

СТРОЕНИЕ ВЕЩЕСТВА
И КВАНТОВАЯ ХИМИЯ

УДК 541.49: 546.657

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСА
НЕОДИМА И ЦЕФАЗОЛИНА

© 2022 г. Т. В. Крюков^{а,*}, М. А. Феофанова^а, В. М. Никольский^а,
В. Г. Алексеев^а, М. И. Скобин^а, А. И. Иванова^а

^аТверской государственной университет, Тверь, Россия

*e-mail: Kryukov.TV@tversu.ru

Поступила в редакцию 01.11.2021 г.

После доработки 01.11.2021 г.

Принята к публикации 19.11.2021 г.

Взаимодействием водных растворов хлорида трехвалентного неодима и натриевой соли цефазолина получен и выделен в твердом виде металлокомплекс $[\text{NdCzl}_3(\text{H}_2\text{O})_3]$. Его состав установлен по результатам рентгеноспектрального электронно-зондового анализа, синхронного термического анализа, ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: координационные соединения редкоземельных элементов, цефазолин, комплексы цефазолина, цефалоспорины

DOI: 10.31857/S0044453722060139

Координационные соединения находят широкое применение во многих отраслях человеческой деятельности. Координационные соединения катионов редкоземельных элементов используются в качестве маркеров при исследовании различных биохимических процессов [1]. Важной задачей является изучение физико-химических свойств подобных металлокомплексов, участвующих в биологических процессах [2]. В последние годы стала актуальной проблема поиска принципиально новых лекарственных препаратов, которые представляют собой металлокомплексы антибиотиков различной химической природы [3]. Синтезированы препараты на основе антибиотиков различных типов: тетрациклиновых, хинолоновых, протеиновых и аминокликозидных [4]. В медицине широкое распространение получили β -лактамы антибиотики: пенициллины и цефалоспорины. Известно, что цефалоспорины, взаимодействуя с катионами различных металлов, образуют металлокомплексные соединения, причем процессы комплексообразования оказывают влияние на антибактериальную активность антибиотиков [5]. Активно ведутся исследования металлокомплексов этих антибиотиков [6].

Интересны работы, посвященные изучению процессов комплексообразования цефалоспоринов с катионами биологически активных металлов. Такие процессы изучались различными методами, в частности, потенциометрическим [7], твердые комплексные соединения исследовались

методами ТГ/ДСК [8], ИК-спектроскопии [9]. Данных по использованию цефалоспориновых металлокомплексов редкоземельных элементов в фармации относительно немного, но работы в этом направлении ведутся [10, 11], поэтому цель настоящей работы – синтез и исследование комплекса неодима с цефазолином. Кроме того, подобные металлокомплексы имеют низкую растворимость в воде, что позволяет их использовать как электродоактивные вещества в сенсорах на антибиотики [12]. Такие сенсоры могут эффективно применяться для обнаружения органических микрозагрязнений, в частности, фармацевтических препаратов, загрязняющих водные источники [13].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для эксперимента использовали натриевую соль цефазолина (NaCzl) московской компании “Деко”. Раствор хлорида неодима готовили по навеске из реактива (центр технологий “Лантан” Россия) квалификации “х.ч.”, и стандартизовали комплексонометрическим титрованием [14]. Металлокомплекс получали смешением водных растворов хлорида неодима и натриевой соли цефазолина, при мольном соотношении 1 : 4. Полученный металлокомплекс отделяли от маточного раствора центрифугированием, промывали дистиллированной водой на фильтре и сушили на воздухе при комнатной температуре. Полученный образец хранили в эксикаторе над слоем силикаге-

Таблица 1. Результаты элементного анализа

C, %		N, %		O, %		S, %		Me, %	
теор.	эксп.	теор.	эксп.	теор.	эксп.	теор.	эксп.	теор.	эксп.
33.16	33.25	22.10	22.18	15.79	15.20	18.95	19.17	9.40	9.64

Вычисленная брутто-формула: $C_{42}NdN_{24}O_{15}S_9$
Полученная брутто-формула: $C_{42}NdN_{24}O_{15}S_9$

ля в закрытом шкафу во избежание воздействия света. Электронно-зондовый анализ проводили при помощи рентгеновского энергодисперсионного микроанализатора Oxford INCA Energy 350, который, в свою очередь, служил приставкой к растровому электронному микроскопу JEOL JSM-6610LV. Синхронный термический анализ осуществляли на приборе Netzsch STA 449 F3 Jupiter в атмосфере воздуха. ИК-спектры образцов, изготовленных в виде таблеток с KBr (“х.ч.”, АО “База № 1 химреактивов”, Россия) при содержании образцов 2 мг вещества на 200 мг KBr, записывали на спектрометре с фурье-преобразователем Bruker Alpha в диапазоне $4000-400\text{ см}^{-1}$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты идентификации полученного комплекса цефазолина с неодимом, осуществленной методом сканирующей электронной микроскопии (за исключением не определяемых этим методом атомов водорода) представлены в табл. 1. Полученные данные элементного анализа позволяют установить внутреннюю сферу элементарного комплекса, так как вода удаляется методом вакуумирования. По результатам электронно-

зондовой микроскопии мы установили, что состав металлокомплекса отвечает мольному соотношению [металл] : [лиганд], равному 1 : 3. Для получения дополнительных данных о составе внутренней сферы металлокомплекса проводили синхронный термический анализ.

Данные термического анализа, представленные на рис. 1, свидетельствуют о том, что процесс дегидратации образца начинается при $\sim 40^\circ\text{C}$ и продолжается вплоть до 216.2°C . На кривой ДСК наблюдается эндотермический пик при 71.2°C , который можно связать с удалением кристаллизационной воды и началом процесса отщепления внутрисферной воды.

Общая масса исследуемого образца составила 10.68 мг, при этом убыль массы воды в ходе термического анализа составила 1.55 мг ($1.54/18 = 0.086\text{ мМ}$) или 14.42%. Согласно нашим данным, масса внутрисферной воды составила 0.33 мг или 0.018 мМ.

Масса безводного металлокомплекса $C_{42}H_{42}NdN_{24}O_{12}S_9$ с молярной массой в 1507.77 г/моль составляет $10.68\text{ мг} - 1.55\text{ мг} = 9.13\text{ мг}$ ($9.13/1507.77 = 0.006\text{ мМ}$). Тогда брутто-формула внутренней сферы металлокомплекса будет $[Nd(H_2O)_3CzI_3]$.

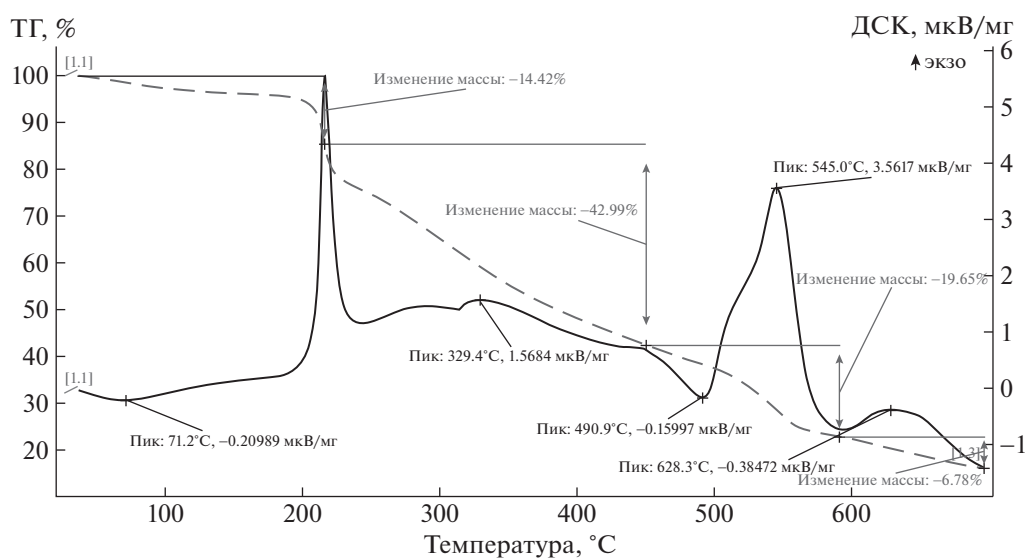


Рис. 1. Результаты синхронного термического анализа; сплошная линия — ДСК, пунктир — ТГ.

После удаления внутрисферной воды при 216°C и начала процесса разрушения структуры металлокомплекса на кривой ТГ наблюдается область резкой потери массы образца, вплоть до 450°C, сопровождаемая экзотермическим пиком при 329°C. Эта область отвечает процессу разрушения структуры лиганда. Убыль массы составила 42.88% (4.59 мг). Можно предположить, что на данном этапе образуются различные твердые и газообразные продукты процесса выгорания цефазолина.

На данном этапе анализа, в пределах от 450 до 545°C, удаляется некоторая часть летучих компонентов, а другая часть образует неорганическое соединение с неодимом, в виде сульфата неодима $\text{Nd}_2(\text{SO}_4)_3$. Потеря массы в этом случае составляет 19.65% или 2.10 мг.

При дальнейшем нагреве разложению подвергается уже сульфат неодима $\text{Nd}_2(\text{SO}_4)_3$, который переходит в оксисульфат неодима $\text{Nd}_2\text{O}_2\text{SO}_4$. Коллективом авторов [15] при исследовании термолитиза тиокарбамидных соединений лантаноидов было установлено, что при температуре выше 620°C образуется устойчивое соединение состава $\text{Ln}_2\text{O}_2(\text{SO}_4)_{0.6}$. Авторы считают, что при ~320°C термическое разложение практически заканчивается, а эффекты, наблюдаемые при более высоких температурах, связаны с выгоранием углерода и окислением остатка оксисульфидов [15] в оксисульфаты редкоземельных элементов.

На термогравиметрической зависимости, начиная с температуры 680°C, наблюдается горизонтальный участок при постоянной массе образца. Это свидетельствует об образовании устойчивого соединения. Аналогичный процесс наблюдается и в нашем случае. На кривой ДСК присутствует экзотермический пик при 628°C. Потеря массы, связанная с процессом образования оксисульфата неодима, составляет 4.27% (0.46 мг). Следовательно, по завершению синхронного термического анализа в тигле присутствует 1.13 мг несгоревшего образца. Учитывая, что в одном моле оксисульфата содержится 288 г неодима, вычисляем, что в 1.13 мг будет содержаться 0.864 мг металла или $0.864/144 = 0.006$ мМ.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что весь неодим (0.006 мМ), содержащийся в металлокомплексе, перешел в оксисульфат неодима. Для подтверждения этого вывода нами был проведен элементный анализ несгоревшего остатка методом электронно-зондовой микроскопии, результаты представлены в табл. 2, т.е. было установлено, что продуктом сгорания образцов действительно является оксисульфат неодима.

Для установления способа координации цефазолина с неодимом исходим из того, что цефазолин – полидентатный лиганд. В молекуле цефазолина учтем несколько донорных атомов:

Таблица 2. Результаты элементного анализа продуктов сгорания

O, %		S, %		Me, %	
теор.	эксп.	теор.	эксп.	теор.	эксп.
18.64	18.65	5.08	4.78	76.39	76.57
Вычисленная брутто-формула: $\text{Nd}_2\text{O}_2(\text{SO}_4)_{0.6}$					
Полученная брутто-формула: $\text{Nd}_2\text{O}_2(\text{SO}_4)_{0.6}$					

кислорода (в β -лактамом цикле), кислорода (карбокисильных групп), азота и серы (1,3,4-тиадиазольного цикла). Для этого были сняты и сопоставлены ИК-спектры натриевой соли цефазолина и комплекса цефазолина с неодимом. Сравнение полученных ИК-спектров чистой натриевой соли цефазолина и его комплекса с неодимом позволяет сделать вывод о том, что в процессе комплексообразования не происходит изменений в химической структуре цефазолина.

В [16, 17] дается расшифровка ИК-спектра натриевой соли цефазолина, согласно которой, широкая полоса 3430 см^{-1} соответствует валентным колебаниям гидроксильной группы, участвующей в образовании водородных связей с координированными молекулами воды. Карбокисильная группа характеризуется полосой с частотой 1761 см^{-1} , тогда как полоса с частотой 1680 см^{-1} соответствует амидной $-\text{C}=\text{O}$, полосы с частотами 1600 , 1545 и 1386 см^{-1} (рис. 2) относятся авторами [16, 17] к различным колебаниям карбокисильной группы. Причем сдвиг полосы симметричных валентных колебаний карбокисильной группы 1545 см^{-1} свидетельствует о координации через эту группу. Полосу 1490 см^{-1} авторы относят к колебаниям $\text{C}=\text{C}$ ароматической структуры. Полосы 1241 , 1183 , 1100 и 1062 см^{-1} характеризуют собой колебания азотсодержащих группировок [16, 17].

В процессе комплексообразования цефазолина с неодимом наблюдаются сдвиг полосы гидроксильной группы (3439 см^{-1}), сдвиг полосы колебаний амидной $-\text{C}=\text{O}$ (1681 см^{-1}), сдвиг полосы симметричных валентных колебаний карбокисильной группы (1566 см^{-1}). Однако, смещения полос поглощения азотсодержащих групп не наблюдается, следовательно, атомы азота не участвуют в координации. На основании данных синхронного термического анализа и ИК-спектроскопии можно считать, что цефазолин координируется бидентатно через амидную и карбокисильную группы [18], полученный комплекс имеет состав внутренней сферы $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Czl}_3]$.

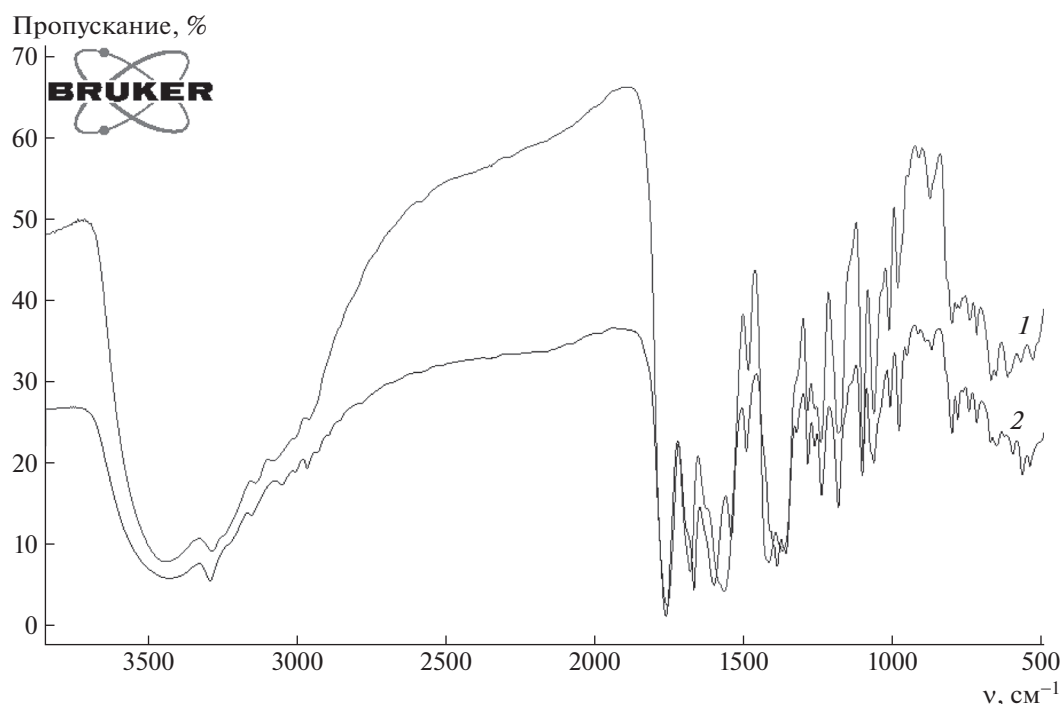


Рис. 2. ИК-спектры: 1 – цефазолината неодима, 2 – чистой натриевой соли антибиотика.

БЛАГОДАРНОСТИ

Эксперименты выполнены на приборах Тверского регионального межведомственного центра коллективного пользования и лаборатории электронной микроскопии и магнитных материалов Центра коллективного пользования Тверского государственного университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назаренко М.А., Иванин С.Н., Офлиди А.И. и др. // Журн. физ. химии. 2021. Т. 95. № 9. С. 1433. <https://doi.org/10.31857/S0044453721090181>
2. Кочергина Л.А., Емельянов А.В. // Там же. 2015. Т. 89. № 4. С. 592. <https://doi.org/10.7868/S0044453715040147>
3. Алексеев В.Г. // Химико-фармацевт. журн. 2011. Т. 45. № 11. С. 31. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2011-45-11-31-48>
4. Sekhon B.S. // J. Pharm. Educ. Res. 2010. V. 1. № 1. P. 1.
5. Anacona J.R., Alvarez P. // Trans. Metal Chem. 2002. V. 27. № 8. P. 856. <https://doi.org/10.1023/A:1021376519769>
6. Anacona J.R., Calvo G., Camus J. // Monatsh Chem. 2016. V. 147. P. 725. <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1585-6>
7. Алексеев В.Г., Соколова Е.М. // Журн. неорганической химии. 2016. Т. 61. № 4. С. 556. <https://doi.org/10.7868/S0044457X16040024>
8. Anacona J.R., Rodriguez I. // J. Coord. Chem. 2004. V. 57. № 15. P. 1263. <https://doi.org/10.1080/00958970410001721411>
9. Coskun E. // Int. J. Electrochem. Sci. 2017. № 12. P. 9364. <https://doi.org/10.20964/2017.10.43>
10. Bebawy L.I., El Kelani Kh., Abdel Fattah L. // J. Pharm. Biomed. Analysis. 2003. V. 32. P. 1219. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(03\)00161-4](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(03)00161-4)
11. Olivier P., Mélanie D., Gérard G., Aline D. // Chem. Geol. // 2007. V. 243. Issue 1–2. P. 128. <https://doi.org/10.1016/j.chemgeo.2007.05.018>
12. Кулапина Е.Г., Снесарев С.В. // Журн. аналит. хим. 2012. Т. 67. № 2. С. 198.
13. Скворцова Л.А., Болгару К.А., Шерстобоева М.В., Дычко К.А. // Журн. физ. химии. 2020. Т. 94. № 6. С. 926. <https://doi.org/10.31857/S0044453720060242>
14. Přibil R. Analytical Applications of EDTA Acid and Related Compounds, International Series of Monographs on Analytical Chemistry. V. 52. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig, Pergamon Press Ltd., 1972, 368 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-02416-4>
15. Сахарова Ю.Г., Борисова Г.М. // Журн. неорганической химии. 1976. Т. 21. № 1. С. 76.
16. Pedroso T.M., Salgado H.R.N. // Phys. Chem. 2013. V. 3. № 2. P. 29. <https://doi.org/10.5923/j.pc.20130302.01>
17. Alaa E.A., Gehan S.E., Mamdouh S.M., Seham F.S. et al. // J. Chem. Pharm. Res. 2020. V. 12. № 9. P. 42.
18. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry, 6th ed. Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2009, 424 p. <https://doi.org/10.1002/9780470405888>