

Комплекс гольмия с DOTA как суперчувствительный ЯМР термосенсорный реагент для спектроскопического и томографического мониторинга водных систем

С. П. Бабайлов

Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, 630090 Новосибирск, Россия
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050 Томск, Россия
E-mail: babajlov@niic.nsc.ru

Ранее нами с помощью ^1H ЯМР было осуществлено отнесение сигналов и исследована молекулярная конформационная динамика комплексов гольмия с DOTA [Babailov S.P., Dubovskii P.V., Zapolotsky E.N. *Polyhedron* 2014, 79, 277–283 (DOI: 10.1016/j.poly.2014.04.067)]. Однако парамагнитные свойства этого комплекса в зависимости от температуры детально не исследовались. В настоящей работе путем исследования температурных зависимостей парамагнитных лантанид-индуцированных сдвигов (ЛИС) в спектрах ^1H ЯМР комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$ было установлено, что эти зависимости в водном растворе имеют линейный характер от обратной температуры. При этом для одного из сигналов обнаружена самая высокая температурная чувствительность парамагнитных ЛИС по сравнению с другими парамагнитными комплексами лантанидов и d-элементов в органических и водных растворах. Комплекс может быть использован в качестве супер-чувствительного термометрического ЯМР сенсора для *in situ* исследований в водных средах.

Ключевые слова: Лантанид-индуцированные сдвиги, ЯМР, хелатные лиганды, полиаминополикарбоксильные лиганды, комплексы лантанидов, DOTA, молекулярный магнетик.

Holmium Complex with DOTA as NMR Super-Sensitive Temperature Sensor Reagent for Spectroscopic and Tomography Monitoring of Aqueous Systems

Sergey P. Babailov

Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Division of RAS, 630090 Novosibirsk, Russia
National Research Tomsk Polytechnic University, 634050 Tomsk, Russia
E-mail: babajlov@niic.nsc.ru

Previously the NMR signals were assigned and molecular dynamics of the holmium complexes with DOTA was studied using ^1H NMR [Babailov S.P., Dubovskii P.V., Zapolotsky E.N. *Polyhedron* 2014, 79, 277–283 (DOI: 10.1016/j.poly.2014.04.067)]. It is known that lanthanide chelates with this ligand are very thermostable. The gadolinium complex with DOTA is used in clinic as relaxation contrast agent. Nevertheless, temperature dependence of paramagnetic properties of holmium complex with DOTA was not investigated in detail. In the paper the ^1H NMR method is used to study the temperature dependence of the lanthanide-induced shifts (LISs) for complex $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$. It was found that the LISs have a linear dependence on $1/T$. The studied coordination compound may serve as the most sensitive ^1H NMR lanthanide paramagnetic probes (as compared with other complexes of 4f- and d-elements both in organic and aqueous solutions) for *in situ* temperature control in solutions. The coordination compound studied may also have a medical use for determining the local temperature of the body using MRI.

Keywords: Lanthanide-induced shifts, NMR, chelate ligands, polyaminocarboxylic ligands, lanthanide complexes, DOTA, molecular magnet.

Введение

Информация, полученная методом ЯМР, о процессах химического обмена, молекулярном строении и парамагнитных свойствах координационных соединений редкоземельных элементов в растворах лежит в основе существующих технологий получения фоторезистов в микроэлектронике, препаратов для фотодинамической терапии, контрастных реагентов для магниторезонансной томографии, синтетических моделей для природных ионофоров и сенсоров для биологии и медицины.^[1-9] Подавляющее большинство работ в области ЯМР исследования комплексов лантаноидов (Ln) с полиаминополикарбоксильными (ПАПК) лигандами посвящено комплексам гадолиния ввиду практического их применения в качестве диагностических средств для медицинской магниторезонансной томографии (МРТ). Менее интенсивно на этом фоне исследованы комплексы негадолиниевых лантаноидов с ПАПК лигандами.^[1,3,5-6] Необходимо отметить, что параллельно с развитием методов анализа парамагнитных комплексов Ln также развивались взаимодополняющие методические подходы к изучению парамагнитных нитроксильных радикалов и комплексов *d*-элементов.^[10-13] Ранее нами в ряде экспериментальных исследований проводился анализ молекулярной динамики и особенностей парамагнитных свойств комплексов Ln в органических растворах.^[3,5,18-23] В самое последнее время мы больше внимания уделяли изучению молекулярной динамики, особенностей парамагнитных свойств и ЯМР термосенсорных возможностей комплексов Ln в водных растворах.^[6,14,24-26] В настоящее время ведется поиск органических веществ, способных выполнять роль лигандов для получения различных координационных соединений, перспективных в качестве ЯМР-сенсоров для биологических систем.^[3,14-17] Особый интерес в этом контексте представляет, в частности, такой ПАПК лиганд, как 1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-тетракис(карбоксиметил)циклододекан (DOTA)^[14,16] и его производные, которые особенно перспективны для применения в качестве диагностических средств в рамках МРТ. В этой связи значительное внимание со стороны исследователей было уделено изучению релаксивности в комплексах такого типа по сравнению с гадолиниевыми соединениями, вместе с тем мало внимания было уделено изучению их молекулярной динамики и парамагнитных свойств. В качестве одного из таких перспективных соединений, потенциально интересных для МРТ может быть комплекс $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$. Нами недавно проведено отнесение сигналов и исследована термодинамика и молекулярная конформационная динамика в комплексах $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$,^[14] хотя температурная зависимость парамагнитных свойств детально не была проанализирована. В этой связи в настоящей работе нами были детально проанализированы температурные зависимости парамагнитных лантанид-индуцированных сдвигов (ЛИС) в спектрах ^1H ЯМР комплексов $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$. Экспериментально найдено, что ЛИС сигналов ^1H ЯМР спектров комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$ имеют в исследованном диапазоне температур линейную зависимость от обратной температуры, при этом для одно из сигналов обнаружена самая высокая

температурная чувствительность ЛИС по сравнению с другими парамагнитными комплексами лантанидов и *d*-элементов. Необходимо также отметить, что исследованный комплекс является молекулярным магнетиком.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР снимались на серийных импульсных спектрометрах Bruker Avance-III-500 (рабочие частоты ^1H ЯМР 300.038 МГц и 500.13 МГц). Стабилизация постоянного магнитного поля осуществлялась с помощью комплектных блоков использованных спектрометров по сигналам ЯМР на ядрах дейтерия от специально применяемых дейтерий-обогащенных растворителей. Концентрация комплексов при исследовании температурных зависимостей составляла $5 \cdot 10^{-3}$ М.

Температура в исследуемых образцах регулировалась с помощью комплектных температурных блоков с погрешностью ± 1 К. Погрешность и стабильность (которая была ± 0.5 К) функционирования температурных блоков контролировалась с помощью комплектных стандартных образцов с известной графической зависимостью химических сдвигов в спектре ^1H ЯМР от температуры.

Синтез комплексов $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})(\text{DOTA})]^-$ проводился, как описано в работе^[14].

Результаты и обсуждение

Ранее в спектрах ^1H ЯМР комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ в растворе D_2O при различных температурах нами были отнесены сигналы атомов водорода неэквивалентных групп CH_2 преобладающего конформационного изомера SAP и минорного изомера TSAP (Рисунок 1).^[14] Разница между изомерами заключается в ориентации плоскостей, первая из которых образована *N*-атомами макроцикла, а вторая четырьмя атомами *O* иминоацетатных групп.

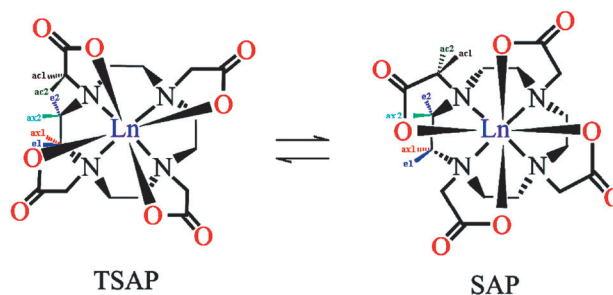


Рисунок 1. Схема процессов взаимопревращения конформационных изомеров SAP и TSAP комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$.

Угол между этими плоскостями составляет 40° и 24° для SAP и TSAP изомеров, соответственно (Рисунок 1). Из шести сигналов преобладающего конформационного изомера SAP четыре соответствуют различным атомам водорода этилендиаминового цикла (ax1, ax2, e1, e2), другие два – атомам водорода иминоацетатных (глицинатных) групп (ac1, ac2). Отнесение сигналов в ЯМР-спектрах $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ было

произведено с применением анализа парамагнитных ЛИС в ряде изоструктурных лантаноидов, основанного на разделении псевдоконтактных (ПК) и Ферми-контактных (ФК) вкладов в ЛИС,^[14] аналогично с другими исследованиями.^[1,3,20]

С целью более детального изучения парамагнитных свойств в зависимости от температуры (Т) нами принято исследование ЛИС в зависимости от обратной температуры. Этот анализ может представлять самостоятельный интерес. Поясним далее детально в чем именно состоит этот интерес. Дело в том, что одним из практических применений комплексов Ln является использование найденной в ряде исследованных ранее комплексов Ln существенной зависимости парамагнитных ЛИС от температуры для определения методом ЯМР температуры в жидких средах.^[3,5,18-23] В связи с чем, ранее было предложено комплексы Ln рассматривать как ЯМР-термосенсоры для определения температуры жидких сред и перспективными термочувствительными реагентами для ММРТ мониторинга заболеваний.^[6,14,24] При этом одними из наиболее интересных являются комплексы Ho, так как именно в комплексах Ho наблюдаются существенные псевдоконтактные вклады в ЛИС^[14] по сравнению с большей частью других лантаноидов (хотя при этом для комплексов Ho мало детальных исследований ЛИС от температуры как в органических, так и в водных растворах). В связи с этим в настоящей работе нами исследованы температурные изменения ЛИС для атомов водорода различных групп лиганда для случая доминирующего SAP конформационного изомера комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$.

Как обнаружено экспериментально, наблюдается существенная зависимость ЛИС на ядрах ^1H , соответствующих различным группам лиганда (Рисунок 2).

Как можно видеть, парамагнитные ЛИС сигналов атомов водорода различных групп CH_2 комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ (Рисунок 2) зависят линейно от $1/T$ в исследованном диапазоне температур от 288 до 317 К. Значения ЛИС для различных групп аппроксимировали линейной анаморфозой от обратного значения абсолютной температуры

$$\delta = A + B/T \quad (1)$$

(где параметры А и В рассчитаны с помощью линейной регрессии по данным Рисунок 2). Найденные значения параметров А и В для парамагнитных комплексов Ho соответственно оказались равны: $-128(5)$ м.д. и $86800(800)$ К·м.д. (для атомов водорода ас2); $-69(9)$ м.д. и $47200(700)$ К·м.д. (для атомов водорода ах2); $-47(8)$ м.д. и $-30200(600)$ К·м.д. (для атомов водорода ас1).

Полученные результаты согласуются с аналогичными исследованиями других комплексов Ln (в частности $[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^-$, $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})(\text{EDTA})]^-$, $[\text{Tm}(\text{OH}_2)(\text{ptf})_3]$, $[\text{Pr}(18\text{-crown-6})(\text{ptf})_2]^+[\text{Pr}(\text{ptf})_4]^-$ и $[\text{Ln}(1,10\text{-Phen})((i\text{-Bu})_2\text{PS}_2)_2(\text{NO}_3)_3]$).^[3,5,6,18,19]

Известно, что Ферми-контактные вклады ЛИС пропорциональны $1/T$, а в теоретической работе Б. Блини^[27] прогнозировалось, что псевдоконтактные сдвиги в парамагнитных комплексах Ln должны быть пропорциональны $1/T^2$. Что касается эксперименталь-

ных исследований, то некоторые из них подтверждали зависимость $1/T^2$ (однако в этих работах не было тщательного контроля термодинамической и кинетической стабильности исследуемых комплексов), а некоторые не подтверждали или сводились к зависимости псевдоконтактных вкладов в ЛИС, представленной в формуле (1).^[28] Нами поддерживается точка зрения, высказанная в работе^[28], согласно которой температурная зависимость ЛИС существенно зависит от термов более высоких порядков (т.е. $1/T^n$), однако для практических целей в рабочих диапазонах от 200 до 350 К экспериментальная зависимость хорошо описывается линейной аппроксимацией (1).

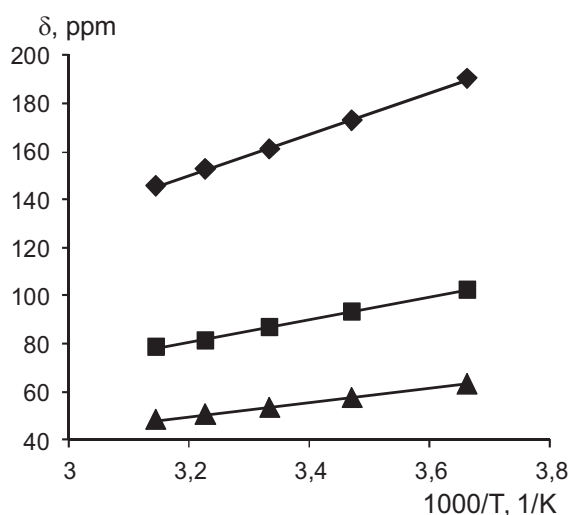
Найденная существенная зависимость ЛИС от температуры для всех изученных сигналов в комплексах $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ может быть использована для практического применения этих комплексов в качестве ЯМР-термосенсоров для определения температуры водных растворов. Необходимо отметить, что для контроля температуры в образце могут использоваться ЛИС индивидуальных сигналов групп (взяты относительно соответствующих сигналов диамагнитных комплексов Lu). Исследование в концентрационном диапазоне от 10^{-3} до $1.1 \cdot 10^{-2}$ М значений химических сдвигов комплексов Ho свидетельствует, что они практически не зависят от концентрации (это указывает на кинетическую стабильность исследуемых комплексов в растворах).

Высокая термодинамическая и кинетическая стабильность в сочетании с малыми размерами молекул $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ в растворах создают предпосылки использования этих соединений в качестве термометрических ЯМР-сенсоров, например, непосредственно в реакционных средах (для *in situ* контроля температуры при изучении обратимых и необратимых фотохимических реакций^[29-30] и др. процессов, протекающих с выделением или поглощением тепла). Так, например, в ходе *in situ* исследования какой-либо фотохимической реакции в ампуле для спектроскопии ЯМР с диаметром 5 мм при лазерном световом воздействии сверху, в условиях, когда оптическая плотность образца (*D*) близка к единице, вполне возможен неравномерный нагрев исследуемого образца (т.к. свет поглощается в соответствии с законом Ламберта-Бера, а КПД фотохимических процессов как правило меньше 100 %). Этот фотоиндуцированный градиент температуры в образце вполне возможно контролировать с помощью предлагаемых термометрических ЯМР-сенсоров.

Также нами была исследована температурная чувствительность всех сигналов – зависимость изменения парамагнитного ЛИС $\Delta\delta_{\text{ex}}(T)$ напрямую от температуры Т. Сигнал атома Н ас2 (со значением $\delta = -150$ м.д. при 300 К) комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$, как оказалось, имеет максимальную температурную чувствительность ЛИС $d(\delta)/dT$, равную по модулю 1.46 м.д./К. Найденное значение в исследуемом в настоящей работе комплексе по нашей информации (см. Таблицу 1) превосходит соответствующие максимальные температурные чувствительности сигналов для других комплексов лантаноидов и парамагнитных *d* элементов. Комплекс $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ может быть использован в качестве суперчувствительного термометрического ЯМР сенсора либо

Таблица 1. Модули производных экспериментальных парамагнитных химических сдвигов в спектрах ^1H ЯМР ($d(\delta_{\text{ex}})/dT$, м.д./К) для d - и $4f$ -комплексов в растворах.

Комплекс	Тип элемента	$d(\delta_{\text{ex}})/dT$	Растворитель	Литература
$[\text{Nd}(\text{DOTA})]^-$	f	0.10	D_2O	[16]
$[\text{Fe}(\text{TMPC})]^{2+}$	d	0.23	D_2O	[11]
$[\text{Ni}(\text{L}^{\text{dia}})_2]$	d	0.28	CDCl_3	[12]
$[\text{Pr}(\text{18-crown-6})(\text{ptf})_2]^+[\text{Pr}(\text{ptf})_4]^-$	f	0.45	CDCl_3 CD_2Cl_2	[3]
$[\text{Co}(\text{TMPC})]^{2+}$	d	0.52	D_2O	[11]
$[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{L})_2]$	d	0.56	CDCl_3	[10]
$[\text{Ni}(\text{bisimpy})(\text{CD}_3\text{OD})_3](\text{ReO}_4)_2$	d	0.62	CD_3OD	[13]
$\text{Na}[\text{Tm}(\text{DOTP})]$	f	1.00	D_2O	[15]
$[\text{Tm}(\text{OH}_2)(\text{ptf})_3]$	f	1.30	CDCl_3	[18]
$[\text{Ho}(\text{OH}_2)(\text{DOTA})]^-$	f	1.46	D_2O	Настоящая работа

**Рисунок 2.** Линейная зависимость модуля парамагнитных ЛИС от $1000/T$ в спектрах ^1H ЯМР для сигналов ас2 (♦), ах2 (■), ас1 (▲) конформера SAP комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]$.

непосредственно в реакционных средах, либо для *in situ* исследований экзотермических или эндотермических процессов. В перспективе следует рассмотреть возможность применения комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]$ в 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.

Заключение

В работе путем исследования температурных зависимостей парамагнитных лантанид-индуцированных сдвигов в спектрах ^1H ЯМР комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]^-$ было установлено, что эти зависимости в водном растворе имеют линейный характер от $1/T$. Сигнал атома Н ас2 комплекса $[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_n(\text{DOTA})]$ имеет максимальную температурную чувствительность лан-

танид-индуцированных сдвигов ($d(\delta)/dT=1.46$ м.д./К) по сравнению с другими комплексами лантаноидов и парамагнитных d элементов. Комплекс перспективен в качестве супер-чувствительного термометрического ЯМР сенсора для *in situ* контроля локальной температуры в водных растворах. Кроме того, комплекс может рассматриваться в качестве перспективного ЯМР температурочувствительного контрастного реагента для мониторинга локальной температуры тела при заболеваниях с помощью МРТ технологий.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №14-03-00386-а). Благодарим Е.Н. Заполочного, Н.Б. Егорова, Н.И. Богатыреву (Анеченко) за техническое содействие.

References

Список литературы

1. Piguet C., Gherghel C.F. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*. Elsevier Science: Amsterdam, Netherlands, **2003**.
2. Koehler J., Meiler J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2011**, 59, 360–381.
3. a) Babailov S.P. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2008**, 52, 1–21; b) Babailov S.P., Krieger J.H. *J. Struct. Chem.* **1990**, 31, 239–243.
4. Hinckley C.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5160–5162.
5. Babailov S.P. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 1427–1433.
6. Babailov S.P., Stabnikov P.A., Zapolotsky E.N., Kokovkin V.V. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 5564–5649.
7. La Mar G.N., Faller J.J. *Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3817–3818.
8. Jesson J.P. In: *NMR of Paramagnetic Molecules* (La Mar G.N., Ed.), Academic Press, New York, **1973**, p. 1–52.
9. Limbach H.-H. In: *NMR Basic Principles and Progress* (Diehl P., Fluck E., Guenther H., Kosfeld R., Seelig J., Eds.), Springer, **1991**, Vol. 23, p. 63–164.
10. Atskanov A.M., Podoplelov A.V., Vostrikova K.E., Ovcharenko V.I., Larionov S.V., Volodarskiy L.B., Mikitaev A.K., Sagdeev R.Z. *Sibirskiy Khim. Zh.* **1991**, 2, 57–62 (in Russ.).

11. Tsitovich P.B., Cox. J.M., Benedict J.B., Morrow J.R. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 700–716.
12. Sagdeev R.Z., Voronov V.K., Ushakov I.A., Chemesov A.N., Fursova E.Y., Fokin S.V., Romanenko G.V., Reznikov V.N., Ovcharenko V.I. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *11*, 2078.
13. Babailov S.P., Peresypkina E.V., Journaux Y., Vostrikova K.E. *Sens. Actuators, B* **2017**, *239*, 405–412 (DOI: 10.1016/j.snb.2016.08.015).
14. Babailov S.P., Dubovskii P.V., Zapolotsky E.N. *Polyhedron* **2014**, *79*, 277–283 (DOI: 10.1016/j.poly.2014.04.067).
15. Trubel H.K.F., Maciejewski P.K., Farber J.H., Hyder F. *J. Appl. Physiol.* **2003**, *94*, 1641–1649.
16. Aime S., Botta M., Ermondi G. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4291–4299.
17. Pons M., Millet O. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2001**, *38*, 267–324.
18. Babailov S.P. *Sens. Actuators, B* **2016**, *233*, 476–478 (DOI: 10.1016/j.snb.2016.04.009).
19. Babailov S.P., Krieger J.H. *Appl. Magnet. Reson.* **2002**, *22*, 589–595.
20. Babailov S.P. *Macroheterocycles* **2012**, *5*, 249–251.
21. Babailov S.P. *Macroheterocycles* **2010**, *3*, 209–212.
22. Babailov S.P., Zapolotsky E.N., Fomin E.S. *Polyhedron* **2013**, *65*, 332–336.
23. Babailov S.P., Goryunova A.V. *Macroheterocycles* **2012**, *5*, 178–181.
24. Babailov S.P. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 1317–1318 [*Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim* **2008**, (6), 1292–1293 (in Russ.)] (DOI 10.1007/s11172-008-0170-0).
25. Babailov S.P. *Magnet. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 793–799 (DOI: 10.1002/mrc.3884).
26. Babailov S.P., Chuikov I.P., Kruppa A.I. *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *439*, 117–122 (DOI: 10.1016/j.ica.2015.10.009).
27. Bleaney B. *J. Magn. Reson.* **1972**, *25*, 91–100.
28. De Boer J.W.M., Sackers P.J.D., Hilber C.W., De Boer M. *J. Magn. Reson.* **1977**, *25*, 455–476.
29. Babailov S.P., Purtov P.A., Fomin E.S. *J. Chem. Phys.* **2016**, *145*, 054201 (DOI: 10.1063/1.4959592).
30. Babailov S.P. *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, *54*, 183–194 (DOI: 10.1016/j.pnmrs.2008.09.001).

Received 23.09.2016

Accepted 07.10.2016