

УДК 541.64: 547.922

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ЛИГАНДЫ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ ИОНОВ ТЕРБИЯ

© 2020 г. Т. Н. Некрасова^{1,*}, О. Н. Журавская¹, М. А. Безрукова¹,
А. В. Добродумов¹, член-корреспондент РАН Е. Ф. Панарин^{1,2}

Поступило 28.02.2020 г.

После доработки 05.06.2020 г.

Принято к публикации 11.06.2020 г.

Методом радикальной сополимеризации синтезированы тройные водорастворимые сополимеры 2-деокси-N-метакрилоиламидоглюкозы, метакрилоилацетона и метакриловой кислоты. Показано, что в водных растворах они образуют люминесцирующие комплексы с ионами тербия, интенсивность люминесценции которых зависит от соотношения компонентов и остается постоянной в присутствии солей CaCl_2 и NaCl . Соплимеры, связывающие ионы тербия, могут быть основой при создании как люминесцирующих зондов, так и радиоактивных препаратов при использовании коротко живущего γ -излучателя ^{161}Tb в радиотерапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: тройные сополимеры, метакрилоилацетон, люминесцирующие комплексы тербия

DOI: 10.31857/S2686953520030127

Широкое использование ионов Ln^{3+} в качестве люминесцирующих зондов связано с рядом особенностей их свечения по сравнению с органическими люминофорами [1–4]. Использование полимерных комплексов лантанидов в биомедицине позволяет пролонгировать их действие, в связи с чем актуальным является получение металлокомплексов на основе водорастворимых биосовместимых полимеров, содержащих хелатные звенья.

Особый интерес представляют сополимеры, содержащие лигандные звенья, способные обеспечивать внутримолекулярный перенос энергии с триплетного уровня лиганда на резонансные уровни иона лантанидов. При этом надо иметь в виду, что эффективность переноса энергии зависит не только от энергии триплетного уровня лиганда, но и от природы заместителей в нем и их взаимодействия с окружением [5].

Помимо применения полимерных лигандов при разработке люминесцирующих маркеров значительный интерес представляет их использование для получения комплексов с радионукли-

дами $^{161}\text{Tb}^{3+}$ (период полураспада 6.906 суток), перспективных в ядерной медицине, в терапии онкологических заболеваний [6, 7].

Макромолекулярные комплексы (ММК) лантанидов для медико-биологических исследований должны обладать биосовместимостью, высокой растворимостью и устойчивостью в водных растворах. При высоком содержании хелатных групп в сополимере из-за стерических ограничений формируются координационно ненасыщенные ММК, что влияет на их фотофизические свойства [2]. Поэтому представляет интерес исследовать комплексы с невысоким содержанием (до 10 мол. %) хелатирующих звеньев.

Перспективным классом веществ, которые используются в качестве лигандов, являются карбоцепные полимеры с хелатирующими функциональными группами, в частности, (со)полимеры карбоновых кислот (акриловой, метакриловой, салициловой, аминобензойной, малеиновой) с нейтральными сомономерами, такими как алкилметакрилаты, стирол [8–10]. Карбоксильные группы (лиганды) прочно связывают ион лантанида, а сенсibiliзирующий лиганд обеспечивает эффективность процесса переноса энергии электронного возбуждения (ЭЭВ) с триплетного уровня лиганда на резонансный уровень лантанида (антенный эффект).

В данной работе синтезированы водорастворимые сополимеры метакрилоиламидоглюкозы

¹ Институт высокомолекулярных соединений
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский политехнический университет
им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: polar@imc.macro.ru

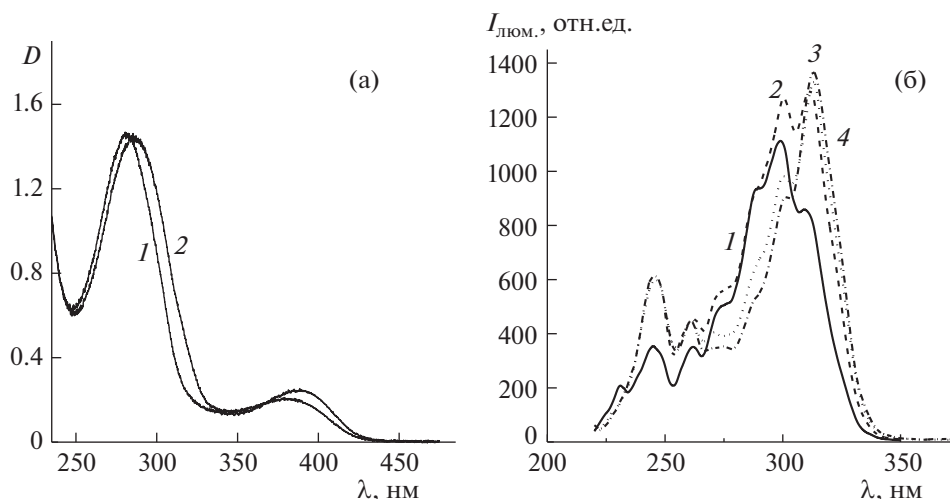
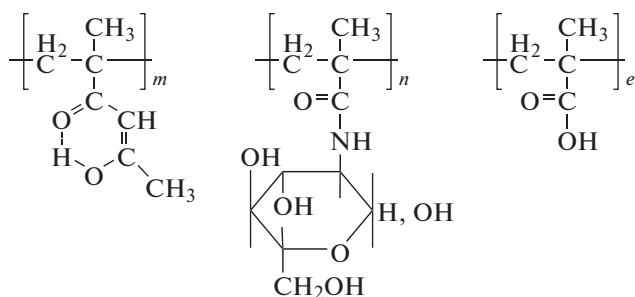


Рис. 1. Спектры поглощения водного раствора сополимера (1), содержащего 3.4 мол. % МАЦ, и в присутствии ионов тербия (2), $\beta = [\text{Tb}^{3+}]/[\text{МАЦ}] = 0.04$ (а). Спектры возбуждения водного раствора сополимера в присутствии ионов тербия: $C_{\text{пол}} = 0.078, 0.15, 0.23$ и 0.26 мас. % (спектры 1, 2, 3, 4 соответственно), $\beta = [\text{Tb}^{3+}]/[\text{МАЦ}] = 0.04$, $\lambda_{\text{набл}} = 545$ Нм, соответствующая переходу ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_5$ (б).

(2-деокси-N-метакрилоиламидоглюкоза) (МАГ) с содержанием хелатных групп метакрилоилацетона (МАЦ) (2-метил-1-гексен-3,5-дион) от 0.5 до 3.4 мол. %, метакриловой кислоты (МАК) – 10 мол. %, и исследованы условия формирования и фотолюминесценция их комплексов с ионами тербия; проведена оценка стабильности люминесценции комплексов в присутствии неорганических солей. Применение люминесцентных методов для исследования комплексообразования в растворе позволяет изучать процессы формирования комплексов без их выделения из раствора [11] при низких концентрациях, близких к тем, которые используют в ядерной медицине и биологических тестах [6, 7].

Сополимеры МАЦ (I) (2-метил-1-гексен-3,5-дион), МАГ (II) и МАК (III)



I	II	III
$m = 0.5-3.4$	$n = 89.5-86.6$	$e = 10.0$

были получены радикальной сополимеризацией соответствующих мономеров в 30%-ном растворе ДМФА в присутствии ДАК (динитрил азобисизо-

масляной кислоты) при 65°C, реакцию вели в течение 24 ч [12, 13].

Строение и состав сополимеров подтвержден данными ЯМР-спектроскопии, УФ-спектроскопии и кондуктометрическим титрованием 0.1 N раствором NaOH. Синтезированные сополимеры содержали 0.5–3.4 мол. % МАЦ и 10 мол. % МАК, хорошо растворимы в воде. ММ сополимеров составляли 1.0×10^5 . Спектры возбуждения и люминесценции растворов сополимеров в присутствии ионов Tb^{3+} записывали на спектрофлуориметре LS-100 (фирма РТИ, Канада). Концентрацию звеньев МАЦ в растворе варьировали от 2×10^{-5} до 5.8×10^{-4} моль/л.

На рис. 1 приведены спектры поглощения (а) и возбуждения (б) ионов тербия в растворах сополимера МАГ–МАЦ–МАК при различных концентрациях сополимера $C_{\text{пол}}$ и Tb^{3+} .

Смещение полос в спектрах поглощения сополимера при добавлении ионов Tb^{3+} подтверждает факт образования его комплекса со звеньями МАЦ (рис. 1а). Из рис. 1б, на котором приведены спектры возбуждения комплексов тербия с сополимером, видно, что с увеличением концентрации комплекса интенсивность полосы при 298 нм уменьшается, но растет интенсивность полосы с максимумом при 311 нм и при $C_{\text{пол}} \geq 0.2$ мас. % спектры меняются незначительно. При $C_{\text{пол}} \geq 0.2$ мас. % полоса с $\lambda_{\text{макс}} = 298$ нм присутствует в виде плеча (рис. 1б, кривая 4), в то время как при $\beta = [\text{Tb}^{3+}]/[\text{МАЦ}] = 0.1$ основной является полоса $\lambda_{\text{возб}} = 295 \pm 3$ нм, а полоса $\lambda_{\text{возб}} = 310$ нм присутствует в виде плеча при всех $C_{\text{пол}}$. Зависимость формы спектров возбуждения как от $C_{\text{пол}}$, так и от

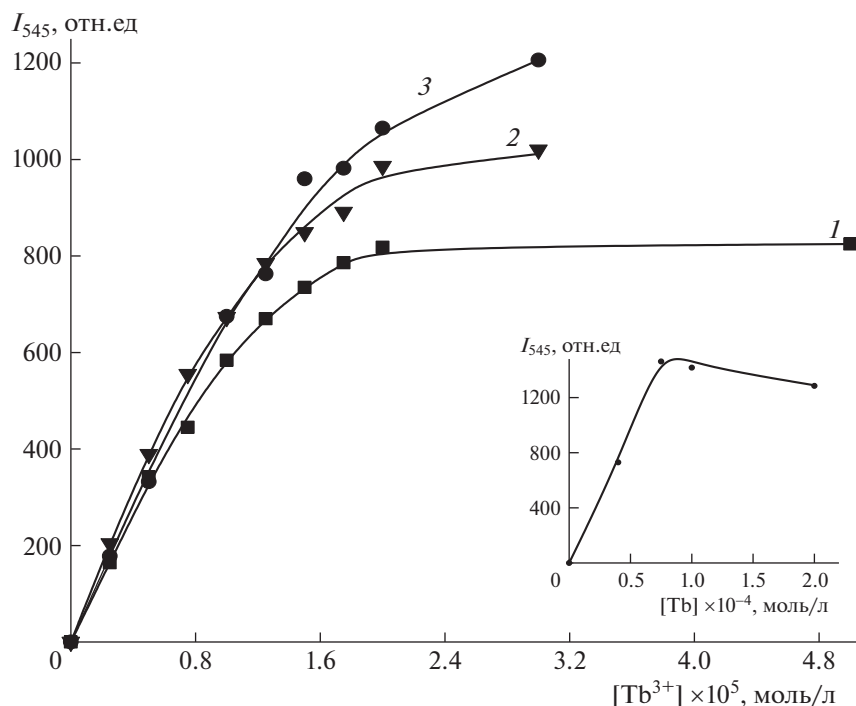


Рис. 2. Зависимость I_{545} от концентрации ионов Tb^{3+} для сополимеров разного состава. Кривые 1, 2, 3 (0.5, 2 и 3.4 мол. % соответственно) $C_{пол} = 0.2$ мас. %. На врезке: зависимость I_{545} от концентрации ионов Tb^{3+} в интервале $0-2 \times 10^{-4}$ М.

$\beta = [Tb^{3+}]/[МАЦ]$ свидетельствует о том, что центры возбуждения, то есть окружение иона тербия, имеют разную структуру. Меняется состав координационной сферы в полимерном комплексе и эффективность передачи ЭЭВ со звена МАЦ на ион тербия. Поэтому было исследовано влияние концентрации сополимера, ионов тербия и их соотношения в растворе, а также состава сополимера на фотофизические параметры люминесценции ионов тербия.

На рис. 2 приведены зависимости I_{545} (положение основного максимума в спектре люминесценции тербия) от содержания ионов тербия в растворе сополимеров с различным содержанием звеньев МАЦ. Из рисунка видно, что в присутствии всех синтезированных сополимеров ионы Tb^{3+} люминесцируют. При концентрации $C_{Tb^{3+}} \leq 1 \times 10^{-5}$ мол/л I_{545} линейно растет с увеличением содержания тербия в растворе для сополимеров всех составов. Для сополимера, содержащего 0.5 мол. % МАЦ, зависимость выходит на плато. Выход на плато I_{545} указывает на то, что все места, доступные для связывания, заняты. Можно предположить, что в этих условиях комплекс имеет постоянный состав: 1 ион тербия связан с 2 звеньями МАЦ. Для сополимеров с более высоким содержанием МАЦ I_{545} медленно растет, достигая насыщения при $C_{Tb^{3+}} \leq 1 \times 10^{-4}$ моль/л. Возможно

это связано с тем, что образуются комплексы с разной стехиометрией, меняется соотношение звеньев МАЦ, метакриловой кислоты и молекул воды в координационной сфере, что оказывает заметное влияние на эффективность передачи ЭЭВ с триплета органического лиганда на резонансный уровень тербия и интенсивности люминесценции.

Перспективы применения комплексов в биомедицине требуют исследования стабильности люминесценции в условиях, приближающихся к физиологическим, по крайней мере, в присутствии ионов Na^+ , Ca^{2+} . На рис. 3 приведено относительное изменение интенсивности люминесценции ионов тербия I/I_0 в комплексе с сополимером при добавлении $NaCl$ или $CaCl_2$. Добавление соли практически не влияет на I_{545} вплоть до концентраций 0.1–0.12 М, что свидетельствует о достаточно высокой стабильности сформированных комплексов в растворе. Компактизация макромолекулярного клубка, содержащего группы COO^- , при добавлении солей уменьшает его гидратацию, что обеспечивает стабильность комплекса в этих условиях [10, 14].

Таким образом, синтезированные водорастворимые сополимеры МАГ, содержащие 0.5–3.4 мол. % МАЦ, при взаимодействии с ионами тербия (1×10^{-5} М) в разбавленных водных рас-

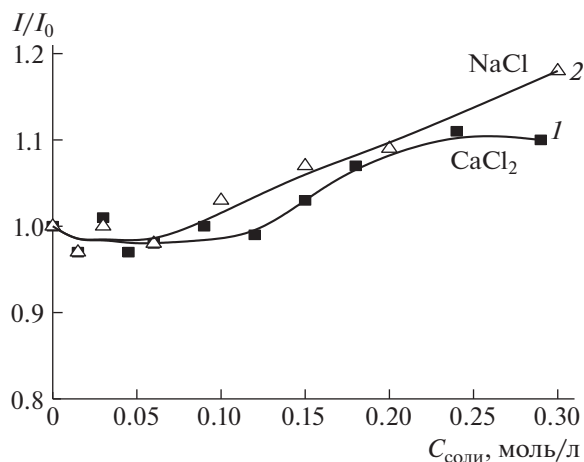


Рис. 3. Изменение интенсивности люминесценции I/I_0 раствора комплекса сополимера, содержащего 2.3 мол. % МАЦ с Tb^{3+} при добавлении NaCl (кривая 1) или $CaCl_2$ (кривая 2); $C_{\text{пол}} = 1$ мг/мл, $C_{Tb^{3+}} = 5 \times 10^{-5}$ М.

творах ($C_{\text{пол}} \leq 0.1$ мас. %) образуют люминесцирующие комплексы, стабильные в водно-солевых (0.15 М) растворах NaCl или $CaCl_2$. Использование полимерных лигандов для связывания радионуклидов тербия открывает перспективы создания полифункциональных препаратов для одновременной визуализации и терапии поврежденных опухолями органов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН “Исследование фундаментальных проблем синтеза и зависимости “структура–свойство” с целью создания новых веществ и материалов”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

У авторов статьи отсутствует конфликт интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bünzli J.-C.G.* Lanthanide light for biology and medical diagnosis // *J. Lumin.* 2016. V. 170. P. 866–878. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2015.07.033>
2. *Карасев В.Е., Петровичева Н.В.* Лантанидсодержащие полимеры. Владивосток: Дальнаука, 2005. 194 с.
3. *Bünzli J.-C.G.* Review: Lanthanide coordination chemistry: from old concepts to coordination polymers // *J. Coord. Chem.* 2014. V. 67. № 23–24. P. 3706–3733. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.957201>
4. *Bochkarev M.N., Pushkarev A.P.* Synthesis and luminescence of some rare earth metal complexes // *Org. Photonics Photovolt.* 2016. V. 4. P. 60–67. <https://doi.org/10.1515/oph-2016-0007>
5. *Уточникова В.В., Кузьмина Н.П.* Фотолюминесценция ароматических карбоксилатов лантанидов // *Коорд. химия.* 2016. Т. 42. № 10. С. 640–656. <https://doi.org/10.7868/S013234>
6. *Zimmermann R.* La Medecine nucleaire La radioactivite au service du diagnostic et de la therapie / *EDP Sci.* 2006. 192 p.
7. *Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., и др.* Полимеры-носители биологически активных веществ. СПб: ЦОП “Профессия”, 2014. 304 с.
8. *Qi X., Wang Z., Ma S., et al.* Complexation Behavior of Poly(acrylic acid) and Lanthanide Ions // *Polymer.* 2014. V. 55. № 5. P. 1183–1189. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2014.01.051>
9. *Gao B., Fang L., Men J.* Studies on preparation, structure and fluorescence emission of polymer-rare earth complexes composed of aryl carboxylic acid-functionalized polystyrene and Tb(III) ion // *Polymer.* 2012. V. 53. № 21. P. 4709–4717. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2012.07.059>
10. *Okamoto S., Vyprachticky D., Furuya H., et al.* Ion binding properties of polycarboxylates using terbium(III) as a fluorescent probe: viscosities and coordinated water molecules in polycarboxylate-terbium(III) complexes in aqueous solutions // *Macromolecules.* 1996. V. 29. № 10. P. 3511–3514. <https://doi.org/10.1021/ma960251I>
11. *Utochnikova V.V.* The use of luminescent spectroscopy to obtain information about the composition and the structure of lanthanide coordination compounds // *Coord. Chem. Rev.* 2019. V. 398. P. 113006. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.07.003>
12. *Korzhikov V.A., Diederichs S., Nazarova O.V., et al.* Water-soluble aldehyde bearing polymers of 2-deoxy-2-methacrylamido-D-glucose for bone tissue engineering // *J. Appl. Polym. Sci.* 2008. V. 108. № 4. P. 2386–2397. <https://doi.org/10.1002/app.27292>
13. *Teyssie Ph., Smets G.* Synthesis and polymerization of methacryloylacetone // *Makromol. Chem.* 1958. V. 26. № 1. P. 245–251. <https://doi.org/10.1002/macp.1958.020260122>
14. *Kido J., Brittain H.G., Okamoto Y.* Investigation of ion binding properties of synthetic polyelectrolytes using a terbium(III) probe: elucidation of the number of coordinated water molecules on metal polyelectrolyte complexes // *Macromolecules.* 1988. V. 21. № 6. P. 1872–1875. <https://doi.org/10.1021/ma00184a058>

WATER-SOLUBLE POLYMER LIGANDS FOR BINDING OF TERBIUM IONS

**T. N. Nekrasova^{a,#}, O. N. Zhuravskaya^a, M. A. Bezrukova^a,
A. V. Dobrodumov^a, and Corresponding Member of the RAS E. F. Panarin^{a,b}**

^a *Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation*

^b *Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russian Federation*

[#] *E-mail: polar@imc.macro.ru*

Triple water-soluble copolymers of 2-deoxy-N-methacryloylamidoglucose with methacryloylacetone and methacrylic acid were synthesized by the method of radical copolymerization. It was shown that they form luminescent complexes with terbium ions in aqueous solutions. The luminescence intensity depends on the ratio of components and remains constant in the presence of salts CaCl₂ and NaCl. These copolymers can be the basis for the creation of both luminescent sondes and radioactive pharmaceuticals when using a short-lived gamma ¹⁶¹Tb emitter in radiotherapy of oncological diseases.

Keywords: ternary copolymers, methacryloylacetone, terbium luminescent complexes