

УДК 541.49+546.723+547.854.5/.83

## КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ЖЕЛЕЗА(III) С БАРБИТУРОВОЙ И 2-ТИБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТАМИ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

© 2023 г. А. П. Лакеев<sup>a, b, \*</sup>, Н. М. Коротченко<sup>a</sup>, И. А. Курзина<sup>a</sup><sup>a</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, пр-т Ленина, 36, Томск, 634050 Россия<sup>b</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, пр-т Ленина, 3, Томск, 634028 Россия

\*e-mail: lakeevs@mail.ru

Поступила в редакцию 18.07.2022 г.

После доработки 25.08.2022 г.

Принята к публикации 31.08.2022 г.

Методами спектрофотометрии и рН-метрии в диапазоне рН 1.3–3.3 ( $I = 0.1$  (NaCl),  $t = 20^\circ\text{C}$ ) изучено комплексообразование в системах, содержащих хлорид железа(III) и барбитуровую ( $\text{H}_2\text{BA}$ ) или 2-тиобарбитуровую ( $\text{H}_2\text{TBA}$ ) кислоту. Установлено наличие комплексных частиц состава 1 : 1 как с моно-, так и с депротонированной формой лиганда, определены их константы устойчивости (в лог. ед.):  $^1[\text{FeHBA}]^{2+}$  ( $3.49 \pm 0.15$ ),  $[\text{FeHTBA}]^{2+}$  ( $2.69 \pm 0.07$ ),  $[\text{FeBA}]^+$  ( $12.22 \pm 0.13$ ) и  $[\text{FeTBA}]^+$  ( $11.05 \pm 0.08$ ). Показано, что более высокая термодинамическая устойчивость барбитуратных комплексов по сравнению с 2-тиобарбитуратными обусловлена большей основностью барбитурат-аниона. На основании полученных величин констант устойчивости предложено использовать ортофосфат-, фторид- и этилендиаминтетраацетат-ионы для устранения мешающего влияния железа(III) при определении малонового диальдегида тиобарбитуратным методом. В практическом применении наиболее удобна ортофосфорная кислота, позволяющая как замаскировать железо(III), так и создать сильноокислую среду, необходимую для образования окрашенного аддукта “малоновый диальдегид– $\text{H}_2\text{TBA}$ ”.

**Ключевые слова:** барбитуровая кислота, тиобарбитуровая кислота, ионы железа(III), комплексообразование, константы устойчивости

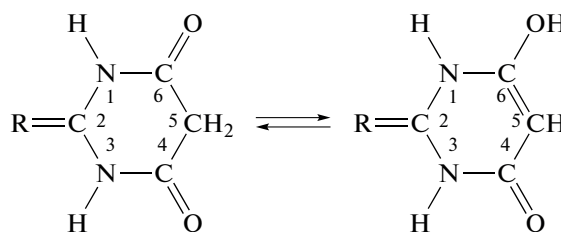
**DOI:** 10.31857/S0044457X22601171, **EDN:** GVMHIC

## ВВЕДЕНИЕ

Железо – жизненно необходимый микроэлемент, регулирующий процессы дыхания, роста клеток, обмена веществ, синтеза и репарации ДНК [1–3]. В частности, железо(III) в виде гема входит в состав цитохрома P450, изоферменты которого участвуют как в первой фазе метаболизма большого числа экзо- и эндогенных соединений, так и в биосинтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов [4]. Очевидно, что железо(III) выступает в роли активного центра связывания различных биополимеров, содержащих в своей структуре донорные атомы азота, кислорода и серы. Типичными представителями последних являются барбитуровые кислоты, принадлежащие к классу лигандов экзогенного происхождения.

Барбитуровая ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{H}_2\text{BA}$ ) и 2-тиобарбитуровая ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{TBA}$ ) кислоты – родо-

начальники обширной группы лекарственных препаратов, обладающих анестезирующим, антисклеротическим, противосудорожным и седативным действием [5, 6]. Отдельные представители класса демонстрируют антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную, противовирусную и противораковую активность [5–10]. В аналитической практике  $\text{H}_2\text{BA}$  и  $\text{H}_2\text{TBA}$  широко применяются при колориметрическом определении цианидов (реакция Кенига) [11] и малонового диальдегида (МДА) [12] соответственно. В водных растворах кислоты ( $\text{R} = \text{O}$  для  $\text{H}_2\text{BA}$  и  $\text{R} = \text{S}$  для  $\text{H}_2\text{TBA}$ ) существуют преимущественно в кетонной (слева) и енольной (справа) формах [7]:



<sup>1</sup> Для равновесия образования кислого комплекса:  $\text{Fe}^{3+} + \text{HL}^- \xrightarrow{\beta_{11}} [\text{FeHL}]^{2+}$ .

**Таблица 1.** Результаты определения констант устойчивости комплексных частиц железа(II, III) с анионами барбитуровой и 2-тиобарбитуровой кислот в водном растворе методами спектрофотометрии и рН-метрии

Равновесие	lg K	Метод определения	Условия	Литература
$\text{Fe}^{3+} + \text{HBA}^- \rightleftharpoons [\text{FeHBA}]^{2+*}$	$3.89 \pm 0.11$ $3.56 \pm 0.15$	рН-метрия Б–Х**	$t = 25^\circ\text{C}$ , $I = 0.1$ (фон – NaCl), рН 1.5–2.0	[13]
	$3.29 \pm 0.08$ $3.71 \pm 0.19$ $3.65 \pm 0.11$ $3.30 \pm 0.20$	Изомолярная серия Б–Х D–рН рН-метрия	$t = 20^\circ\text{C}$ , $I = 0.1$ (фон – NaCl), рН 1.3–3.0	Наст. работа
	$12.13 \pm 0.23$ $12.30 \pm 0.03$	Б–Х рН-метрия	$t = 20^\circ\text{C}$ , $I = 0.1$ (фон – NaCl), рН 2.6–3.3	
	$2.45 \pm 0.07$ $2.92 \pm 0.07$	D–рН рН-метрия	$t = 20^\circ\text{C}$ , $I = 0.1$ (фон – NaCl), рН 1.6–3.1	
$\text{Fe}^{3+} + \text{HNTBA}^- \rightleftharpoons [\text{FeHNTBA}]^{2+*}$	$10.83 \pm 0.12$ $11.27 \pm 0.03$	Изомолярная серия рН-метрия	$t = 20^\circ\text{C}$ , $I = 0.1$ (фон – NaCl), рН 2.5–3.1	
$\text{Fe}^{3+} + \text{TBA}^{2-} \rightleftharpoons [\text{FeTBA}]^+$	$6.56 \pm 0.10$ $4.72 \pm 0.10$	рН-метрия	$t = 18^\circ\text{C}$ , $I = 0.1$ (фон – $\text{NaClO}_4$ )	[19]
$\text{Fe}^{2+} + \text{TBA}^{2-} \rightleftharpoons [\text{FeTBA}]^0$ $[\text{FeTBA}]^0 + \text{TBA}^{2-} \rightleftharpoons [\text{Fe}(\text{TBA})_2]^{2-}$				

\* Равновесие образования кислого комплекса [27, 28]. \*\* Метод Бенеси–Хильдебранда.

Наличие электронодонорных атомов азота, кислорода и серы в составе имидной  $>\text{N}-\text{H}$ , карбонильной  $>\text{C}=\text{O}$  и тионной  $>\text{C}=\text{S}$  групп определяет способность  $\text{H}_2\text{BA}$  и  $\text{H}_2\text{TBA}$  выступать в роли моно- или бидентатных лигандов. Кислотные свойства обусловлены атомами водорода гидроксильной  $-\text{OH}$  (с учетом возможной енолизации группы  $>\text{C}=\text{O}$ ) и имидной групп (обе формы, положения 1 и 6).

В литературе имеются сведения о составе и свойствах соединений железа(III) с  $\text{H}_2\text{BA}$  [13, 14] и  $\text{H}_2\text{TBA}$  [7, 15]. За счет образования интенсивно окрашенных комплексов растворимые соли железа(III) находят применение как при количественной оценке содержания указанных барбитуровых кислот (рН 2–4) [13, 16], так и при определении подлинности их производных в фармацевтической химии [17]. Морелли [18] предложил использовать  $\text{H}_2\text{TBA}$  в качестве аналитического реагента на ионы  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  при их совместном определении без предварительного разделения. Методом молярных отношений при различных значениях рН установлен стехиометрический состав 1 : 2 доминирующих в системе  $\text{FeCl}_3-\text{H}_2\text{TBA}$  комплексов ( $\lambda_{\text{макс}} = 375$  нм). Тем не менее в настоящее время процессы комплексообразования между рассматриваемыми компонентами в водном растворе практически не изучены, особенно это касается количественной характеристики равновесий (табл. 1).

В 1964 году Уиллс [20] заметил, что спектрофотометрическое определение МДА тиобарбитурат-

ным методом в присутствии железа(III) приводит к ошибочным результатам в связи со значительным увеличением поглощения ( $\lambda = 535$  нм). Он предположил, что причина заключается в образовании 2-тиобарбитуратных комплексов железа(III). Позже Чжоу с коллегой [21] показали, что описанное ранее интерферирующее влияние ионов  $\text{Fe}^{3+}$  действительно обусловлено формированием комплексных частиц между железом(III) и  $\text{H}_2\text{TBA}$ , обладающих выраженным поглощением при 532 нм или флуоресценцией при 553 нм (характерные максимумы для аддукта МДА– $\text{H}_2\text{TBA}$ ). Авторы приводят вероятный стехиометрический состав комплекса как 1 : 3 (наблюдалось выпадение осадка). Таким образом, присутствие железа, учитывая его биогенный характер, может приводить к ложноположительным результатам биохимических испытаний при количественной оценке МДА, являющегося маркером окислительного стресса, тиобарбитуратным методом. Согласно описанным спектрофотометрическим методикам [12, 22–24], определение МДА в виде аддукта с  $\text{H}_2\text{TBA}$  проводят в сильноокислой среде, используя ортофосфорную и ледяную уксусную кислоты, а также ее хлорзамещенные производные.

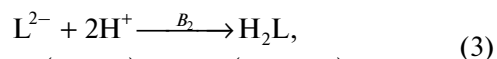
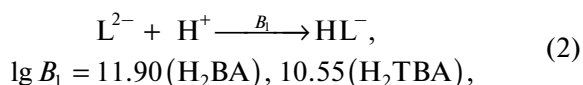
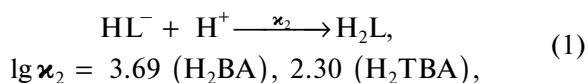
Цель настоящей работы – изучение комплексообразования в системе железо(III)–барбитуровая (2-тиобарбитуровая) кислота, включающее определение состава и термодинамической устойчивости комплексных частиц в водном растворе в кислой среде.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реактивы и оборудование.** В качестве исходных реактивов использовали барбитуровую (Реахим, Россия) и 2-тиобарбитуровую (Диаэм, Россия) кислоты марки “ч. д. а.”, гексагидрат хлорида железа(III) “х. ч.” (Реахим, Россия), гидроксид натрия “ч. д. а.” (Химреактив, Россия), хлорид натрия “х. ч.” (база № 1 Химреактивов, Россия), дигидроортофосфат калия “х. ч.” (база № 1 Химреактивов, Россия), дигидрат фторида калия “ч. д. а.” (Реахим, Россия), ортофосфорную “х. ч.” (Химпром, Россия) и соляную “ос. ч.” (Сигма Тек, Россия) кислоты, дигидрат сульфосалициловой кислоты “х. ч.” (база № 1 Химреактивов, Россия), трилон Б (стандарт-титр, Реахим, Россия). В рабочих растворах поддерживали постоянную ионную силу  $I = 0.1$  (NaCl) и температуру  $t = 20^\circ\text{C}$ . Концентрацию лигандов  $\text{H}_2\text{L}$  предварительно уточняли рН-метрическим титрованием раствором щелочи, железа(III) – прямым комплексонометрическим титрованием раствором трилона Б с применением сульфосалициловой кислоты в качестве индикатора по известной методике [25]. Для предотвращения процесса гидролиза раствор хлорида железа(III) предварительно подкисляли соляной кислотой. При проведении экспериментов использовали сверхчистую воду (тип I), полученную с применением специализированной системы очистки воды Millipore Direct-Q 5 UV (Merck, США).

Спектрофотометрические измерения в УФ- и видимой областях спектра осуществляли на спектрофотометре Cary-50 (Varian, США) в кварцевых кюветах ( $l = 10$  мм, раствор сравнения – вода). Измерение рН проводили с использованием рН-метра-673 (Аналитприбор, Грузия) в концентрационной шкале, для чего стеклянный электрод предварительно калибровали по растворам (H, Na)Cl с различной концентрацией HCl ( $I = 0.1$ ). рН-метрическое титрование при определении констант протонирования анионов лиганда и констант устойчивости комплексных частиц осуществляли раствором предварительно стандартизированной бескарбонатной щелочи ( $I = 0.1$ ) при непрерывном перемешивании и пропускании через титруемый раствор очищенного азота.

**Выбор констант протонирования лигандов.** В расчетах использовали величины констант протонирования одно- ( $\text{HL}^-$ ) и двухзарядного ( $\text{L}^{2-}$ ) анионов исследуемых лигандов, характеризующие следующие равновесия:



$$\lg B_2 = 15.59 (\text{H}_2\text{BA}), 12.85 (\text{H}_2\text{TBA}),$$

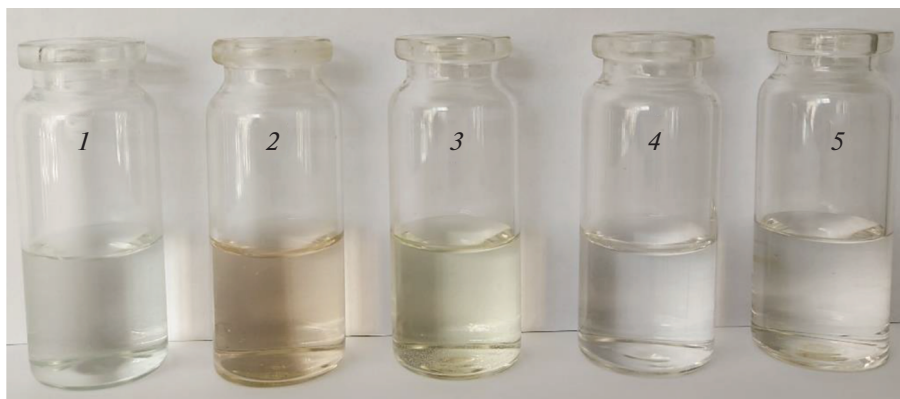
где  $\kappa_2$  – ступенчатая константа протонирования, а  $B_1$  и  $B_2$  – общие константы протонирования иона  $\text{L}^{2-}$ .

Ступенчатые константы протонирования  $\kappa_2$  (в лог. ед.) лигандов определены предварительно методом рН-метрии ( $I = 0.1$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ):  $3.69 \pm 0.02$  ( $\text{H}_2\text{BA}$ ),  $2.30 \pm 0.01$  ( $\text{H}_2\text{TBA}$ ). Общие константы протонирования по первой ступени  $B_1$  (в лог. ед.) взяты из работ [19, 26]:  $11.90 \pm 0.04$  для  $\text{H}_2\text{BA}$  ( $I = 0.1$  ( $\text{KNO}_3$ ),  $t = 25^\circ\text{C}$ ) и  $10.55 \pm 0.10$  для  $\text{H}_2\text{TBA}$  ( $I = 0.1$  ( $\text{NaClO}_4$ ),  $t = 18^\circ\text{C}$ ). Общие константы протонирования по второй ступени  $B_2$  получены из соотношения:  $\lg B_2 = \lg B_1 + \lg \kappa_2$ . Разность температур не учитывалась, поскольку была незначительной (согласно [19], повышение температуры на  $13^\circ\text{C}$  приводило к изменению величины  $\lg B_1$  лишь на 0.11 ед.).

**Определение состава и устойчивости комплексных частиц.** Состав и устойчивость комплексных частиц, образующихся в исследуемых системах при заданных условиях, определяли по данным спектрофотометрических (методы изомольярных серий, Бенеш-Хильдебранда,  $D$ -рН [27, 28]) и рН-метрических измерений в диапазоне рН 1.3–3.3. Эффективную длину волны, при которой наблюдается поглощение максимально для комплекса и минимально для свободных металла и лиганда ( $D_L = 0$ ), приняли равной 440 или 540 нм для системы  $\text{FeCl}_3$ - $\text{H}_2\text{BA}$  и 490 или 540 нм для  $\text{FeCl}_3$ - $\text{H}_2\text{TBA}$ . Перед измерениями поглощения смеси выдерживали в течение 1 мин до установления практически постоянного значения  $D$ .

**Обработка результатов измерений и расчетов.** Расчет констант протонирования (“Кислота 1”) и констант устойчивости комплексных частиц по данным спектрофотометрии (“ $D$ -рН”) и рН-метрии (“Бьеррум 1”), построение диаграмм выхода равновесных частиц исследуемых лигандов (“Выход кислоты”) в зависимости от рН водного раствора, а также статистическую обработку полученных результатов (“Дельта”) проводили с применением программ, указанных в скобках [28]. При расчетах общих констант устойчивости комплексных частиц учитывали возможные процессы протонирования аниона лиганда (равновесия (1)–(3)) и гидролиза катиона металла по первой ступени ( $\lg K_{h1} = -2.84$  [28]). В случае серии  $D$ -рН также принимали во внимание комплексообразование ионов  $\text{Fe}^{3+}$  с анионами фонового электролита ( $\text{Cl}^-$ ). Для каждой исследуемой системы проводили не менее двух параллельных экспериментов.

**Маскирование железа(III) в присутствии 2-тиобарбитурат-аниона.** При оценке возможности маскирования железа(III) в присутствии 2-тио-



**Рис. 1.** Визуальное представление растворов, используемых при оценке возможности маскирования железа(III) на фоне  $\text{H}_2\text{TBA}$  ( $C_L = C_{\text{Fe}} = C_{\text{смеси}} = 1.68 \times 10^{-3}$  М,  $V_{\text{общ}} = 6$  мл,  $I \sim 0.1$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ): 1 –  $\text{FeCl}_3$  (рН 1.35), 2 –  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA}$  (рН 1.36), 3 –  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA} + \text{Na}_2\text{H}_2\text{Edta}$  ( $C_{\text{добавки}} = 1.68 \times 10^{-3}$  М, рН 1.53), 4 –  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA} + \text{KF(тв.)}$  (рН 1.89), 5 –  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA} + \text{KH}_2\text{PO}_4(\text{тв.})$  (рН 1.77).

барбитурат-аниона использовали ряд известных маскирующих агентов: ортофосфат-, фторид- и этилендиаминтетраацетат-анионы. В качестве образцов сравнения выступали водные растворы  $1.68 \times 10^{-3}$  М  $\text{FeCl}_3$  (раствор 1, рН 1.35) и  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA}$  (1 : 1, раствор 2,  $C_{\text{Fe}} = C_L = 1.68 \times 10^{-3}$  М, рН 1.36). Далее к полученной смеси добавляли стехиометрическое количество водного раствора трилона Б (раствор 3, рН 1.53), а также на кончике шпателя вносили твердые  $\text{KF}$  (раствор 4, рН 1.89) и  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (раствор 5, рН 1.77). Затем растворы перемешивали, оставляли на 10 мин и фиксировали их окраску (рис. 1). Во всех случаях поддерживали постоянную ионную силу  $I = 0.1$  добавлением смеси ( $\text{H}$ ,  $\text{Na}$ ) $\text{Cl}$  и температуру  $t = 20^\circ\text{C}$ . Вместо  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  в раствор 5 также вносили 10 мкл концентрированной  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $V_{\text{общ}} = 6$  мл). Все исследуемые растворы были стабильны как минимум в течение суток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

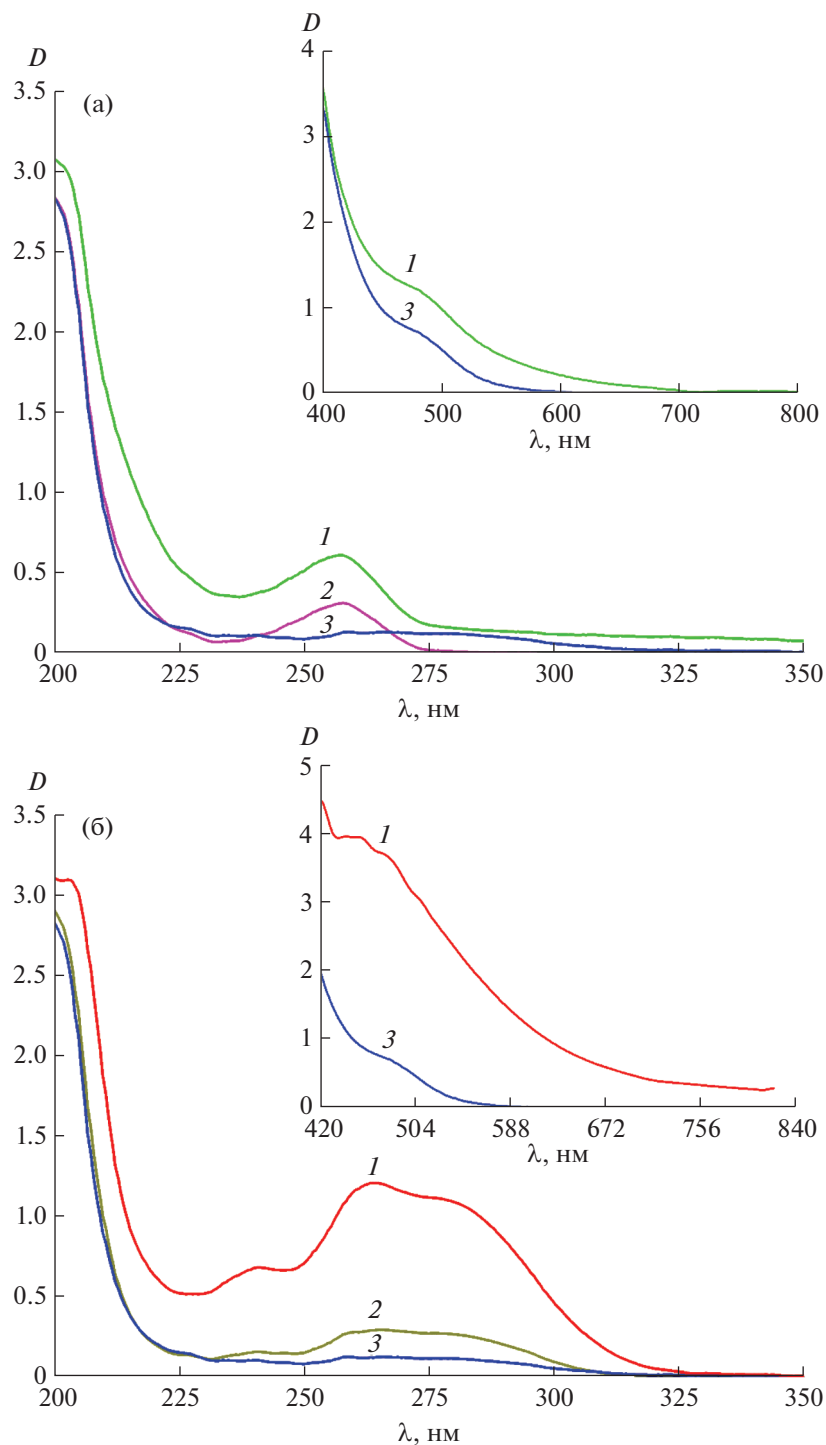
**Состав и устойчивость комплексных частиц.** При сливании водных растворов  $\text{FeCl}_3$  и  $\text{H}_2\text{L}$  наблюдалось окрашивание смеси в красно-коричневый цвет, сопровождаемое значительным повышением оптической плотности как в УФ-, так и в видимой ( $D_L = 0$ ) областях спектра (рис. 2а и 2б). Электронные спектры поглощения растворов  $\text{H}_2\text{L}$  в УФ-диапазоне (рис. 2а и 2б) содержат выраженные максимумы (табл. 2), обусловленные внутрилигандными переходами  $\pi \rightarrow \pi^*$  и  $n \rightarrow \pi^*$  в гетероциклических фрагментах рассматриваемых кислот и их функциональных групп [14], а также претерпевающие гипсохромный сдвиг в спектрах поглощения комплексов. Полоса поглощения систем  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{BA}$  и  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA}$  в видимом диапазоне (рис. 2а и 2б) образует выраженное

плечо, исходящее из УФ-области, и может принадлежать комплексу с переносом заряда. Согласно работе [13], в спектрах системы  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{BA}$  также присутствовала полоса переноса заряда в области 430–480 нм. Приведенные факты однозначно указывают на протекание процессов комплексообразования в исследуемых системах. Это также косвенно подтверждается тем, что кривые титрования систем  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{L}$  расположены значительно ниже кривых титрования самих кислот, поскольку ион  $\text{Fe}^{3+}$  способствует вытеснению протона лиганда [13].

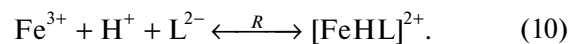
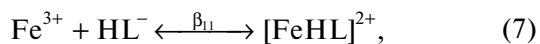
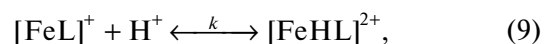
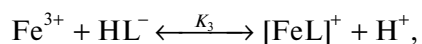
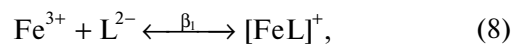
Определению состава и термодинамической устойчивости комплексных частиц железа(III) с анионами  $\text{H}_2\text{BA}$  и  $\text{H}_2\text{TBA}$  предшествовало изучение кислотно-основных свойств лигандов методом рН-метрии. Полученные значения логарифмов ступенчатых констант протонирования анионов  $\text{BA}^{2-}$  ( $3.69 \pm 0.02$ ) и  $\text{TBA}^{2-}$  ( $2.30 \pm 0.01$ ) при  $I = 0.1$  ( $\text{NaCl}$ ) и  $t = 20^\circ\text{C}$  удовлетворительно совпадают с имеющимися к настоящему времени литературными данными [7, 13, 19, 26].

Изучение систем  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{L}$  методами изомольярных серий (рис. 3) и  $D\text{--pH}$  (соотношение  $M : L \sim 1 : 1$ ) показало доминирование в них в условиях эксперимента (рН 1.3–2.4,  $I = 0.1$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ) комплексных частиц состава 1 : 1, содержащих протонированную форму лиганда. В то же время по результатам рН-метрии (рН 2.6–3.1) установлено одновременное присутствие как кислых  $[\text{FeHL}]^{2+}$ , так и средних  $[\text{FeL}]^+$  комплексов. Таким образом, учитываемый выход равновесных частиц  $\text{H}_2\text{L}$  в зависимости от рН раствора, образование барбитуратных и 2-тиобарбитуратных комплексов железа(III) в водном растворе можно представить следующими равновесиями:





**Рис. 2.** Электронные спектры поглощения ( $I \sim 0.1$ ,  $\text{pH} \sim 3.0$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ) водных растворов  $\text{FeCl}_3\text{-H}_2\text{L}$  (1),  $\text{H}_2\text{L}$  (2) и  $\text{FeCl}_3$  (3) в УФ- ( $C_L = C_{\text{Fe}} = C_{\text{смеси}} = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) и видимой области ( $C_L = C_{\text{Fe}} = C_{\text{смеси}} = 2.5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ), где  $\text{H}_2\text{L} = \text{H}_2\text{BA}$  (а) или  $\text{H}_2\text{TBA}$  (б).



**Таблица 2.** Результаты УФ-спектрофотометрического изучения систем  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{L}$ , а также свободных лигандов в водном растворе ( $C_{\text{Fe}} = C_{\text{L}} = 3.0 \times 10^{-5}$  М,  $I = 0.1$ ,  $\text{pH} \sim 3.0$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ,  $l = 10$  мм)

Система	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$\Delta\lambda$ , нм*	$D_{\text{макс}}$
$\text{H}_2\text{BA}$	260	—	0.313
$\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{BA}$	257	—3	0.617
$\text{H}_2\text{TBA}$	242	—	0.176
	267	—	0.300
	276	—	0.289
$\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA}$	242	0	0.703
	263	—4	1.222
	271	—5	1.164

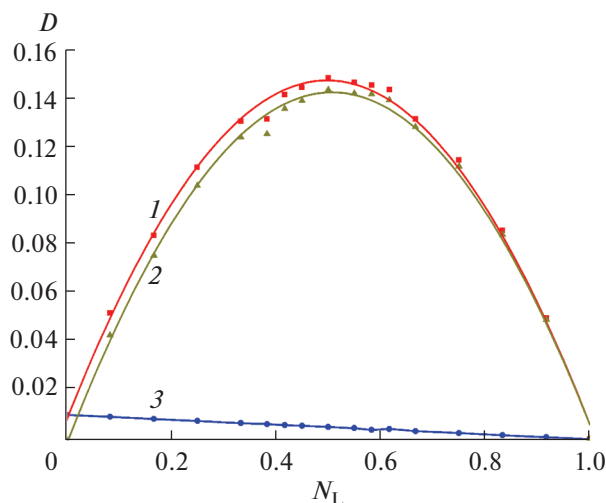
\*Для величин  $\Delta\lambda$  гипсохромное смещение обозначено знаком минус.

По результатам изомольярных серий при использовании областей с мольным соотношением компонентов, близким к 1 : 1, рассчитаны константы устойчивости комплексных частиц  $[\text{FeHBA}]^{2+}$  ( $\lg\beta_{11} = 3.29 \pm 0.08$ ,  $\text{pH} \sim 1.9$ ) и  $[\text{FeTBA}]^+$  ( $\lg\beta_1 = 10.83 \pm 0.12$ ,  $\text{pH} \sim 2.5$ ). Методом Бенеша—Хильдебранда как при  $C_{\text{Fe}} \gg C_{\text{L}}$ , так и при  $C_{\text{L}} \gg C_{\text{Fe}}$  в системе  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{BA}$  определены константы устойчивости кислого  $[\text{FeHBA}]^{2+}$  ( $\lg\beta_{11} = 3.71 \pm 0.19$ ,  $\text{pH} \sim 2.1$ ) и среднего  $[\text{FeBA}]^+$  ( $\lg\beta_1 = 12.13 \pm 0.23$ ,  $\text{pH} \sim 3.3$ ) комплексов. Кроме того, обработка экспериментальных данных, по-

лученных методом  $D\text{--pH}$  для системы  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{BA}$  ( $\text{pH} 1.3\text{--}2.4$ ), привела к следующим результатам:  $n \sim 1$  и  $\lg R = 15.55 \pm 0.20$ , где  $n$  — количество протонов в составе комплекса,  $R$  — константа равновесия (10). Из равновесий (2), (7) и (10) следует, что  $\lg\beta_{11} = \lg R - \lg B_1 = 15.55 - 11.90 = 3.65$  ( $s^2 = 3.02 \times 10^{-3}$ ). Для системы  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA}$  ( $\text{pH} 1.6\text{--}2.4$ ) имеем:  $n \sim 1$  и  $\lg R = 13.00 \pm 0.90$ , откуда  $\lg\beta_{11} = 13.00 - 10.55 = 2.45$  ( $s^2 = 4.23 \times 10^{-3}$ ).

Указанные методы предполагают преобладание в равновесной смеси лишь единственного комплекса. Однако целесообразность подобных допущений (учет лишь комплексных частиц одного сорта) подтверждается данными рН-метрии, позволяющей учесть одновременное присутствие нескольких комплексных частиц различного состава. Так, обработка рН-метрических данных титрования смеси  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{BA}$  ( $\text{pH} 2.6\text{--}3.0$ ; табл. 3) привела к следующим результатам:  $\lg\beta_1 = 12.30 \pm 0.03$ ,  $\lg\beta_{11} = \lg R_{\text{отт}} - \lg B_1 = 15.20 - 11.90 = 3.30$  ( $s^2 = 1.03 \times 10^{-2}$ ). Для системы  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA}$  ( $\text{pH} 2.6\text{--}3.1$ ) имеем:  $\lg\beta_1 = 11.27 \pm 0.03$ ,  $\lg\beta_{11} = \lg R_{\text{отт}} - \lg B_1 = 13.47 - 10.55 = 2.92$  ( $s^2 = 4.23 \times 10^{-3}$ ). Рассчитанные разными методами значения констант устойчивости комплексных частиц  $[\text{FeHL}]^{2+}$  и  $[\text{FeL}]^+$  удовлетворительно совпадают как между собой, так и с известными к настоящему времени литературными данными [13] (табл. 1), что указывает на правильность выбранной модели расчета и корректность заложенных в нее процессов.

При сопоставлении значений  $\beta_{11}$  и  $\beta_1$  (табл. 1) видно, что комплексные частицы  $[\text{FeHL}]^{2+}$  менее устойчивы, чем  $[\text{FeL}]^+$ . Это связано с меньшей дентатностью иона  $\text{HL}^-$  по сравнению с  $\text{L}^{2-}$ , поскольку в первом случае атом азота имидной группы блокирован протоном и не способен участвовать в координации комплексообразователем. Согласно теории ЖМКО Пирсона и классификации Арланда—Чатта—Дэвиса [29], катион  $\text{Fe}^{3+}$ , имеющий наполовину заполненный  $d$ -подуровень и обладающий близким к сферическому распределению зарядом, является типичной жесткой кислотой (катион класса "А") и образует наиболее устойчивые комплексы с жесткими основаниями — лигандами, содержащими донорные атомы кислорода и азота. Логично, что анион  $\text{HL}^-$  выступает в качестве монодентатного лиганда, координируясь ионом  $\text{Fe}^{3+}$  посредством депротонированного атома кислорода гидроксогруппы (см. ранее кето-енольное равновесие), протон которой вытесняется в первую очередь. Координация аниона  $\text{L}^{2-}$  осуществляется, вероятно, посредством донорных атомов кислорода и азота.



**Рис. 3.** Зависимость оптической плотности  $D$  от мольной доли лиганда  $N_{\text{L}}$  в серии изомольярных растворов системы  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{TBA}$ :  $D_i$  (1),  $\Delta D_i$  (2),  $D_{\text{Fe}, i}$  (3) ( $i$  — номер экспериментальной точки,  $\lambda_{\text{эф}} = 540$  нм,  $l = 10$  мм,  $C_{\text{L}}^0 = C_{\text{M}}^0 = 6.00 \times 10^{-3}$  М,  $\Delta D_{\text{макс}} = 0.144$ ,  $V_{\text{общ}} = 6$  мл,  $\text{pH} \sim 2.5$ ,  $I = 0.1$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ).

**Таблица 3.** Исходные данные и результаты расчета константы устойчивости комплекса  $[\text{FeVA}]^+$  при одновременном присутствии  $[\text{FeHVA}]^{2+}$  по данным рН-метрии ( $V_M^\circ = V_L^\circ = 5.00$  мл,  $C_L^\circ = 1.04 \times 10^{-2}$  М,  $C_M^\circ = 1.00 \times 10^{-2}$  М с  $C_{\text{HCl}} = 1.142 \times 10^{-3}$  М,  $C_{\text{NaOH}} = 1.68 \times 10^{-2}$  М,  $\lg K_{h1} = -2.84$ ,  $\lg B_1 = 11.90$ ,  $\lg B_2 = 15.59$ ,  $I = 0.1$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ )

$V_{\text{ш}}, \text{мл}$	рН	$\lg \beta_1$	$V_{\text{ш}}, \text{мл}$	рН	$\lg \beta_1$	$V_{\text{ш}}, \text{мл}$	рН	$\lg \beta_1$
0.20	2.60	12.25	1.10	2.71	12.38	2.00	2.90	12.25
0.40	2.60	12.38	1.20	2.73	12.37	2.10	2.91	12.27
0.50	2.61	12.40	1.40	2.78	12.31	2.20	2.92	12.29
0.60	2.63	12.38	1.50	2.80	12.30	2.40	2.95	12.30
0.80	2.66	12.39	1.60	2.83	12.25	2.50	2.96	12.33
0.90	2.68	12.37	1.80	2.87	12.23	2.60	2.97	12.35
1.00	2.69	12.40	1.90	2.89	12.23	2.80	2.98	12.42

$\lg \bar{\beta}_1 = 12.30 \pm 0.03$ ,  $\lg \beta_{11} = 3.30$  ( $s^2 = 1.03 \times 10^{-2}$ ).

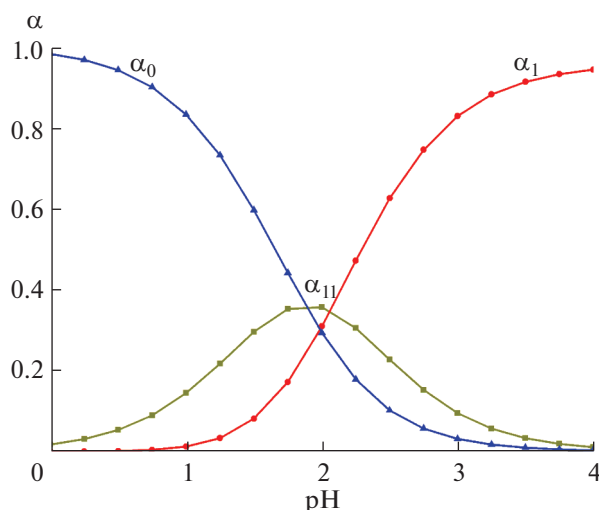
Найденные значения  $\beta_{11}$  для  $[\text{FeHTVA}]^{2+}$  и  $[\text{FeHVA}]^{2+}$ ,  $\beta_1$  для  $[\text{FeTVA}]^+$  и  $[\text{FeVA}]^+$  хорошо коррелируют между собой, а также с величиной  $\beta_1$  2-тиобарбитуратного комплекса железа(II)  $[\text{FeTVA}]^0$  [19] (табл. 1). Из простых электростатических представлений для катионов со сферическим распределением заряда (или близким к нему) следует, что комплекс тем устойчивее, чем больше заряд и меньше размер ионов, входящих в его состав. Удобным критерием оценки комплексобразующей способности ионов является величина их ионного потенциала  $\phi$  ( $\phi = z_u/r_u$ ) [30, 31]: более устойчив тот комплекс, у которого значение  $\phi$  больше (при одинаковом составе комплексов). Действительно, большая устойчивость 2-тиобарбитуратного комплекса железа(III)  $[\text{FeTVA}]^+$  по сравнению с таковым для железа(II)  $[\text{FeTVA}]^0$  (табл. 1) связана с изменением электростатических характеристик катионов при переходе от  $\text{Fe}^{2+}$  ( $d^6$ ,  $r_u = 0.92 \text{ \AA}$ ,  $z_u = +2$ ,  $\phi = 2.17$ ) к  $\text{Fe}^{3+}$  ( $d^5$ ,  $r_u = 0.79 \text{ \AA}$ ,  $z_u = +3$ ,  $\phi = 3.80$ ). Как следствие, в комплексе  $[\text{FeTVA}]^+$  реализуется более сильное электростатическое взаимодействие М–L, чем в частице  $[\text{FeTVA}]^0$ . Помимо этого чем выше основность лиганда, тем прочнее образующиеся комплексы: ион  $\text{Fe}^{3+}$ , как и протон, преимущественно связывается с более основным лигандом. Так, при сравнении устойчивости 2-тиобарбитуратных ( $\lg B_1 = 10.55$ ,  $\lg B_2 = 12.85$ ,  $\lg \chi_2 = 2.30$ ) и барбитуратных ( $\lg B_1 = 11.90$ ,  $\lg B_2 = 15.59$ ,  $\lg \chi_2 = 3.69$ ) комплексов (табл. 1) видно, что анионы НВА<sup>-</sup> и ВА<sup>2-</sup> обладают большей основностью, чем НТВА<sup>-</sup> и ТВА<sup>2-</sup>. В результате барбитуратные комплексы оказываются на порядок более устойчивыми, чем 2-тиобарбитуратные аналоги.

**Маскирование железа(III) в присутствии 2-тиобарбитурат-аниона.** Известно, что ионы биогенных металлов, присутствующие в биологических жидкостях животных и человека, могут оказывать

существенное интерферирующее влияние на результаты различных биохимических исследований. В частности, мешающее влияние ионов  $\text{Fe}^{3+}$  при изучении состояния перекисного окисления липидов тиобарбитуратным методом обусловлено их взаимодействием с  $\text{H}_2\text{TVA}$  и образованием интенсивно окрашенного продукта [20, 21].

В работе [20] установлено, что добавление различных хелатообразующих агентов (трилон Б, желатин, овальбумин, разбавленная лошадиная сыворотка) к смеси МДА и  $\text{H}_2\text{TVA}$  в присутствии железа(III) приводит к заметному уменьшению поглощения раствора. Наблюдаемое явление можно объяснить связыванием железа(III) в более прочный и менее окрашенный по сравнению с 2-тиобарбитуратным комплекс. Так, для  $[\text{FeEdta}]^-$  ( $\text{Edta}^{4-}$  – остаток этилендиаминтетрауксусной кислоты  $\text{H}_4\text{Edta}$ )  $\lg \beta_1 = 25.10$  ( $I = 0.1$  ( $\text{NaClO}_4$ ),  $t = 20^\circ\text{C}$ ) [32], что значительно больше соответствующего значения для  $[\text{FeTVA}]^+$  (табл. 1). Белки содержат большое количество N- и O-донорных функциональных групп и способны связывать ион  $\text{Fe}^{3+}$  в прочные хелатные комплексы. С другой стороны, добавление цитрата натрия ( $\text{Na}_3\text{Cit}$ ), глицина ( $\text{HGly}$ ), аланина ( $\text{HAla}$ ), фенилаланина ( $\text{HPhe}$ ) или глутаминовой кислоты ( $\text{H}_2\text{Glu}$ ) не оказывает влияния на поглощение смеси. По всей видимости, это обусловлено тем, что образующиеся комплексные частицы обладают меньшей или близкой устойчивостью по сравнению с  $[\text{FeTVA}]^+$ . Например, для  $[\text{FeGly}]^{2+}$   $\lg \beta_1 = 8.57$  ( $I = 0.5$  ( $\text{NaNO}_3$ ),  $t = 25^\circ\text{C}$ ) [33],  $[\text{FeAla}]^{2+}$   $\lg \beta_1 = 8.96$  ( $I = 0.5$  ( $\text{NaNO}_3$ ),  $t = 25^\circ\text{C}$ ) [34],  $[\text{FeGlu}]^+$   $\lg \beta_1 = 11.81$  ( $I = 0.5$  ( $\text{NaNO}_3$ ),  $t = 25^\circ\text{C}$ ) [35],  $[\text{FeCit}]^0$   $\lg \beta_1 = 11.21$  ( $I = 0.1$  ( $\text{KNO}_3$ ),  $t = 25^\circ\text{C}$ ) [36].

Из вышесказанного следует, что для устранения мешающего влияния железа(III) при определении МДА тиобарбитуратным методом в силь-



**Рис. 4.** Диаграмма выхода 2-тиобарбитуратных комплексных частиц железа(III) в зависимости от pH водного раствора ( $C_L = 0.01$  M,  $\lg B_1 = 10.55$ ,  $\lg B_2 = 12.85$ ,  $\lg K_{f1} = -2.84$ ,  $\lg \beta_{11} = 2.69$ ,  $\lg \beta_1 = 11.05$ ):  $[\text{Fe}^{3+}]$  ( $\alpha_0$ ),  $[\text{FeHTBA}^{2+}]$  ( $\alpha_{11}$ ),  $[\text{FeTBA}^+]$  ( $\alpha_1$ ).

нокислой среде логично использовать трилон Б. Образующийся комплекс  $[\text{FeEdta}]^-$  более устойчив, чем  $[\text{FeTBA}]^+$ , и значительно не поглощает в области 530–540 нм (интервал нахождения характерного максимума для аддукта МДА– $\text{H}_2\text{TBA}$ ) [37], что позволяет избежать возможных спектральных помех. Для маскирования ионов  $\text{Fe}^{3+}$  в аналитической практике часто применяют фторид- и ортофосфат-ионы. Поскольку устойчивость фторидных комплексов железа(III) ( $\lg \beta_3 = 12.53$ ;  $I = 0.1$  ( $\text{KNO}_3$ ),  $t = 25^\circ\text{C}$  [38]) больше, чем  $[\text{FeTBA}]^+$ , фторид-ионы также можно рекомендовать для маскировки ионов  $\text{Fe}^{3+}$ . Кислые ортофосфатные комплексы железа(III), например  $[\text{FeHPO}_4]^+$  ( $\lg \beta_{11} = 8.59$ ;  $I = 0.15$  ( $\text{NaCl}$ ),  $t = 25^\circ\text{C}$  [39]), обладают меньшей устойчивостью по отношению к  $[\text{FeTBA}]^+$ . В связи с этим ортофосфат-ионы могут быть использованы в качестве маскирующего агента в области доминирования комплекса  $[\text{FeHTBA}]^{2+}$  при  $\text{pH} < 2$  (рис. 4).

Высказанные выше на основании сопоставления констант устойчивости комплексов железа(III) предположения согласуются с экспериментальными данными. Как видно из рис. 1, раствор 4 с KF и раствор 5 с  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  оказались бесцветными по сравнению с окрашенным раствором сравнения 2. Добавление 10 мкл концентрированной  $\text{H}_3\text{PO}_4$  вместо  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  также приводит к обесцвечиванию раствора. Таким образом,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  может быть использована как для создания кислой среды ( $\text{pH} \sim 2\text{--}3$  [23]), необходимой для протекания реакции взаимодействия МДА и  $\text{H}_2\text{TBA}$ , так и для маскирования ионов  $\text{Fe}^{3+}$ . При добавлении раствора

трилона Б (раствор 3) наблюдается возникновение желтой окраски (диапазон длин волн 565–590 нм), которая, как ожидается, не должна оказывать влияния на поглощение аддукта МДА– $\text{H}_2\text{TBA}$  [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами спектрофотометрии и pH-метрии в системах  $\text{FeCl}_3\text{--H}_2\text{L--H}_2\text{O}$  ( $\text{pH}$  1.3–3.3,  $I = 0.1$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ), где  $\text{H}_2\text{L}$  – барбитуровая или 2-тиобарбитуровая кислота, показано формирование комплексных частиц, установлено соотношение металл : лиганд, а также формы нахождения лиганда в составе образующихся комплексов ( $[\text{FeHL}]^{2+}$  и  $[\text{FeL}]^+$ ), определены их константы устойчивости. Показано, что при изучении состояния перекисного окисления липидов железа(III) как мешающий эндогенный компонент может быть замаскировано действием трилона Б, KF или  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , а также добавлением  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gao J., Zhou Q., Wu D. et al. // Clin. Chim. Acta. 2021. V. 513. P. 6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.12.005>
2. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W. et al. // Cell. 2017. V. 168. № 3. P. 344. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>
3. Balla J., Jeney V., Varga Z. et al. // Acta Physiol. Hung. 2007. V. 94. № 1–2. P. 95. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.9>
4. Пальцев М.А., Кукес В.Г., Фисенко В.П. Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств. М.: АстраФармСервис, 2004. 224 с.
5. Mahmudov K.T., Kopylovich M.N., Maharramov A.M. et al. // Coord. Chem. Rev. 2014. V. 265. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.002>
6. Shafiq N., Arshad U., Zarren G. et al. // Curr. Org. Chem. 2020. V. 24. № 2. P. 129. <https://doi.org/10.2174/1385272824666200110094457>
7. Головнев Н.Н., Молокеев М.С. 2-Тиобарбитуровая кислота и ее комплексы с металлами: синтез, структура и свойства. Красноярск: Сиб. федер. ун-т. 2014. 245 с.
8. Lee J.-H., Lee S., Park M.Y. et al. // Virol. J. 2011. V. 8. Article 18. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-18>
9. Balas V.I., Verginadis I.I., Geromichalos G.D. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2011. V. 46. № 7. P. 2835. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.04.005>
10. Lee S.Y., Slagle-Webb B., Sharma A.K. et al. // Anticancer Res. 2020. V. 40. № 11. P. 6039. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14625>



11. *Suzuki O., Watanabe K.* Drugs and poisons in humans. Heidelberg: Springer-Verlag. 2005. 672 p. <https://doi.org/10.1007/3-540-27579-7>
12. *Zeb A., Ullah F.* // J. Anal. Methods Chem. 2016. V. 2016. Art. 1. <https://doi.org/10.1155/2016/9412767>
13. *Korotchenko N.M., Skorik N.A.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2000. V. 45. № 12. P. 2099. [*Коротченко Н.М., Скорик Н.А.* // Журн. неорганической химии. 2000. Т. 45. № 12. С. 2099.]
14. *Refat M.S., El-Korashy S.A., Ahmed A.S.* // Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2008. V. 71. № 3. P. 1084. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2008.03.001>
15. *Zaki Z.M., Mohamed G.G.* // Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2000. V. 56A. № 7. P. 1245. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(99\)00225-5](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(99)00225-5)
16. *Lakeev A.P., Korotchenko N.M.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. V. 65. № 8. P. 1232. [*Лакеев А.П., Коротченко Н.М.* // Журн. неорганической химии. 2020. Т. 65. № 8. С. 1105.] <https://doi.org/10.1134/S0036023620080082>
17. *Глуценко Н.Н., Плетенева Т.В., Попков В.А.* Фармацевтическая химия. М.: Академия, 2004. 384 с.
18. *Morelli B.* // Analyst. 1983. V. 108. P. 870. <https://doi.org/10.1039/AN9830800870>
19. *Singh B.R., Jain R.K., Jain M.K. et al.* // Thermochem. Acta. 1984. V. 78. № 1–3. P. 175. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(84\)87144-0](https://doi.org/10.1016/0040-6031(84)87144-0)
20. *Wills E.D.* // Biochim. Biophys. Acta. 1964. V. 84. № 4. P. 475. [https://doi.org/10.1016/0926-6542\(64\)90016-2](https://doi.org/10.1016/0926-6542(64)90016-2)
21. *Zhou L., Sorenson J.R.J.* // J. Inorg. Biochem. 1998. V. 72. № 3–4. P. 217. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(98\)10083-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(98)10083-1)
22. *Senthilkumar M., Amaresan N., Sankaranarayanan A.* Plant-microbe interactions: Laboratory techniques. N.Y.: Springer Science + Business Media, 2021. 296 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1080-0>
23. *Weitner T., Inić S., Jablan J. et al.* // Croat. Chem. Acta. 2016. V. 89. № 1. P. 133. <https://doi.org/10.5562/cca2902>
24. *Muñoz A.H.S., Puga M.P., Wrobel K. et al.* // Microchim. Acta. 2004. V. 148. № 3–4. P. 285. <https://doi.org/10.1007/s00604-004-0276-5>
25. *Шварценбах Г., Флашка Г.* Комплексонометрическое титрование. М.: Химия, 1970. 360 с.
26. *Türkel N., Aksoy M.S.* // Int. J. Anal. Chem. 2014. V. 2014. P. 1. <https://doi.org/10.1155/2014/243175>
27. *Костромина Н.А., Кумок В.Н., Скорик Н.А.* Химия координационных соединений. М.: Высшая школа, 1990. 432 с.
28. *Скорик Н.А., Чернов Е.Б.* Расчеты с использованием персональных компьютеров в курсе химии комплексных соединений. Томск: ТГУ, 2009. 92 с. <https://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000398727> (23.08.2022)
29. *Киселев Ю.М., Добрынина Н.А.* Химия координационных соединений. М.: Академия, 2007. 352 с.
30. *Костромина Н.А., Кумок В.Н., Скорик Н.А.* Химия координационных соединений. М.: Высшая школа, 1990. 432 с.
31. *Кумок В.Н.* Закономерности в устойчивости координационных соединений в растворах. Томск: ТГУ, 1977. 230 с.
32. *Sillén L.G., Martell A.E.* Stability constants of metal-ion complexes. Pt. 3 (2). L.: Chemical Society, 1964. 865 p.
33. *Djurdjević P.* // Transit. Met. Chem. 1990. V. 15. P. 345. <https://doi.org/10.1007/BF01177459>
34. *Djurdjević P., Jelić R.* // Transit. Met. Chem. 1993. V. 18. P. 457. <https://doi.org/10.1007/BF00136603>
35. *Djurdjević P., Jelić R.* // Transit. Met. Chem. 1997. V. 22. P. 284. <https://doi.org/10.1023/A:1018476810838>
36. *Field T.B., McCourt J.L., McBryde A.E.* // Can. J. Chem. 1974. V. 52. № 17. P. 3119. <https://doi.org/10.1139/v74-458>
37. *Yavuz T., Pelit L.* // Turk. J. Chem. 2020. V. 44. № 2. P. 435. <https://doi.org/10.3906/kim-1909-10>
38. *Yuchi A., Hotta H., Wada H. et al.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987. V. 60. № 4. P. 1379. <https://doi.org/10.1246/bcsj.60.1379>
39. *Al-Sogair F., Marafie H.M., Shuaib N.M. et al.* // J. Coord. Chem. 2002. V. 55. № 9. P. 1097. <https://doi.org/10.1080/0095897021000010053>