

УДК 541.49 : 546.650

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАНТАНОИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЦЕФТРИАКСОНА МЕТОДАМИ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ

В.Г. Алексеев¹, Ю.Я. Якубович¹, Е.П. Алексеева², Л.Е. Карпухин³

Тверской государственной университет

¹ Кафедра неорганической и аналитической химии

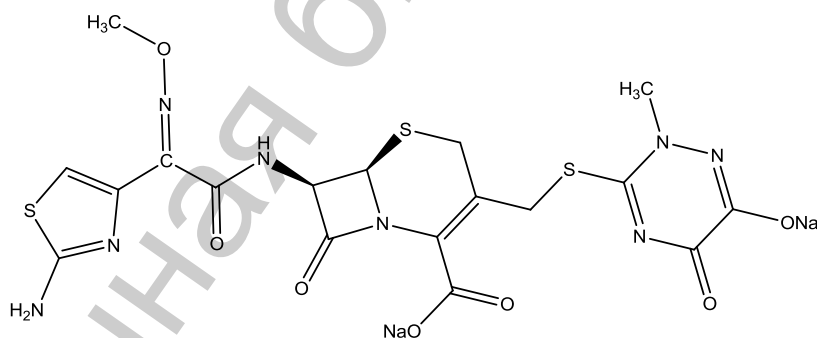
² Кафедра физической химии

³ Всероссийский НИИ синтетических волокон с экспериментальным заводом
(г. Тверь)

Путем взаимодействия водных растворов динатриевой соли цефтриаксона (Na_2Ctx) и нитратов лантаноидов получены и выделены в твердом виде лантаноидные комплексы цефтриаксона состава LnCtxNO_3 . Комплексы малорастворимы в воде и ДМСО. Полученные соединения исследованы методами ИК-спектроскопии и ДСК. Проведено моделирование структуры комплекса LuCtxNO_3 полуэмпирическим квантовохимическим методом PM6. Комплексы LnCtxNO_3 имеют хелатную структуру. Анион Ctx^{2-} координирован через атомы кислорода гидрокситриазиноновой, карбоксилатной и бета-лактамной групп. Ион NO_3^- проявляет себя в комплексах как бидентатный лиганд.

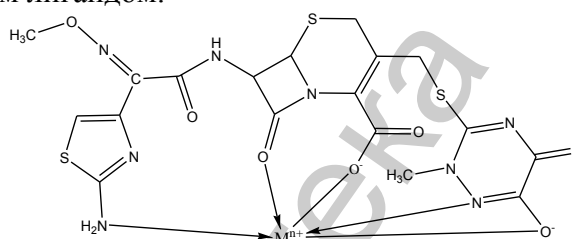
Ключевые слова: лантаноиды, координационные соединения лантаноидов, цефтриаксон, комплексы цефтриаксона.

Цефтриаксон – один из наиболее эффективных и широко применяемых в современной медицине антибиотиков группы цефалоспоринов [1]. В водном растворе цефтриаксон ведет себя как двухосновная органическая кислота (H_2Ctx). В медицине используется в виде динатриевой соли Na_2Ctx .

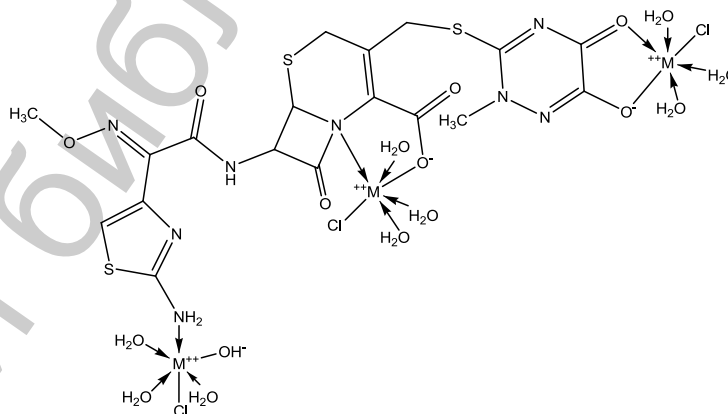


Присутствие в молекуле цефтриаксона нескольких электронодонорных функциональных групп обеспечивает возможность его взаимодействия с катионами металлов с образованием комплексных

соединений. Однако на сегодняшний день металлокомплексы цефтриаксона изучены явно недостаточно. Литературные данные по этому вопросу немногочисленны. Твердые металлокомплексы цефтриаксона с Mn(II), Co(II), Cu(II) и Cd(II) состава MСtx и комплекс Fe(III) состава FeClСtx были получены в виде осадков в результате взаимодействия растворов хлоридов металлов и Na₂Сtx в метаноле в мольном соотношении M:Сtx = 1:2 [2]. Комплексы нерастворимы в воде, метаноле, диэтиловом эфире, ДМСО, ДМФА, пиридине, ацетоне. Состав комплексов определен методом элементного анализа. На основании результатов исследований методами УФ-, ИК- и ЭПР-спектроскопии предполагается структура с пентадентатно координированным лигандом.

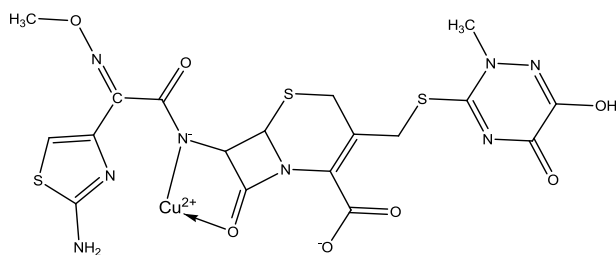


Сообщается о выделении из водных растворов в твердом состоянии комплексов цефтриаксона с ионами железа, кобальта, никеля и меди состава M₃Сtx [3]. Комплексы исследованы методами ИК-, УФ/вид-, ЭПР-спектроскопии, ДСК и термогравиметрии. По результатам исследований предполагается следующая структура полиядерных комплексов:



Комплексообразование Сtx²⁻ с ионами Cu²⁺ и VO²⁺ в растворе исследовано в [4]. Обнаружено, что образуются комплексы CuСtx и (VO)Сtx. Для обоих комплексов lgβ = 2,5 при 30 °С. Предполагается, что комплексы образуются за счет координации бета-лактамой (атом О) и депротонированной амидной (атом N) групп. Однако вывод о диссоциации амидного протона в слабокислой среде довольно спорен, т. к. в дипептидах подобный процесс происходит лишь при pH > 8 [5]. К

тому же схемы координации цефтриаксона с Cu(II), представленные в [2 – 4] совершенно не согласуются.



В [6] спектрофотометрическим методом исследовано комплексообразование цефтриаксона с Pd(II). Обнаружено образование комплексов Pd₂Ctx²⁺, определена их устойчивость (lgβ = 6,06 при 25 °С) и спектральные характеристики (λ_{max} = 344 нм, ε = 33900 л·моль⁻¹·см⁻¹). В присутствии лаурилсульфата натрия в ацетатном буферном растворе (рН 4,8) комплексы растворяются в воде. Предполагается, что Pd(II) координирует анионы антибиотиков через атом серы цефем-группы и тиазольный цикл.

Взаимодействие цефтриаксона с ионами Eu³⁺ исследовано в [7]. Обнаружено, что при рН 2 – 9,5 образуется комплекс состава MCtx₃, характеризующийся интенсивной люминесценцией при 612 нм. Эффект может быть использован для количественного определения цефтриаксона в биологических жидкостях. Предполагается, что цефтриаксон координируется через депротонированную гидроксогруппу триазинового цикла. Однако вывод авторов о возможности координации сразу тех анионов Ctx²⁻ вызывает сомнения ввиду больших размеров, сложной структуры анионов и наличия нескольких донорных атомов.

Целью данной работы было получение в твердом состоянии комплексов цефтриаксона с катионами лантаноидов, определение состава комплексов и исследование их методами ИК-спектроскопии и термического анализа, выявление закономерностей влияния «лантаноидного сжатия».

Экспериментальная часть. Для проведения экспериментов использовали динатриевую соль цефтриаксона (ОАО «Биосинтез», г.°Пенза). Растворы Ln(NO₃)₃ 0,3 моль/л (Ln: La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Ho, Er, Tm, Lu) готовили из навесок перекристаллизованных солей Ln(NO₃)₃·6 H₂O и стандартизировали комплексонометрическим титрованием. Чистоту препаратов Ln(NO₃)₃·6 H₂O контролировали методом РСФА на приборе Spectroscan Max G.

Навеску Na₂Ctx массой 1 г растворяли в 5 мл дистиллированной воды и смешивали с 5 мл 0,3 моль/л раствора Ln(NO₃)₃, соблюдая

эквимольное соотношение $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3:\text{Na}_2\text{Ctx}$. Образующийся осадок отделяли фильтрованием, промывали спиртом и сушили в эксикаторе до постоянного веса. Полученные металлокомплексы цефтриаксона малорастворимы в воде и ДМСО. В полученных образцах комплексов определяли содержание металла и находили соотношение металл:лиганд. Для этого навеску образца обрабатывали горячей HNO_3 для разрушения комплекса и гидролиза цефтриаксона. Затем полученный раствор охлаждали, нейтрализовали избыток HNO_3 щелочью до слабокислой среды, добавляли уротропин и определяли металл комплексонометрическим титрованием в присутствии ксиленолового оранжевого в соответствии с известной методикой [8].

ИК-спектры комплексов записывали на приборе Equinox 55 (Brucker) в диапазоне волновых чисел $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$. Образцы готовили в виде таблеток с KBr (2 мг комплекса на 200 мг KBr). Термограммы ДСК записывали на приборе Diamond DSC (PerkinElmer) в диапазоне температур $40 - 370 \text{ }^\circ\text{C}$ со скоростью сканирования $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$ в закрытом алюминиевом тигле в атмосфере азота при массе навески 1 мг. Калибровка прибора выполнена согласно стандартной методике, заложенной в программном обеспечении, с использованием стандартных образцов индия, цинка и сапфира.

Для выполнения компьютерного моделирования структуры комплекса использовали пакет ChemBioOffice Ultra версии 12 (Cambridge Soft, 2010) [9] с подключенной программой MOPAC 2009 (Stewart J.J.P., Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA) [10]. Работа программ была реализована на персональном компьютере под управлением Windows Vista SP2 Ultimate. Первым этапом было моделирование аниона Ctx^{2-} в конформации с минимальной энергией в бесконечно разбавленном водном растворе. В программе ChemBioDraw создавали структурную формулу аниона Ctx^{2-} с учетом стереоспецифичности строения и через буфер обмена Windows копировали в рабочее поле программы ChemBio3D. Затем запускали процедуру отыскания конформации с минимальной энергией методом молекулярной механики с использованием силового поля MMFF94, ориентированного на расчет параметров биомолекул [11]. Для этого запускали команды Calculations \rightarrow MMFF94 \rightarrow Perform MMFF94 Minimization. Тем самым проводили предварительную оптимизацию системы с целью избегания локальных энергетических минимумов. Далее в систему вводили ионы Lu^{3+} и NO_3^- и проводили оптимизацию полуэмпирическим квантовохимическим методом PM6 [12]. Запускали команды Calculations \rightarrow Mopac Interface \rightarrow Minimize при параметрах: Job Type – Minimize (Energy/Geometry), Method – PM6, Wave Function – Closed Shell, Optimizer – EF, Solvent – Cosmo, Move with all Atom.

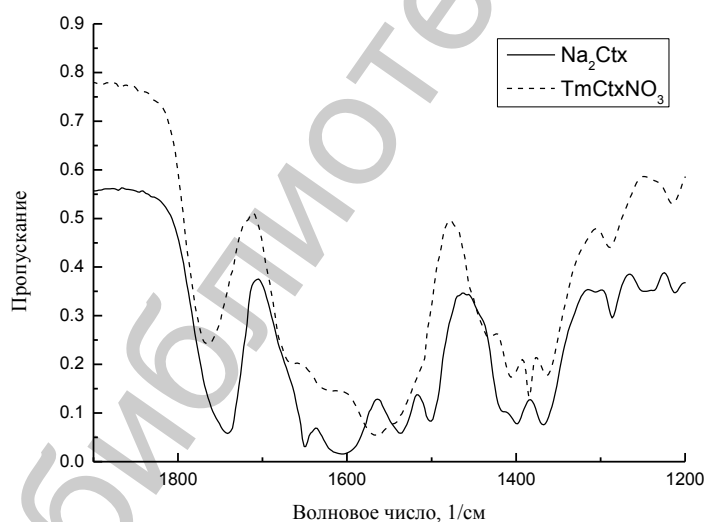
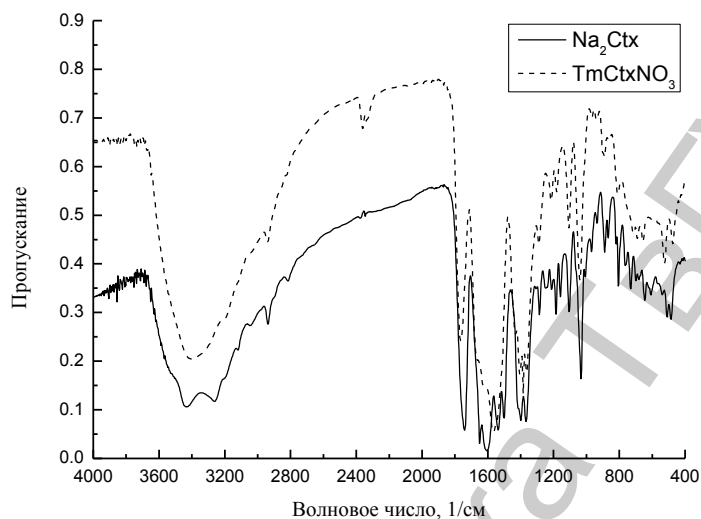
Результаты и их обсуждение. Определение содержания Ln(III) в образцах показало, что во всех случаях были получены комплексы, содержащие эквимольные количества Ln(III) и цефтриаксона, что вполне согласуется с литературными данными о составе комплексов цефтриаксона с катионами d-элементов [2; 4]. Учитывая трехвалентность металла, полученные комплексы имеют состав LnCtхNO_3 . Эта формула подтверждается результатами ИК-спектроскопических исследований. Вследствие сложной структуры молекулы цефтриаксона его ИК-спектр имеет большое число полос поглощения, которые в ряде случаев накладываются друг на друга. Обычно выделяют наиболее интенсивные характеристические полосы валентных колебаний C=O бета-лактамного цикла, асимметричных и симметричных колебаний карбоксилатной группы, полосы триазинового цикла. Литературные данные о волновых числах характеристических полос цефтриаксона представлены в табл. 1.

На рис. 1 представлены полученные нами ИК-спектры $\text{Na}_2\text{Ctх}$ и одного из лантаноидных комплексов – TmCtхNO_3 . ИК спектры других синтезированных нами комплексов практически идентичны спектру TmCtхNO_3 , смещения характеристических полос ни в одном случае не наблюдается, что говорит об однотипности структуры всех этих соединений. Отсутствие в спектрах комплексов интенсивного поглощения при 2200 см^{-1} и в области менее 800 см^{-1} свидетельствует об отсутствии кристаллизационной воды в полученных образцах LnCtхNO_3 . Полоса поглощения при 2400 см^{-1} соответствует аниону NO_3^- [14] и доказывает его присутствие в составе комплексов.

Таблица 1.

Волновые числа характеристических полос поглощения образцов производных цефтриаксона

Образец	$\nu(\text{C}=\text{O})$ бета- лактамного цикла	$\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{as}}$ карбокси- латной группы	$\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{s}}$ карбокси- латной группы	$\nu(\text{C}=\text{O})$ триазино- нового цикла	$\nu(\text{C}=\text{O})$ триазино- нового цикла	Источник данных
$\text{Na}_2\text{Ctх}$	1744	1610	1400	1647	1530	2, 3
$\text{Na}_2\text{Ctх}$	1730	1600	1398	1640	1510	13
$\text{Na}_2\text{Ctх}$	1741	1606	1398	1651	1537	Наши данные
LnCtхNO_3	1764	1624	1405	1662	1566	Наши данные



б

Рис. 1. - ИК спектры образцов Na_2Ctx и TmCtxNO_3

В целом спектры Na_2Ctx и LnCtxNO_3 схожи (рис.1а), что свидетельствует о сохранении структуры молекулы цефтриаксона в процессе получения комплексов. Этот факт достаточно важен, учитывая склонность к гидролизу всех бета-лактамных антибиотиков, в том числе и цефтриаксона. Известно также, что катионы некоторых металлов оказывают заметное каталитическое воздействие на гидролиз цефтриаксона [4]. Различия в спектрах Na_2Ctx и LnCtxNO_3 наблюдаются в основном в области $1800 - 1100 \text{ см}^{-1}$ (рис. 1б). Происходит смещение

всех характеристических полос (см. табл. 1). Это позволяет предполагать, что в комплексах LnCtxNO_3 анион Ctx^{2-} является полидентатным лигандом, координированным через триазиновый цикл, карбоксилатную и бета-лактамную группы.

Результаты исследования Na_2Ctx и лантаноидных комплексов цефтриаксона методом ДСК приведены на рис. 2 и в табл. 2. Во всех случаях наблюдается один экзотермический пик, соответствующий термодеструкции цефтриаксона. Для Na_2Ctx температура пика 270,3 °С, для лантаноидных комплексов температура выше: от 273,2 (HoCtxNO_3) до 280,8 °С (NdCtxNO_3). Только для комплекса гадолиния температура термодеструкции несколько ниже, чем для Na_2Ctx . Таким образом, связывание цефтриаксона в комплекс ионами лантаноидов (за исключением Gd^{3+}) увеличивает термостабильность антибиотика, что говорит об устойчивости образующихся комплексов и значительной доле ковалентности связей металл–лиганд. Зависимость температуры термодеструкции от обратного радиуса иона Ln^{3+} (рис. 3) имеет ярко выраженную вторичную периодичность с двумя максимумами, что также косвенно указывает на полидентатность Ctx^{2-} в комплексах.

Таблица 2.

Температура пиков на термограммах ДСК цефтриаксона и его комплексов с ионами лантаноидов

Образец	T пика, °С ± 0,05 °С
Na_2Ctx	270,3
LaCtxNO_3	278,8
PrCtxNO_3	277,8
NdCtxNO_3	280,8
SmCtxNO_3	278,5
EuCtxNO_3	274,6
GdCtxNO_3	266,5
HoCtxNO_3	273,2
ErCtxNO_3	277,5
TmCtxNO_3	275,8
LuCtxNO_3	275,6

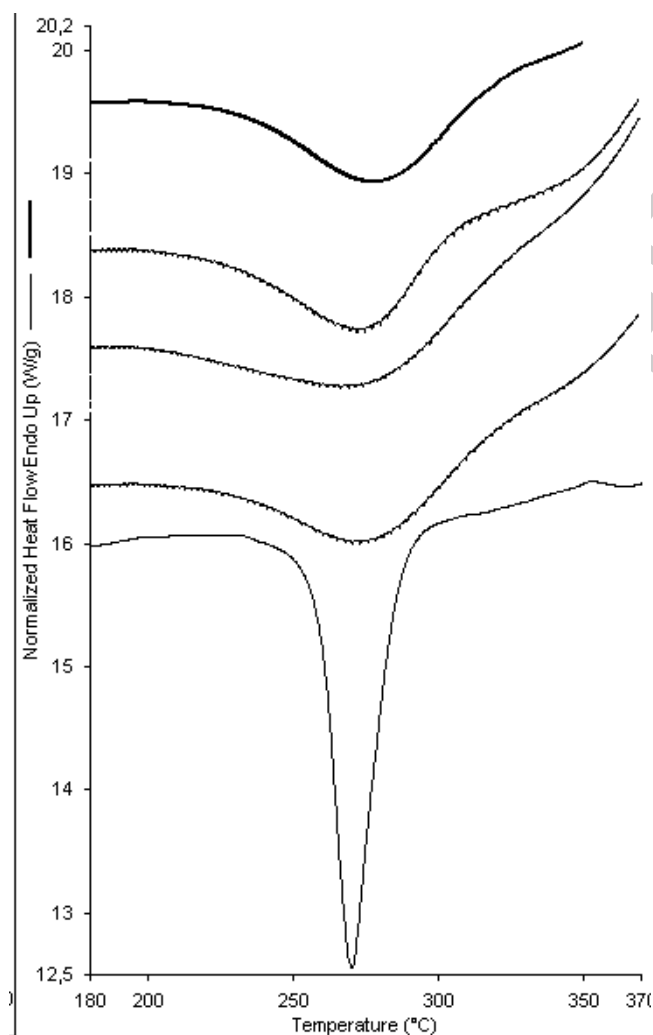
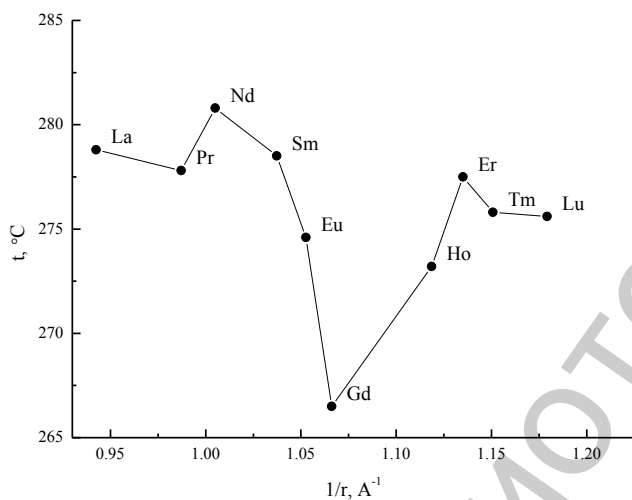


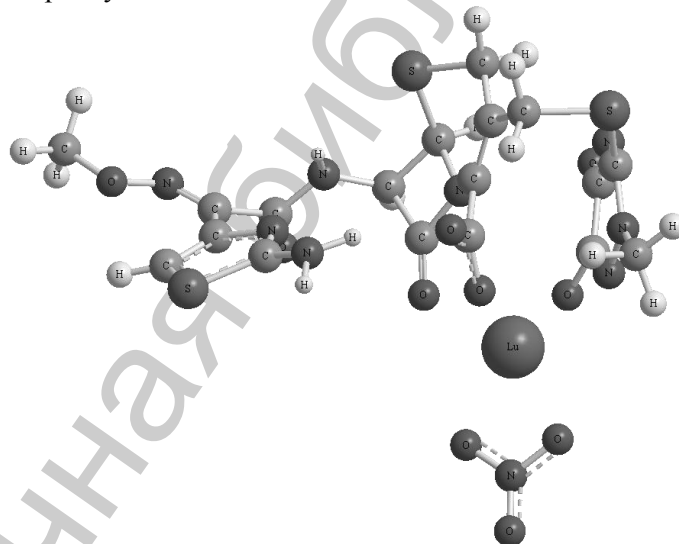
Рис. 2. Термограммы ДСК комплексов цефтриаксона с ионами лантаноидов. Сверху вниз: LaCtxNO₃, PrCtxNO₃, NdCtxNO₃, SmCtxNO₃, EuCtxNO₃, GdCtxNO₃, HoCtxNO₃, ErCtxNO₃, TmCtxNO₃, LuCtxNO₃, Na₂Ctx

Предполагаемая структура комплексов LnCtxNO₃ была получена путем компьютерного моделирования комплекса LuCtxNO₃ полуэмпирическим квантовохимическим методом PM6. Выбор метода PM6 обусловлен его точностью, сопоставимой с точностью методов *ab initio* [12], и невозможностью использования методов *ab initio* для моделирования комплексов лантаноидов ввиду отсутствия этих элементов в базисах STO-3G, 3-21G, 6-31G, 6-311G. Кроме того, анион Ctx²⁻ содержит 52 атома и имеет сложные системы многоцентровых сопряженных связей, что существенно затрудняет его моделирование методами *ab initio*. В параметрической модели PM6 из лантаноидов доступен только лутеций. Структура, полученная в результате

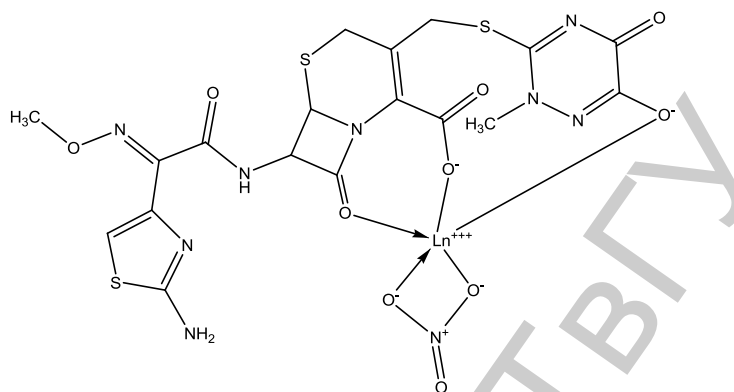
минимизации энергии системы из трех частиц: Lu^{3+} , Ctx^{2-} и NO_3^- , представлена на рис. 4. Расстояния Lu–O равны: 2,09 Å для депротонированной гидроксогруппы гидрокситриазинонового цикла, 2,07 Å для карбоксилатной группы, 2,24 Å для бета-лактаманной группы, 2,31 и 2,38 Å для иона NO_3^- . По результатам экспериментальных исследований и компьютерного моделирования можно сделать вывод, что в комплексах LnCtxNO_3 анион Ctx^{2-} координирован тридентатно с образованием двух хелатных циклов (рис. 5).



Р и с . 3 . Зависимость температуры термодеструкции комплексов LnCtxNO_3 от обратного ионного радиуса металла



Р и с . 4 . Структура комплекса LnCtxNO_3 , полученная методом PM6 в программе MORAC 2009



Р и с . 5 . Структурная формула комплекса LnCtхNO_3

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы», проект НК 595П-6.

Список литературы

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. М.: Боргес, 2002. 432 с
2. Anacona J.R., Rodriguez A. // *Trans. Metal Chem.* 2005. V.30. P. 897 – 901.
3. Ali A.E. // *Spectrochim. Acta, Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2011. V. 78. № 1. P. 224 – 230.
4. Doadrio A.L., Mayorga A., Orena R. // *J. Braz. Chem. Soc.* 2002. V.13, № 1. P. 95 – 100.
5. Неорганическая биохимия / под ред. Г. Эйхгорна. М.: Мир, 1978. Т.1.
6. Fattah A., El-Walily M., Gazy A.A., Belal S.F., Khamis E.F. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000. V. 22. № 2. P. 385 – 392.
7. Егорова А.В., Витюкова Е.О., Бельтюкова С.В., Теслюк О.И., Желтвай А.И. // *Укр. хим. журн.* 2003. Т.69, № 12. С. 99 – 103.
8. Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексометрическое титрование. М: Химия, 1970. 360 с.
9. url: <http://www.cambridgesoft.com/software/ChemBioOffice/>
10. url: <http://openmopac.net/MOPAC2009.html>
11. Halgren T.A. // *J. Comput. Chem.* 1996. V. 17, № 5–6. P. 490.
12. Stewart J. J. P. // *J. Mol. Modeling.* 2007. V.13. P. 1173.
13. Полисар Р.Д., Шатрова В.М., Быстрова Л.В., Григорьева В.М. // *Фармация.* 1990. №1. С. 32 – 40.
14. Накамото К. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1991. 536 с.

STUDY OF LANTHANIDE COMPLEXES OF CEFTRIAXONE BY METHODS OF INFRARED SPECTROSCOPY AND DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

V.G. Alekseev¹, Yu. Ya. Yakubovich¹, E.P. Alekseeva¹, L.E. Kerpukhin²

¹Tver State University

² Research Institute for Synthetic Fiber (Tver)

By interaction of water solutions of disodium salt of ceftriaxone (Na_2Ctx) and lanthanide nitrates were prepared in solid state lanthanide complexes of ceftriaxone LnCtxNO_3 . The complexes are indissoluble in water and DMSO. Complexes were studying by methods of IR spectroscopy and DSC. There is calculated a model of the structure of the complex LuCtxNO_3 by semiempiric quantum chemistry method PM6. The complexes LnCtxNO_3 has chelate structure. Anion Ctx^{2-} is coordinated through atoms of the oxygen of the hydroxytriazinone, carboxylate and beta-lactamic groups. The ion NO_3^- is a bidentate ligand in this complex.

Keywords: lanthanides, coordination compounds of lanthanides, ceftriaxone, complexes of ceftriaxone.

Сведения об авторах:

АЛЕКСЕЕВ Владимир Георгиевич – д-р хим. наук, профессор кафедры неорганической и аналитической химии, Тверской государственный университет, e-mail: Alekseev.Vladimir@tversu.ru

ЯКУБОВИЧ Юлия Яковлевна – соискатель кафедры неорганической и аналитической химии, Тверской государственный университет, e-mail: yakubovichj@gmail.com

АЛЕКСЕЕВА Елизавета Павловна – студентка магистратуры направления «Химия», Тверской государственный университет, e-mail: bettynet@mail.ru

КАРПУХИН Леонид Евгеньевич – научный сотрудник исследовательского центра (ИЦ-45) ФГУП «Всероссийский НИИ синтетических волокон с экспериментальным заводом» (ВНИИСВ), e-mail: saguronus@yandex.ru