фенантролина в комплексе  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  от обратной температуры. Нумерация атомов водорода 1,10-фенантролина на рисунке 37

#### 4.4 Выводы по главе 4

Строение комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (где  $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}$  и  $\text{Yb}$ ) в растворе  $\text{CDCl}_3$  в настоящей работе исследовали с помощью анализа ЛИС с использованием структурной модели на основе данных РСА для  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в кристаллической фазе. Впервые для комплексов лантаноидов такого типа использовали оптимизационную процедуру для анализа ЛИС, основанную на разложении псевдоконтактных вкладов в ЛИС по компонентам тензора магнитной восприимчивости в произвольно взятой системе координат. Было показано, что расчетные значения ЛИС хорошо согласуются с экспериментальными значениями ЛИС.

Кроме того, найденные методом РС ЯМР структурные параметры, представляющие собой отношения эффективных расстояний  $r/r_0$  от катиона  $\text{Ln}^{3+}$  до различных атомов водорода лигандов комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ , хорошо согласуются для большинства атомов с соответствующими параметрами, которые были получены по данным РСА в модельном комплексе  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ , (где  $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}$  и  $\text{Yb}$ ).

Таким образом, можно сделать вывод, что строение комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (где Ln = Nd, Eu и Yb) в растворе достаточно близко к строению  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в кристаллической фазе.

Не найдено признаков химического обмена в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  при различных температурах. Сигналы в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах комплекса  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  имеют существенную температурную зависимость. Данный эффект возможно использовать для определения температуры в неполярных растворах с помощью ЯМР. При этом максимальная температурная чувствительность ЛИС ( $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT$ ) сигналов  $^1\text{H}$  ЯМР спектров комплекса  $[\text{Eu}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  составляет величину примерно 0,03 ppm/K.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Основные результаты диссертации, представленные ниже, получены с помощью метода ЯМР.

1. Обнаружена и описана внутримолекулярная конформационная динамика в водных растворах комплекса  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ , связанная с инверсией этилендиаминового цикла координированного аниона EDTA. Найдено значение свободной энергии Гиббса активации процессов внутримолекулярной динамики, которое составляет  $\Delta G^\ddagger_{298} = 50 \pm 4$  кДж/моль.

2. Установлено, что в комплексе  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$  значение свободной энергии Гиббса  $\Delta G^\ddagger_{298}$  активации процессов межмолекулярной динамики, обусловленной химическим обменом между свободным и связанным состояниями лиганда EDTA, монотонно уменьшается при увеличении pH раствора.

3. Обнаружено наличие в водном растворе комплекса  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  внутримолекулярной динамики, обусловленной взаимосогласованными процессами инверсии макроцикла и переориентации иминоацетатных групп относительно плоскости макроцикла. Найдено значение свободной энергии активации этих процессов ( $\Delta G^\ddagger_{298} = 65 \pm 3$  кДж/моль), которое согласуется с соответствующими величинами для аналогичных комплексов DOTA с La, Eu, Yb и Lu, найденными другими авторами.

4. Установлено, что лантанид-индуцированные сдвиги во всех исследованных в работе парамагнитных соединениях линейно зависят от обратной температуры в диапазоне от 270 до 370 К. Комплекс  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  может рассматриваться в качестве ЯМР термосенсорного реагента для контроля температуры в водных средах благодаря существенной температурной зависимости лантанид-индуцированных сдвигов (с максимальным значением  $d(\Delta\delta_{\text{ex}})/dT = 1,46$  ppm/K для одного из сигналов атомов водорода координированного DOTA аниона).

5. Найдено, что структура комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  ( $\text{Ln} = \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Yb}$ ) в растворе  $\text{CDCl}_3$  подобна структуре комплекса  $[\text{Y}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  в кристаллической фазе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение подведем итоги проделанной работы и рассмотрим полученные результаты с единой точки зрения, а также обозначим некоторые возможные направления дальнейших исследований.

В настоящей работе проведено исследование парамагнитных свойств, молекулярной динамики и строения некоторых комплексов Ln в водных и органических средах методом ЯМР. Это исследование проводилось в рамках общего подхода, разработанного ранее Бабайловым С.П. для исследования строения, молекулярной динамики и парамагнитных свойств комплексов Ln в органических средах по данным ЯМР. В настоящей работе было продолжено его использование на примере комплексов Ln с O,N,S-донорными лигандами в растворе CDCl<sub>3</sub>. И, что наиболее важно, этот подход был распространен для взаимосвязанного изучения молекулярной динамики, строения и парамагнитных свойств комплексов Ln с ПАПК лигандами в водных растворах. Так, методика анализа формы сигнала с учетом температурной зависимости парамагнитных ХС ранее применялась только для комплексов Ln в органических средах. В настоящей работе данная методика была применена для анализа комплексов Ln с ПАПК лигандами в водных средах. С использованием данного подхода были исследованы также парамагнитные свойства некоторых исследованных в настоящей работе комплексов: найдены параметры анизотропии магнитной восприимчивости катионов Ln, произведено разделение псевдоконтактных и ферми-контактных вкладов в лантанид-индуцированные сдвиги и исследована температурная зависимость парамагнитных лантанид-индуцированных сдвигов.

В парамагнитных комплексах [Er(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(EDTA)]<sup>-</sup> и [Ho(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(DOTA)]<sup>-</sup> обнаружена и изучена связанная с процессами конформационной изомеризации молекулярная динамика. Методом ДЯМР были получены кинетические и энергетические характеристики химического обмена в водных средах для этих соединений. В ряду лантаноидных комплексов DOTA при уменьшении катионного радиуса металлов увеличивается потенциальный барьер для процессов конформационной

динамики. Аналогичная корреляция была обнаружена для комплексов EDTA с некоторыми диамагнитными катионами и парамагнитным катионом Er. Представляется перспективным в дальнейшем сопоставить полученные в настоящей работе результаты с исследованием практически значимых свойств данных соединений (релаксивностью, параметрами водного обмена), что может оказаться полезным при молекулярном дизайне комплексов Ln с ПАПК-лигандами для дальнейшего их использования в качестве парамагнитных ЯМР-сенсоров для биологии и медицины, диагностических реагентов для МРТ и др.

В настоящей работе было найдено, что величина энергетического барьера для процессов комплексообразования Yb с EDTA монотонно увеличивается при уменьшении pH раствора. Полученные результаты согласуются с предложенной ранее д.х.н. Бабайловым С.П. кинетической схемой для процессов комплексообразования в системе, содержащей катионы Ln и EDTA, которая нуждалась в практической проверке. Логическим продолжением настоящего исследования было бы углубленное изучение с помощью ЯМР кинетики процессов лигандного обмена ряда комплексов других Ln (отличных от Yb) с EDTA, с учетом pH раствора.

В настоящей работе проведено исследование строения комплексов  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$  (где Ln = Nd, Eu и Yb) в растворе  $\text{CDCl}_3$  методами анализа ЛИС и с помощью релаксационной спектроскопии ЯМР. Был предложен и апробирован метод анализа строения несимметричных координационных соединений  $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)]$ , где Ln = Nd, Eu и Yb, с использованием наиболее общего выражения для разложения псевдоконтактных вкладов в ЛИС по компонентам тензора магнитной восприимчивости. Ранее в других работах расчеты ЛИС чаще всего производились с использованием упрощенных выражений. Полученные результаты согласуются с данными по структуре аналогичных комплексов в кристаллической фазе. Дальнейшая работа по этому направлению может быть связана с последовательным совершенствованием расчетного алгоритма и применением его на других объектах (возможно, и на биомолекулах с парамагнитными лантаноидными металлоцентрами).

В работе рассматривались вопросы потенциального применения изученных комплексов Ln для контроля температуры в жидких средах с помощью ЯМР. В этих целях в исследованных комплексах были изучены температурные зависимости парамагнитных ЛИС и определена температурная чувствительность ЯМР-сигналов. В рамках решения задачи по определению параметров химического обмена была изучена температурная зависимость парамагнитных ЛИС соединений лантаноидов с ПАПК-лигандами:  $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ ,  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$  и  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{EDTA})]^-$ . Было установлено, что некоторые исследованные комплексы (в частности,  $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ ) можно рассматривать как перспективные реагенты для определения температуры в жидких образцах, установленных в ЯМР-спектрометр, либо непосредственно в реакционных средах, либо для *in situ* исследований экзотермических или эндотермических процессов. В качестве пожелания напоследок, представляется актуальным в дальнейшем рассмотреть исследованные в настоящей работе комплексы в качестве перспективных диагностических средств для *in vivo* измерения температуры в органах и тканях методами МРТ.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sherry A.D., Gerald C.F.G.C. Lanthanide Probes in Life, Chemical and Earth Sciences // Elsevier: Amsterdam, 1989.- P. 93-126.
2. Evans C.H. Biochemistry of Lanthanides // Plenum: New York, 1990.-V. 8.-P. 444.
3. Bertini I., Luchinat C. H. NMR of Paramagnetic Substances// Coord. Chem. Rev.: Amsterdam, 1996. - P.384.
4. Wenzel T.G. NMR Shift Reagents // CRC Press: Boca Raton, 1987. - P. 286.
5. Bleaney B. Nuclear Magnetic Resonance Shifts in Solution due to Lanthanide Ions. // J. Magn. Reson.- 1972.- N 25.- P.91-100.
6. Peters J.A. Analysis of multinuclear lanthanide-induced shifts. 4. Some consequences of the lanthanide contraction // J. Magn. Reson. - 1986.- N 68.- P. 240-251.
7. Koehler J., Meiler J. Expanding the utility of NMR restraints with paramagnetic compounds: background and practical aspects // Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.- 2011.- V. 59, N 4.- P. 360-389.
8. Kemple M.D., Ray B.D., Lipkowitz K.B., Prendergast F.G., Nageswara Rao B., Nageswara Rao B.D. The Use of Lanthanides for Solution Structure Determination of Biomolecules by NMR: Evaluation of the Methodology with EDTA Derivatives as Model Systems // J. Am. Chem. Soc.-1988.- V. 110, N 25.- P. 8275-8287.
9. Nadaud P.S., Helmus J.J., Kall S.L., Jaroniec C.P. Paramagnetic Ions Enable Tuning of Nuclear Relaxation Rates and Provide Long-Range Structural Restraints in Solid-State NMR of Proteins // J. Am. Chem. Soc.- 2009.- V. 131.- P. 8108-8120.
10. Schultz P. G., Dervan P. B. Sequence-Specific Double-Strand Cleavage of DNA by Bis( EDTA-distamycin-Fe<sup>II</sup>) and EDTA-Bis( distamycin) - Fe<sup>II</sup> // J. Am. Chem. Soc.- 1983.- V. 105, N 26.- P. 1748-1750.
11. Koptyug I.V. «Magnetic resonance imaging methods in heterogeneous catalysis», in: Spectroscopic Properties of Inorganic and Organometallic Compounds, R.

Douthwaite, S. Duckett, J. Yarwood, eds. // Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2014.- P. 1-42.

12. Ahola S., Zhivonitko V.V., Mankinen O., Zhang G., Kantola A.M., Chen H.-Y., Hilty C., Koptug I.V., Telkki V.-V. Ultrafast multidimensional Laplace NMR for a rapid and sensitive chemical analysis // Nature Comm. - 2015. - V. 6.- P. 8363.

13. Barskiy D.A., Salnikov O.G., Kovtunov K.V., Koptug I.V. NMR signal enhancement for hyperpolarized fluids continuously generated in hydrogenation reactions with parahydrogen // J. Phys. Chem. A.- 2015.- V. 119. - P. 996-1006.

14. Lyakin O.Y., Bryliakov K.P., Talsi, E.P. EPR,  $^1\text{H}$  and  $^2\text{H}$  NMR, and reactivity studies of the iron-oxygen intermediates in bioinspired catalyst systems // Inorg. Chem. - 2011.- V. 50.- P. 5526-5538.

15. Bryliakov K.P., Babushkin D.E., Talsi, E.P.  $^1\text{H}$  NMR and EPR spectroscopic monitoring of the reactive intermediates of (Salen)Mn(III) catalyzed olefin epoxidation // J. Mol. Catalysis A: Chem.- 2000.- V. 158.- P. 19-35.

16. Talsi E.P., Babushkin D.E., Semikolenova N.V., Zudin V.N., Panchenko V.N., Zakharov V.A. Polymerization of Ethylene Catalyzed by Iron Complex Bearing 2,6-Bis(imine)pyridyl Ligand:  $^1\text{H}$  and  $^2\text{H}$  NMR Monitoring of Ferrous Species Formed via Catalyst Activation with  $\text{AlMe}_3$ , MAO,  $\text{AlMe}_3/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  and  $\text{AlMe}_3/\text{CPh}_3(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  // Macromol. Chem. Phys.- 2001.- V. 202.- P. 2046-2051.

17. Sagdeev R. Z., Voronov V. K., Podoplelov A. V., Ushakov I. A., Chemesov A. N., Fursova E.Y., Fokin S. V., Romanenko G.V., Reznikov V. N., Ovcharenko V.I. Peculiarities of NMR spectra of heterospin complexes // Rus. Chem. Bull.- 2001.- V. 11.- P. 2078-2086.

18. Ovcharenko V.I., Romanenko G.V., Ikorskii V.N., Musin R.N., Sagdeev R.Z. Polymorphous Modifications of a Ni Complex with Stable Nitroxide Involving Ni-O•-N Bonds. Quantum-Chemical Investigation of Exchange Interactions in Heterospin Systems // Inorg. Chem.- 1994.- V. 33. - P. 3370-3381.

19. Polyakov N.E., Leshina T.V., Konovalova T.A., Hand E.O., Kispert L.D. Inclusion Complexes of Carotenoids with Cyclodextrins.  $^1\text{H}$  NMR, EPR and Optical Studies // Free Radic. Biol. Med.- 2004.- V. 36.- P. 872-880.

20. Панюшкин В.Т. Спектроскопия координационных соединений РЗЭ // Ростов н/Д.: Изд-во Рост. Ун-та.- 1984.- 125 С.
21. Stepanov A.G., Nekipelov V.M., Zamaraev K.I. NMR study of the structure of the outer-sphere complex between chloroform and bis-(N-phenyl-salicylaldiminato)copper (II) // J. Magn. Reson. - 1986.- V. 68.- P. 30-39.
22. Voloshin Y.Z., Varzatskii O.A., Novikov V.V., Strizhakova N.G., Vorontsov I.I., A.V. Vologzhanina, Lyssenko K.A., Romanenko G.V., Fedin M.V., Ovcharenko V.I., Bubnov Y.N. Tris-Dioximate Cobalt(I,II,III) Clathrochelates: Stabilization of Different Oxidation and Spin States of an Encapsulated Metal Ion by Ribbed Functionalization // Eur. J. Inorg. Chem. -2010. - P. 5401-5415.
23. Belov A.S., Dolganov A.V., Novikov V.V., Vologzhanina A.V., Fedin M.V., Kuznetsov E.V., Bubnov Y.N., Voloshin Y.Z. Template synthesis, structure and electropolymerization of the 2-thiopheneboroncapped cobalt(II) clathrochelates // Inorg. Chem. Commun.- 2013.- V. 29. - P.160-164.
24. Ткачев А.В., Торопов О.В., Сальников Г.Е., Гатиллов Ю.В., Багрянская И.Ю. Применение расчетов по методу молекулярной механики и различных вариантов спектроскопии ЯМР для установления конфигурации и конформации в растворе дигидрокариофилленэпоксида. // Ж. Орг. Хим.- 1989.- Т. 25.- №2.- С. 249-257.
25. Денисов А.Ю., Ткачев А.В., Маматюк В.И. Константы спин-спинового взаимодействия  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  в карене. // Хим. Природ. Соед.- 1989.- Т. 6.- С. 853-854.
26. Birin K.P., Gorbunova Y.G., Tsivadze A.Y. NMR investigation of intramolecular dynamics of heteroleptic triple-decker (porphyrinato)(phthalocyaninato) lanthanides // Dalton Trans.- 2011.- V. 40, N 43.- P. 11474-11479.
27. Caravan P., Ellison J. J., McMurray T. J. Lauffer R. B. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications // Chem. Rev. - 1999. - V. 99.- P. 2293-2352.

28. Peters J. A., Huskens J., Raber D. J. Lanthanide induced shifts and relaxation rate enhancements // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* -1996.- V. 28. - P. 283-350.
29. Geraldes C.F.G.C. NMR in Supramolecular Chemistry // Pans, M., Ed.; Kluwer: Netherlands, 1999.- P. 336.
30. Akulov A.E., Alekhina T.A., Meshkov I.O, Petrovskii E.D., Prokudina O.I., Koptiug I.V., Savelov A.A., Moshkin M.P. Selection for catatonic reaction in rats: a study of interstrain differences by magnetic resonance imaging // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.*- 2014.- V. 64.- P. 439-447.
31. Gerasko O.A., Samsonenko D.G., Fedin V.P. Supramolecular chemistry of cucurbiturils. // *Russ.Chem.Rev.*- 2002. - V. 71. - N 9. - P. 741-760.
32. Petrova M.V., Kiryutin A.S., Savelov A.A., Lukzen N.N., Vieth H.-M., Yurkovskaya A.V., Bogomyakov A.S., Aleksandrova G.P., Sukhov B.G., Trofimov B.A., Ovcharenko V.I. A theoretical and experimental study of NMR contrasting properties of nanocomposites based on ferric oxides stabilized by arabinogalactan matrix // *Appl. Magn. Reson.* - 2011.- V. 41.- P. 525-536.
33. Воронов В.К. Метод парамагнитных добавок в спектроскопии ЯМР // Новосибирск: Наука, 1989.- 165 С.
34. Parker D., Dickins R.S., Puschmann H., Crossland C., Howard J.A.K. Being Excited by Lanthanide Coordination Complexes: Aqua Species, Chirality, Excited-State Chemistry, and Exchange Dynamics // *Chem. Rev.*- 2002.- V. 102.- P. 1977-2010.
35. Viswanathan S., Kovacs Z., Green K.N., Ratnakar J.S., Sherry A. D. Alternatives to Gadolinium-Based Metal Chelates for Magnetic Resonance Imaging// *Chem. Rev.* - 2010.- V. 110.- P. 2960-3018.
36. Бабайлов С.П. Наноразмерные термометрические ЯМР-сенсоры на основе парамагнитных комплексных ионных пар лантанидов(III) для определения температуры в слабополярных неводных растворах. // *Ж. Структ. Хим.*- 2008.- Т. 3.- С.572-574.

37. Babailov S.P. Nanosized thermometric NMR sensors based on double-decker paramagnetic lanthanide(III) complexes with porphyrins for temperature determination in solutions // *Macroheterocycles*.- 2010.- V. 3.- P.209-212.
38. Babailov S.P. Lanthanide Paramagnetic Probes for NMR spectroscopic studies of Molecular Conformational Dynamics in Solution. Applications to Macrocyclic molecules // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*- 2008.- V. 52.- N. 1.- P.1-21.
39. Hansen D.F., Westler W.M., Kunze M.B., Markley J.L., Weinhold F., Led J.J. Accurate structure and dynamics of the metal-site of paramagnetic metalloproteins from NMR parameters using natural bond orbitals. // *J. Am. Chem. Soc.*- 2012.- V. 134, N 10.- P. 4670-82.
40. Бабушкина Т.А., Золин В.Ф., Коренева Л.Г. Взаимодействие парамагнитных ионов лантанидов с ядрами, обладающими магнитным моментом. // Пермь: Радиоспектроскопия, 1983.- 153 С.
41. Golding R.M., Pyykko P. On the theory of pseudo-contact NMR shifts due to lanthanide complexes. // *Molec. Phys.*- 1973.- V. 26, N 6.- p.1389-1396.
42. Peters J.A. Analysis of multinuclear lanthanide-induced shifts. 4. Some consequences of the lanthanide contraction // *J. Magn. Reson.*- 1986.- V. 68.- P. 240-251.
43. Piguet C., Geraldes C.F.G.C. Paramagnetic NMR Lanthanide Induced Shifts For Extracting Solution Structures // *Handbook On The Physics And Chemistry Of Rare Earts*. - 2003.- V. 33.- P. 353-463.
44. De Boer J.W.M., Sakkers P.J.D., Hilber C.W., De Boer M. Lanthanide shift reagents. // *J. Magnet. Reson.*- 1977.- V. 25.- P.455-476.
45. Бабайлов С.П., Кригер Ю.Г. ЯМР-исследование разнолигандных комплексов лантанидов. Количественный анализ лантанид-индуцированных сдвигов // *Ж. структ. хим.* - 1990.- Т. 31, № 2.- С.65-69.
46. Babailov S.P., Coutsolelos A.G., Dikiy A., Spyroulias G. A., Intramolecular Dynamics of Asymmetric Lanthanide(III) Porphyrin Sandwich Complexes in Solution // *Eur. J. Inorg. Chem.*- 2001.- V. 1.- P. 303-306.

47. Moorill T.G. Lanthanide Shift Reagents in Stereochemical Analysis // Weinheim: VCH, 1986. - P. 206.
48. Babajlov S.P., Krieger Yu.G. A combined method of structural study of lanthanide complexes on the data of NMR and relaxational spectroscopy of NMR // Abstracts of 26-th Colloquium Spectroscopicum Internationale, Sofia.- 1989.- V. 2.- P. 198.
49. Babajlov S.P., Krieger Yu.G., Martinova T.N., Nikulina L.D. A combined method of structural study of lanthanide complexes on the data of NMR and relaxational spectroscopy of NMR // Abstracts of 9-th Ampere Summer School, Novosibirsk.- 1987.- P.109.
50. Wang F., Shao N., Cheng Y. Paramagnetic NMR investigation of dendrimer-based host-guest interactions// PLoS One.- 2013.- V. 8, N 6.-P. e64722.
51. Erasmus C.S., Boeyens J.C.A. Crystal structure of the praseodymium  $\beta$ -diketonate of 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione,  $\text{Pr}_2(\text{thd})_6$ . // Acta crystallogr.- 1970.- V. 26.- P.1843-1854.
52. De Viller J.P.R., Boeyens J.C.A. The crystal and molecular structure // Ibid.- 1971.- V. 27.- P.692-702.
53. Renaud F., Piguet C., Bernardinelli G., Bünzli J.-C.G., Hopfgartner G. In Search for Mononuclear Helical Lanthanide Building Blocks with Predetermined Properties: Triple-stranded Helical Complexes with N,N,N',N'-tetraethylpyridine-2,6-dicarboxamide // Chem. Eur. J. -1997.- V. 3.- P. 1646-1659.
54. Forsberg J.H., Delaney R.M., Zhao Q., Harakas G., Chandran R. Analyzing Lanthanide-Induced Shifts in the NMR Spectra of Lanthanide(III) Complexes Derived from 1,4,7,10-Tetrakis(N,N-diethylacetamido)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane // Inorg. Chem. - 1995. - V. 34. - P. 3705-3715.
55. Ren J., Zhang S., Sherry A.D., Geraldès C.F.G.C. Analysis of lanthanide induced NMR shifts using a crystal field independent method: application to complexes of tetraazamacrocyclic ligands // Inorg. Chim. Acta.- 2002. - V. 339. - P. 273-282.
56. Sandstrom J. Dynamic NMR spectroscopy // L.: Acad. Press, 1982. - P.226

57. Бабайлов С.П., Кригер Ю.Г. ЯМР спектроскопические методы исследования молекулярной структуры парамагнитных комплексных соединений лантанидов в растворах и их использование для комплексов с краун эфирами. // Ж. Структ. Хим.- 1998.- Т. 39, № 4.- С. 714-730.
58. Ernst R.R., Bodenhausen G., Wokaun A. Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions // Oxford: Clarendon Press, 1985.- P. 610
59. Бидзиля В.А., Давиденко М.К., Головкова Л.П. Использование парамагнитных сдвигов, индуцированных лантанидными сдвигающими реагентами, для изучения кинетики лигандного обмена. // Теор. Экспер. Хим.-1978.- Т. 11, № 5.- С. 687-690.
60. Бидзиля В.А.// Кинетика лигандного обмена в системе 18-корона - лантанидный сдвигающий реагент. // Теор. Экспер. Хим.- 1980.- Т.59, № 5.- С. 708-713.
61. Бидзиля В.А., Головкова Л.П. Изучение комплексообразования дитиотетраоксо-18-короны-6 с лантанидным сдвигающим реагентом методом ПМР. // Теор. Экспер. Хим.- 1980.- Т. 16, №2.- С. 258-261.
62. Schneider H.J., Freitag W., Schommer M.. A Chemical Shift  $^{13}\text{C}$  MR Thermometer. The TMS  $^{13}\text{C}$  Shift Dependence on Absolute Temperature // J. Magn. Reson. - 1975. - V.18. - P. 393-395.
63. Stout E.W.Jr., Gutowsky H.S. On the Temperature Dependence of Lanthanide-Induced NMR Shifts // J. Magn. Reson. - 1976. - V.24. - P. 389-398.
64. Cheng H. N., H. S. Gutowsky. Temperature Dependence of Lanthanide Induced Chemical Shifts // J. Phys. Chem.- 1978.- V. 82, N 8. - P. 914-921.
65. Babushkina T. A., Zolin V. F., Koreneva L. G. Interpretation of Lanthanide-Induced Shifts in NMR Spectra: The Case of Nonaxial Symmetry // J. Magn. Reson. - 1983. - V. 52. - P. 169-181.
66. Jarenwattananon N.N., Gloeggler S., Otto T., Melkonian Ar., Morris W., Burt S.R., Yaghi O. M., Bouchard L.-S. Thermal maps of gases in heterogeneous reactions // Nature. - 2013. - V. 502. - P. 537-541.

67. Poorter J.D., Wagter C.D., Deene Y. D., Thomsen C., Stahlberg F., Achten E. Noninvasive MRI Thermometry with the Proton Resonance Frequency (PRF) Method: In Vivo Results in Human Muscle // *Magn. Reson. Med.* - 1995. - V. 33. - P. 74-81.
68. Frenzel T., Roth K., Kopler S., Radiichel B., Bauer H., Platzek J., Weinmann H.-J. Noninvasive Temperature Measurement in Vivo Using a Temperature-Sensitive Lanthanide Complex and  $^1\text{H}$  Magnetic Resonance Spectroscopy // *Magn. Reson. Med.* -1996. - V. 35. - P. 364-369.
69. Bertsch F., Mattner J., Stehling M.K., Muller-Lisse U., Peller M., Loeffler R., Weber J., Meßmer K., Wilmanns W., Issels R., Reiser M. Non-Invasive Temperature Mapping Using MRI: Comparison of two methods based on Chemical Shift and  $T_1$ -Relaxation // *Magn. Reson. Imag.*- 1998.- V.16, N 4.- P.393-404.
70. Zuo C.S., Bowers J. L., Metz K. R., Nosaka T., Sherry A.D., Clouse M.E. TmDOTP<sup>5-</sup>: A Substance for NMR Temperature Measurements in vivo // *Magn. Reson. Med.* - 1996. - V. 36. - P. 955-959.
71. Zuo C. S., Metz K.R., Sun Y., Sherry A.D. MR Temperature Measurements Using a Paramagnetic Lanthanide Complex // *J. Magn. Reson.* -1998.- V. 133. - P. 53-60.
72. Sun Y., Sugawara M., Mulkern R.V., Hynynen K., Mochizuki S., Albert M., Zuo C.S. Simultaneous measurements of temperature and pH in vivo using NMR in conjunction with TmDOTP<sup>5-</sup> // *NMR Biomed.*- 2000.- V. 13.- P. 460-466.
73. Hekmatyar S. K., Poptani H., Babsky A., Leeper D. B., Bansal N. Non-invasive magnetic resonance thermometry using thulium-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate (TmDOTA<sup>-</sup>) // *Int. J. Hyperthermia.*- 2002.- V. 18, N 3 - P.165-179.
74. Trübel H.K.F., Maciejewski P.K., Farber J.H., Hyder F. Brain temperature measured by  $^1\text{H}$ -NMR in conjunction with a lanthanide complex // *J. Appl. Physiol.* - 2003.- V. 94. - P. 1641-1649.
75. Pakin S.K., Hekmatyar S.K., Hopewell P., Babsky A., Bansal N. Non-invasive temperature imaging with thulium 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-



tetramethyl-1,4,7,10-tetraacetic acid (TmDOTMA<sup>-</sup>) // NMR Biomed. - 2006. - V. 19. - P. 116-124.

76. Coman D., Trubel H.K., Hyder F. Brain temperature by Biosensor Imaging of Redundant Deviation in Shifts (BIRDS): comparison between TmDOTP<sup>5-</sup> and TmDOTMA<sup>-</sup> // NMR Biomed.- 2010.- V. 23.- P. 277-285.

77. Otting G. Protein NMR using paramagnetic ions // Annu. Rev. Biophys.- 2010.- V. 39.- P. 387-405.

78. Babailov S.P. Lanthanide paramagnetic probes for NMR spectroscopic studies of fast molecular conformational dynamics and temperature control. Effective six-site proton exchange in 18-crown-6 by exchange spectroscopy // Inorg. Chem. - 2012.- V. 51, N 3.- P.1427-1433.

79. Jenkins B.G., Lauffer R.B. Solution structure and dynamics of lanthanide(III) complexes of diethylenetriaminepentaacetate: a two-dimensional NMR analysis // Inorg. Chem.- 1988.- V. 27.- P.4730-4738.

80. Riehemann K., Schneider S.W., Luger T.A., Godin B., Ferrari M., Fuchs H. Nanomedicine-challenge and perspectives// Angew. Chem. Int. Ed. - 2009.- V. 48.- P. 872-897.

81. Godin B., Sakamoto J.H., Serda R.E., Grattoni A., Boumarini A., Ferrari M. Emerging applications of nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.// Trends Pharmacol. Sci. -2010. - V. 31, N 5 .- P. 199-205.

82. Aime S., Botta M., Fasano M., Terre E. Lanthanide(III) chelates for NMR biomedical applications// Chem. Soc. Rev.- 1998.- V. 27.- P. 19-29.

83. Ananta J.S., Godin B., Sethi R., Moriggi L., Liu X., Serda R.E., Krishnamurthy R., Muthupillai R., Bolskar R.D., Helm L., Ferrari M., Wilson L.J., Decuzzi P. Geometrical confinement of gadolinium-based contrast agents in nanoporous particles enhances T1 contrast.// Nat. Nanotechnol. - 2010.- V. 5.- P. 815-821.

84. Rocca J.D., Lin W. Paramagnetic Metal Complexes as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design // Eur. J. Inorg. Chem. 2010.- V. 24.- P.3725-3734.

85. Henriques E.S., Geraldes C.F.G.C., Ramos M.J. Modelling studies in aqueous solution of lanthanides (III) chelates designed for NMR biomedical applications // *Molec. Physics.* -2003.- V. 101.- P. 2319-2333.
86. Hingorani D.V., Gonzalez S.I., Li J.F., Pagel M.D. Sensing lanthanide metal content in biological tissues with magnetic resonance spectroscopy // *Sensors (Basel).*- 2013.- V. 13, N 10.- P. 13732-13743.
87. Schuehle D.T., Rijn P.V., Laurent S., Vander Elst L., Muller R.N., Stuart M.C.A., Schatz J., Peters J.A. Liposomes with conjugates of a calix[4]arene and a Gd-DOTA derivative on the outside surface; an efficient potential contrast agent for MRI // *Chem. Commun.* - 2010.- V. 46.- P. 4399-4401.
88. Caravan P. Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents // *Chem. Soc. Rev.* -2006.- V. 5.- P. 512-523.
89. Vlasie M.D., Comuzzi C., Nieuwendijk A.M.C.H. van den, Prudencio M., Overhand M., Ubbink M. Long-Range-Distance NMR Effects in a Protein Labeled with a LanthanideDOTA Chelate // *Chem. Eur. J.* -2007.- V. 13.- P. 1715-1723.
90. Dugad L.B., La Mar G.N., Unger S.W. Influence of Molecular Correlation Time on the Homonuclear Overhauser Effect in Paramagnetic Proteins // *J. Am. Chem. Soc.*- 1990.- V. 112, N 4.- P. 1386-1392.
91. Zhang S., Malloy C.R., Sherry A. D. MRI Thermometry Based on PARACEST Agents // *J. Am. Chem. Soc.*- 2005.- V. 127.- P. 17572-17573.
92. Aime S., Barge A., Castelli D.D., Fedeli F., Mortillaro A., Nielsen F. U., Terreno E. Paramagnetic Lanthanide(III) Complexes as pH-Sensitive Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Contrast Agents for MRI Applications// *Magn. Reson. Med.* - 2002. - V. 47. - P. 639-648.
93. Zondlo S.C., Gao F., Zondlo N.J. Design of an Encodable Tyrosine Kinase-Inducible Domain: Detection of Tyrosine Kinase Activity by Terbium Luminescence // *J. Am. Chem. Soc.*- 2010.- V.132.- P. 5619-5621.
94. Dunand F.A., Aime S., Merbach A.E. First  $^{17}\text{O}$  NMR Observation of Coordinated Water on Both Isomers of  $[\text{Eu}(\text{DOTAM})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ : A Direct Access to Water

Exchange and its Role in the Isomerization // *J. Am. Chem. Soc.*- 2000.- V. 122.- P. 1506-1512.

95. Chisolm J. J. BAL, EDTA, DMSA and DMPS In The Treatment Of Lead Poisoning In Children // *Clinical Toxicology*.-1992.- V. 30, N 4.- P. 493-504.

96. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексо-наты металлов // М: Химия, 1988. -544 С.

97. Ryhl T. Kinetics Studies of Lanthanoid Carboxylate Complexes. II. A PMR Investigation of the Lanthanum and Lutetium EDTA Complexes // *Acta Chem. Scand.* 1972.- V. 26.- 4001-4007.

98. Davidenko N.K., Zinich N. N. Lanthanide-ion-induced paramagnetic shifts in NMR spectra in aqueous solutions // *Theoret. Experim. Chem.* - 1976.- V. 12.- P. 552-554.

99. Bianchi A., Calabi L., Corana F., Fontana S., Losi P., Maiocchi A., Paleari L., Valtancoli B. Thermodynamic and structural properties of Gd(III) complexes with polyamino-polycarboxylic ligands: basic compounds for the development of MRI contrast agents // *Coord. Chem. Rev.*- 2000.- V. 204.- P. 309-394.

100. Janicki R., Mondry A. A new approach to determination of hydration equilibria constants for the case of  $[\text{Er}(\text{EDTA})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  complexes // *Phys. Chem. Chem. Phys.*- 2014.- V. 16.- P. 26823-26831.

101. Maigut J., Meier R., Zahl A., van Eldik R. Effect of Chelate Dynamics on Water Exchange Reactions of Paramagnetic Aminopolycarboxylate Complexes // *Inorg. Chem.* - 2008. - V. 47, N 13. - P. 5702-5719.

102. Ba Y., Han S., Ni L., Su T., Garcia A. Dynamic NMR of intramolecular exchange processes in EDTA complexes of  $\text{Sc}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ , and  $\text{La}^{3+}$  // *J. Chem. Educat.*- 2006.- V. 83, N 2.-P. 296-298.

103. Ryhl, T. Kinetic Studies of Lanthanoid Carboxylate Complexes. III. The Dissociation Rates of Praseodymium, Neodymium, Europium, and Erbium EDTA Complexes // *Acta Chem. Scand.* - 1973.- V. 27.- P. 303-314.

104. Babailov S.P. Subnanosize thermometric NMR sensors based on paramagnetic lanthanide(III) complexes with EDTA for temperature control in aqueous media and in magnetoresonance tomography// Russ. Chem. Bullet.-2008.- V.6.- P. 1292-1293.
105. Babailov S.P., Stabnikov P.A., Kokovkin V.V. Paramagnetic Properties and Complexation Kinetics of Edta With Praseodymium and Holmium(III) Cations in Aqueous Solution// Russ. J. Struct. Chem.- 2010.- V. 51.- P. 682-686.
106. Babailov S.P. Intermolecular dynamics and paramagnetic properties of ethylenediaminetetraacetate complexes with the yttrium subgroup rare earth elements using nuclear magnetic resonance // Magn. Reson. Chem. - 2012.- V. 50.- P.793-799.
107. Gennaro M.C., Mirti P., Casalino C. NMR study of intramolecular processes in EDTA metal complexes // Polyhedron. -1983.- V. 2.- P. 13-18.
108. Babailov S.P., Chuikov I.P., Kruppa A.I. Intermolecular Dynamic Properties of Ethylenediaminetetraacetate Complexes with Lanthanides: An Effect of the «Gadolinium Break» // Inorg. Chim. Acta. - 2016.- V. 439.- P. 117122.
109. Babailov S.P. Paramagnetic NMR: Molecular Structure and Chemical Exchange Processes in d- and f-Element Coordination Compounds in Solution // LAP Lambert Academic Publishing, 2012. - P.84.
110. Babailov S.P., Chuikov I.P., Kruppa A.I. Activation Energies of Intermolecular Dynamics in Ethylenediaminetetraacetate Complexes with Lanthanides: An Effect of the «Gadolinium Break» // Inorg. Chim. Acta.- 2016.- V. 439.-P. 117-122.
111. Southwood-Jones R. V., Merbach A. E.. Nuclear Magnetic Resonance Study of Praseodymium, Europium and Ytterbium Ethylenediaminetetraacetates // Inorg. Chim. Acta.- 1978. - V. 30. - P. 77-82.
112. Brucher E., Kiraly R., Nagypal I. Equilibrium relations of rare earth ethylene-diaminenetraacetate complexes in the presence of a ligand excess // J. Inorg. Nucl. Chem.- 1975.- V. 37.- P.1009-1012.
113. Maignot J., Meier R., Zahl A., van Eldik R. Effect of Chelate Dynamics on Water Exchange Reactions of Paramagnetic Aminopolycarboxylate Complexes // Inorg. Chem. - 2008. - V. 47, N 13. - P. 5702-5719.

114. Jaques V., Dereux J.F. Quantitative Two-Dimensional EXSY Spectroscopy and Dynamic Behavior of a Paramagnetic Lanthanide Macrocyclic Chelate: YbDOTA // *Inorg. Chem.*- 1994.- V. 33.- P. 4048-4053.
115. Aime S., Botta M., Ermondi G., Terreno E., Anelli P.L. Relaxometric, Structural, And Dynamic Nmr-Studies Of DOTA-Like Ln(III) Complexes (Ln=La, Gd, Ho, Yb) Containing A p-Nitrophenyl Substituent // *Inorg. Chem.*- 1996.- V. 35, N 10.- P. 2726-2736.
116. Aime S., Botta M., Fasano M., Marques M.P.M., Geraldes C.F.G.C., Pubanz D., Merbach A.E. Conformational and Coordination Equilibria on DOTA Complexes of Lanthanide Metal Ions in Aqueous Solution Studied by (1)H-NMR Spectroscopy.// *Inorg. Chem.* - 1997.- V. 36.- P. 2059-2068.
117. Micskei K., Helm L., Brucher E., Merbach A. E.  $^{17}\text{O}$  NMR study of water exchange on  $[\text{Gd}(\text{DTPA})\text{H}_2\text{O}]^{2-}$  and  $[\text{Gd}(\text{DOTA})\text{H}_2\text{O}]$  related to NMR imaging // *Inorg. Chem.*- 1993.- V. 32.- P. 3844-3850.
118. Aime S., Barge A., Bruce J.I., Botta M., Howard J.A.K., Moloney J.M., Parker D., Sousa A.S., Woods M. Relaxometric, and Structural Studies of the Hydration and Exchange Dynamics of Cationic Lanthanide Complexes of Macrocyclic Tetraamide Ligands// *J. Am. Chem. Soc.* -1999.- V. 121.- P. 5762-5771.
119. Mayer F., Platas-Iglesias C., Helm L., Peters J.A., Djanashvili K.  $^{17}\text{O}$  NMR and Density Functional Theory Study of the Dynamics of the Carboxylate groups in DOTA Complexes of Lanthanides in Aqueous Solution // *Inorg. Chem.*- 2012.- V. 51.- P.170-178.
120. Delgado R., Felix V., Lima L. M. P. Price D. W. Metal complexes of cyclen and cyclam derivatives useful for medical applications: a discussion based on thermodynamic stability constants and structural data // *Dalton Trans.*- 2007.- P.2734-2745.
121. Zhang S., Wu K., Sherry A.D. Unusually Sharp Dependence of Water Exchange Rate versus Lanthanide Ionic Radii for a Series of Tetraamide Complexes// *J. Am. Chem. Soc.* - 2002. - V. 24, N 16.- P. 4226-4227.

122. Vipond J., Woods M., Zhao P., Tircso G., Ren J., Bott S.G., Ogrin D., Kiefer G.E., Kovacs Z., Sherry A.D. A Bridge to Coordination Isomer Selection in Lanthanide(III) DOTA-tetraamide Complexes // *Inorg. Chem.*- 2007.- V. 46, N 7.- P. 2584-2595.
123. Hoefl S., Roth K. Struktur und Dynamik von Lanthanoid- Tetraazacyclododecantetraacetat- (DOTA-) Komplexen in Lösung // *Chem. Ber.*- 1993.- V. 126.- P. 869-873.
124. Aime S., Barge A., Botta M., Fasano M., Ayala J.D., Bombieri G. Crystal Structure and Solution Dynamics of the Lutetium(III) Chelate of DOTA // *Inorg. Chim. Acta.*- 1996.- V. 246.- P. 423-429.
125. Voronov V., Ushakov I. High-resolution nuclear magnetic resonance in paramagnetic complexes // *Rus. Chem. Rev.*- 2010.- V.79, N 10.- P.835-847.
126. Zhev E.E., Voronov V.K., Molin Yu.N. Application of paramagnetic additions to the structure determination of some pyrazoles by NMR// *Tetrahedron Lett.* - 1968.- V. 5.- P. 617-621.
127. Babailov S.P., Coutsolelos A.G., Dikiy A., and Spyroulias G. A. Intramolecular dynamics of asymmetric lanthanide(III) porphyrin sandwich complexes in solution// *Eur. J. Inorg. Chem.*- 2001.- V. 1.- P. 303-306.
128. Bryleva J.A., Kokina T.E., Glinskaja M.A., Uskov E.M., Rahmanova A.V., Larionov S.V. Synthesis, structures, and photoluminescence of heteroligand complexes  $\text{Ln}(\text{L})(\text{iso-Bu}_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)$  ( $\text{Ln} = \text{Sm, Tb, Dy}$ ;  $\text{L} = \text{Phen, 2,2'-Bipy}$ ) // *Koord. Chimia.*- 2012.- V. 38, N 11.- P. 755-764.
129. Varand V. L., Glinskaya L.A. , Klevtsova R.F., Larionov S.V. Crystal and molecular structure of the  $[\text{Y}(\text{Phen})\{(\text{i-C}_4\text{H}_9)_2\text{PS}_2\}_2\text{NO}_3]$  mixed-ligand compound // *Journal of Structural Chemistry.*- 2008.- V. 49, N 1.- P. 175-180.
130. Varand V.L., Uskov E.M., Korol'kov I.V., Larionov S.V. Synthesis and luminescent properties of the complexes  $\text{EuL}(\text{i-Bu}_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)$  ( $\text{L} = \text{Phen, 2,2'-Bipy, 4,4'-Bipy}$ ) // *Zhur. Obshch. Khim.*- 2009.- V. 2.- P.228-231.
131. Варанд В.Л., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Ларионов С.В. Получение разнолигандных соединений  $\text{LnL}\{(\text{i-C}_4\text{H}_9)_2\text{PS}_2\}_3$  ( $\text{Ln} = \text{Pr, Nd, Sm, Eu}$ ;  $\text{L} = 1,10-$

фенантролин, 2,2'-бипиридил ). Кристаллические и молекулярные структуры соединений  $[Eu(Phen)\{(i-C_4H_9)_2PS_2\}_3]$  и  $[Eu(2,2'-Bipy)\{(i-C_4H_9)_2PS_2\}_3]$  // Коорд. Химия.-2000.- Т. 26, № 11.- С.869-877

132. Бабайлов С.П., Варанд В.Л. Молекулярное строение парамагнитных бис-изодибутилдитиофосфинатных комплексов лантанидов(III) с 1,10-фенантролином в растворе по данным релаксационной спектроскопии ЯМР. // Ж. Структ. Хим.- 2009.- Т. 50, №2.- С.362-364.

133. Babailov S.P., Goryunova A.V., Dudnikov A.V. Molecular Structure And Paramagnetic Properties Of Tris-Diisobutyl-Dithiophosphate Complexes Of Europium(III) With 2,2'-Bipyridyl In Solution Using NMR // J. Mol. Str.- 2012.- P. 107-109.

134. Бабайлов С.П., Майничев Д.А. Пакет программ по анализу формы сигналов ЯМР для определения активационных параметров конформационной динамики парамагнитных комплексов макроциклических полиэфиров с лантанидами. // Электронный журнал «Исследовано в России».- 2004.- Т. 1.- С. 1-9.

135. Фомин Э.С., Алемасов Н.А. Программный комплекс L-MOLKERN для расчетов разностей свободных энергий с учетом эффектов перераспределения заряда // Мат. Биол. Биоинформ.- 2012.- Т.7, №2.-с. 398-409.

136. Babailov S.P., Stabnikov P.A., Zapolotsky E.N., Kokovkin V.V. Lanthanides as NMR Probes of Fast Molecular Dynamics at High Magnetic Fields and Temperature Sensors: Conformational Interconversion of Erbium Ethylenediaminetetraacetate Complexes // Inorg. Chem.- 2013.- V. 52.- P. 5564-5569.

137. Szilágyi E., Tóth É., Brücher E., Merbach A.E. Lanthanide(III)1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid complexes in acidic medium: significant decrease in water exchange rate // J. Chem. Soc., Dalton Trans. -1999. - P. 2481-2486.

138. Babailov S.P., Dubovskii P.V., Zapolotsky E.N. Paramagnetic lanthanides as magnetic resonance thermo-sensors and probes of molecular dynamics: Holmium-DOTA complex // Polyhedron.- 2014.- V. 79.- P. 277-283.

139. Aime S., Botta M., Fasano M., Marques M.P.M., Geraldes C.F.G.C., Pubanz D., Merbach A.E. Conformational and Coordination Equilibria on DOTA Com-

plexes of Lanthanide Metal Ions in Aqueous Solution Studied by  $^1\text{H-NMR}$  Spectroscopy // *Inorg. Chem.* -1997. - V. 36. -P. 2059-2068.

140. Aime S., Botta M., Ermondi G. NMR study of solution structures and dynamics of lanthanide(III) complexes of DOTA // *Inorg. Chem.*-1992.-V. 31.-P. 4291-4299.

141. Woods M., Aime S., Botta M., Howard J.A.K., Moloney J.M., Navet M., Parker D., Port M., Rousseaux O. Correlation of water exchange rate with isomeric composition in diastereoisomeric gadolinium complexes of tetra(carboxyethyl)dota and related macrocyclic ligands // *J. Am. Chem. Soc.*- 2000.- V. 122.- P. 9781-9792.

142. Бабайлов С.П., Заполоцкий Е.Н. Структура, кислотно-щелочной баланс и термодинамика конформационных равновесий в комплексах лантанидов с EDTA и DOTA-подобными лигандами по данным ЯМР в сильных магнитных полях // Тез. докл. XII международной конференции «Спектроскопия координационных соединений», 2015, Туапсе.- С. 30 (*устный доклад*).

143. Babailov S. P., Krieger J. H. NMR methods for molecular structure studies of paramagnetic lanthanide complexes in solutions. Applications to crown ether complexes // *Russ. J. Struct. Chem.*- 1998.- V. 39, N 4.- P. 714-730.

144. Paabo M., Bates R. G. Standards for a practical scale of pD in heavy water // *Anal. Chem.* - 1969.- V. 41, N 2.- P. 283-285.

145. Bates, R.G. Determination of pH; Theory and Practice // New York: John Wiley, 1973. - P.435.

146. Бабайлов С.П., Заполоцкий Е.Н. Парамагнитный ЯМР и МРТ: детектирование молекулярной динамики, локальной температуры и pH с помощью комплексов лантанидов с макроциклическими лигандами // Тез. докл. V международной конференции по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов «Спектроскопия координационных соединений», 2014, Туапсе - С. 28 (*устный доклад*).

147. Babailov S.P., Zapolotsky E.N., «Lanthanide Complexes as Contrast Reagents for MRI Diagnosing by 3D Mapping of pH and Temperature» // *Abstr. of report*



of the Heidelberg Forum for Young Life Scientists “A Molecular Battlefield” (HFYLS), May 21-22, 2015. - P. 212.

148. Babailov S.P., Zapolotsky E.N., Bryleva Yu.A., «Molecular structure and paramagnetic properties of bis-diisobutyldithiophosphate complexes of lanthanides with 1,10-phenanthroline using NMR» // Abstr. of report of the 7th International conference on Chemistry and Chemical Education «Sviridov Readings 2015», April 7-11, 2015, Minsk (Belarusia). - P. 28.

149. Заполоцкий Е.Н., Бабайлов С.П., Акулов А.Е., Мошкин Е.П., Коптюг И.В. Перспективы применения парамагнитных комплексов лантаноидов для локальной термометрии и диагностики с помощью магниторезонансной томографии (МРТ) // Материалы VIII всероссийского с международным участием конгресса молодых учёных-биологов «Симбиоз Россия 2015», 5-9 октября, 2015 г. - С. 23.

150. Babailov S.P., Krieger Yu.G. NMR study of mixed-ligand lanthanide complexes. Dynamic structure of cerium beta-diketonates with AN 18-crown-6 macrocycle // J. Struct. Chem.- 2000.- V. 41, N 3.- P. 537-540.

151. Бабайлов С.П., Коковкин В.В., Стабников П.А. Парамагнитные свойства и кинетика комплексообразования EDTA с катионами празеодима и гольмия в водном растворе (III)// Ж. Структ. Хим. - 2010. – Т 51, № 4. - С.682-686.

152. Babailov S.P., Zapolotsky E.N., Fomin E.S. Molecular structure and paramagnetic properties of bis-diisobutyl-dithiophosphate complexes of neodymium(III), europium(III) and ytterbium(III) with 1,10-phenanthroline using NMR// Polyhedron.- 2013.- V. 65.- P. 332-336.

153. Бабайлов С.П., Заполоцкий Е. Н., Стабников П.А. Парамагнитный ЯМР: особенности молекулярной динамики в комплексах лантанидов с полидентатными лигандами в растворах //Тез. докл. VIII международной конференции «Спектроскопия координационных соединений», 19 - 23 сент. 2011, Туапсе.- С. 11. (*устный доклад*).

154. Бабайлов С.П., Заполоцкий Е.Н., Стабников П.А. Измерение скоростей процессов химического обмена методами ЯМР // Тез. докл. XXIII симпози-

ума «Современная физическая химия», 23 сент. - 4 окт. 2011, Туапсе.- С. 32  
(устный доклад)

155. Бабайлов С.П., Горюнова А.В., Заполоцкий Е.Н. Парамагнитный ЯМР: Конформационная динамика и термосенсорные свойства комплексов лантанидов с краун-эфирами и 2,2-бипиридилем в растворах // XXIX Всероссийский симпозиум молодых ученых по химической кинетике, 2011, Москва.- С.23.  
(устный доклад)

156. Бабайлов С.П., Горюнова А.В., Заполоцкий Е.Н. Парамагнитный ЯМР в растворах координационных соединений лантанидов: особенности молекулярного строения, конформационной динамики и термосенсорных свойств комплексов с краун-эфирами, фенантролином, 2,2'-бипиридилем, EDTA - и DOTA - подобными лигандами» // Тез. докл. IX международной конференции «Спектроскопия координационных соединений», 2012, Туапсе.- С.12. (устный доклад)

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор настоящей диссертационной работы выражает искреннюю благодарность Бабайлову С.П., Стабникову П.А., Коковкину В.В., Варанду В.Л., Ларионову С.В., Брылевой Ю.А., Фомину Э.С., Арсеньеву А.С., Дубовскому П.В. за благотворное сотрудничество и помощь в проделанной работе.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-03-00386-а