

铈酰离子和 2,3-二羟基-5-甲氧羰基苄基胺羧酰胺 螯合剂及小分子配体的三元混配反应研究

王勇为 颜庆瑜 谢毓元
(中国科学院 上海药物研究所, 上海 200031)

用 pH 电位法在 25℃, 离子强度为 0.1(KNO₃)条件下研究了铈酰离子和六种 2,3-二羟基-5-甲氧羰基苄基胺羧酰胺螯合剂、五种在人体血液中含有最高的小分子配体的三元配位反应, 得到混配配合物的生成常数, 讨论了其稳定性, 通过分布计算说明促排过程中可能形成铈酰离子的混配配合物。

关键词: pH 电位法 铈酰离子 胺羧酰胺螯合剂 小分子配体 混配配合物

前 言

在促排研究中, 一般只考虑螯合剂与金属的螯合能力。铈进入人体后, 在生理条件下不是以单独离子形式存在, 而与蛋白质等生物大分子及氨基酸、有机含氧酸等小分子结合。血液中有有机含氧酸和氨基酸浓度最高的为乳酸, 其次是谷氨酸及柠檬酸^[1], 此外甘氨酸和草酸也是重要的配体, 铈酰离子和它们都有一定的螯合作用。

金属离子的促排可通过配体交换反应或形成三元配合物进行。本文用电位滴定法通过对铈酰-胺羧酰胺螯合剂(CA)-小分子配体(LMW)三元配位平衡体系的研究, 证明了混配配合物的存在和稳定性, 并通过分布计算说明了小分子配体对促排的影响。六种胺羧酰胺螯合剂同前文^[2], 五种小分子配体是谷氨酸、甘氨酸、柠檬酸、乳酸和草酸。

实 验 部 分

一. 溶液的配制及标定

螯合剂 CA1-CA6 配制见前文^[2], 小分子配体溶液用 A.R. 级谷氨酸(Glu)、甘氨酸(Gly)、柠檬酸(Cit)、草酸(Oxa)、和乳酸(Lac)配制, 谷氨酸配成钾盐溶液, 用电位滴定法标定浓度, UO₂²⁺ 标准液用分析纯硝酸铈酰配制, 并加入硝酸防止水解, 用 EDTA 标定浓度^[3], Gran Plot 法测定游离酸含量^[4]。

二. 仪器及电位滴定

用 Metrohm 682 Titrprocessor 和 Metrohm 685 Dosimat 进行自动 pH 滴定, Shimadzu UV-3000 可见紫外分光光度仪测定紫外光谱。

以 KNO₃ 控制离子强度为 0.1, 于 25℃ N₂ 气氛下用标准 KOH 溶液进行电位滴定。

结 果 和 讨 论

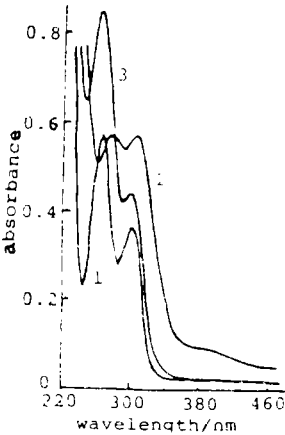
铀酰和柠檬酸及氨基酸的生成常数在本文中重新测定，草酸及乳酸的数据见文献^[5]，由SCOGS2 程序^[6]算得的部分配合物的生成常数见表 1。计算机程序模拟的结果表明可以形成混配配合物，同时我们用紫外光谱证实了混配物的存在（图 1）。以 $\text{UO}_2\text{-CA6-Oxa}$ 为例，CA6 在 265nm 和 300nm 为酚羟基吸收峰，存在铀酰时两个峰红移至 272nm 和 303nm，说明酚羟基解离配位；当加入草酸后，产生两个新峰 262nm 和 296nm，表示混配物生成。

表 1 铀酰和胺羧酰胺螯合剂及小分子配体混配配合物的生成常数

Table 1 Formation Constants of Uranyl with Aminocarboxylic Acid Amide Chelating Agents and Low Molecule Weight Ligands (25℃, $I=0.1$ (KNO₃)), $\beta_{1110}=[\text{MLL}]/[\text{M}][\text{L}][\text{L}]$

system	log β_{1110}	system	log β_{1110}
L' = citric acid			
$\text{UO}_2\text{-CA1-L'}$	30.34(0.03)	$\text{UO}_2\text{-CA1-L'}$	25.06(0.26)
$\text{UO}_2\text{-CA2-L'}$	23.43(0.09)	$\text{UO}_2\text{-CA2-L'}$	20.36(0.11)
$\text{UO}_2\text{-CA3-L'}$	24.75(0.07)	$\text{UO}_2\text{-CA3-L'}$	20.57(0.18)
$\text{UO}_2\text{-CA4-L'}$	25.12(0.07)	$\text{UO}_2\text{-CA4-L'}$	21.36(0.45)
$\text{UO}_2\text{-CA5-L'}$	27.04(0.03)	$\text{UO}_2\text{-CA5-L'}$	20.63(0.07)
$\text{UO}_2\text{-CA6-L'}$	23.30(0.07)	$\text{UO}_2\text{-CA6-L'}$	18.65(0.10)
L' = glycine			
$\text{UO}_2\text{-CA1-L'}$	24.32(0.11)	$\text{UO}_2\text{-CA1-L'}$	27.64(0.07)
$\text{UO}_2\text{-CA2-L'}$	19.91(0.14)	$\text{UO}_2\text{-CA2-L'}$	17.72(0.04)
$\text{UO}_2\text{-CA3-L'}$	20.48(0.06)	$\text{UO}_2\text{-CA3-L'}$	20.37(0.10)
$\text{UO}_2\text{-CA4-L'}$	20.32(0.06)	$\text{UO}_2\text{-CA4-L'}$	20.49(0.09)
$\text{UO}_2\text{-CA5-L'}$	22.10(0.18)	$\text{UO}_2\text{-CA5-L'}$	23.55(0.08)
$\text{UO}_2\text{-CA6-L'}$	17.89(0.13)	$\text{UO}_2\text{-CA6-L'}$	19.05(0.08)
L' = lactic acid			
$\text{UO}_2\text{-CA1-L'}$	21.07(0.09)		
$\text{UO}_2\text{-CA2-L'}$	17.76(0.02)		
$\text{UO}_2\text{-CA3-L'}$	20.18(0.02)		
$\text{UO}_2\text{-CA4-L'}$	19.91(0.02)		
$\text{UO}_2\text{-CA5-L'}$	22.50(0.02)		
$\text{UO}_2\text{-CA6-L'}$	18.65(0.03)		

图 1 CA6(1)、 $\text{UO}_2^{2+}\text{-CA6}$ (2)和
 $\text{UO}_2^{2+}\text{-CA6-oxalate}$ (3)的紫外光谱
Fig.1 UV spectra of (1)CA6,
(2) $\text{UO}_2^{2+}\text{-CA6}$ and
(3) $\text{UO}_2^{2+}\text{-CA6-oxalate}$
(pH=4.81, $C_{\text{UO}_2} = C_{\text{CA6}} = 7.99 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$,
 $C_{\text{oxalate}} = 12C_{\text{CA6}}$)



对多啉配体，用经验公式(1)^[7] $\Delta \log K_M = \log \beta_{\text{MLL}} - \log \beta_{\text{ML}} - \log \beta_{\text{ML}}(1)$ 衡量混配配合物的稳定性有一定误差，但仍可定性说明问题。从混配物的稳定性（表 2）

看 $\Delta\log K_M$ 均大于统计值-0.9 (除柠檬酸外), 提示有稳定化因素存在。另外, 在各整合剂与柠檬酸的混配配合物中, CA1 的 $\Delta\log K_M$ 最大, 提示 CA1 的混配物比较稳定。从 $\Delta\log K_M$ 看, CA4 的混配配合物也是比较稳定的, 事实上这类整合剂都未满足铀的配位数要求, 铀又是亲氧的, 至少从这一点来说形成混配物的倾向比形成二元配合物大。此外, 可预料混配物的立体障碍比 ML_2 小也有利于混配物生成。

表 2 混配配合物的 $\Delta\log K_M$ 值

Table 2 $\Delta\log K_M$ Values of Mixed Ligand Complexes

	Cit	Gly	Glu	Oxa	Lac		Cit	Gly	Glu	Oxa	Lac
CA1	-1.9	-0.6	-0.3	4.4	0.5	CA4	-2.3	0.2	0.8	2.1	4.1
CA2	-5.1	-1.3	-1.4	-1.8	0.8	CA5	-3.2	-0.8	-2.8	2.3	3.9
CA3	—	—	—	—	—	CA6	—	—	—	—	—

表 3 三元体系中二元配合物和混配配合物在 pH7.4 时的百分总量

Table 3 Percentage of Binary and Mixed Ligand Complex in Ternary System at pH7.4

	ratio 1			ratio 2			ratio 3		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3	C1	C2	C3
UO ₂ -CA1-Cit	0	4	96	0	1	99	0	0	100
UO ₂ -CA2-Cit	4	15	81	0	12	88	1	4	95
UO ₂ -CA3-Cit	1	9	91	0	5	95	0	1	99
UO ₂ -CA4-Cit	1	6	94	0	2	98	0	1	99
UO ₂ -CA5-Cit	0	4	95	0	1	99	0	0	100
UO ₂ -CA6-Cit	0	16	84	0	14	87	0	5	96
UO ₂ -CA1-Gly	0	49	49	0	28	72	0	34	67
UO ₂ -CA2-Gly	25	11	64	8	2	90	29	1	270
UO ₂ -CA3-Gly	4	12	84	0	2	98	1	2	97
UO ₂ -CA4-Gly	10	12	78	1	2	97	5	2	93
UO ₂ -CA5-Gly	5	10	85	0	1	99	1	1	98
UO ₂ -CA6-Gly	2	58	39	0	39	61	0	47	53
UO ₂ -CA1-Glu	0	29	69	0	11	89	0	12	88
UO ₂ -CA2-Glu	17	7	76	4	1	96	47	0	53
UO ₂ -CA3-Glu	4	10	86	0	1	99	5	1	94
UO ₂ -CA4-Glu	3	3	93	0	0	100	3	0	97
UO ₂ -CA5-Glu	31	55	15	19	47	34	82	12	6
UO ₂ -CA6-Glu	1	29	69	0	11	89	1	12	88
UO ₂ -CA1-Oxa	0	0	100	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA2-Oxa	12	1	87	1	0	99	64	0	36
UO ₂ -CA3-Oxa	0	0	100	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA4-Oxa	0	0	100	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA5-Oxa	0	0	100	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA6-Oxa	0	0	100	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA1-Lac	7	0	10	10	0	32	1	1	83
UO ₂ -CA2-Lac	25	0	74	8	0	93	5	0	95
UO ₂ -CA3-Lac	0	0	99	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA4-Lac	1	0	98	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA5-Lac	0	0	99	0	0	100	0	0	100
UO ₂ -CA6-Lac	0	0	99	0	0	100	0	0	100

ratio 1: $C_M = C_L = C_L' = 1 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$; ratio 2: $2C_M = C_L = C_L' = 2 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$;
ratio 3: $C_M = 1 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$, $C_L = 1 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$, $C_{Cit} = 1.13 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$,
 $C_{Gly} = 2.43 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$, $C_{Glu} = 4.80 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$, $C_{Oxa} = 1.20 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$, $C_{Lac} = 1.82 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$
C1, C2 and C3 refer to total percentage of CA complexes, LMW complexes and mixed ligand complexes respectively.

混配物形成的趋势与各组份比有很大关系，为了研究小分子配体对促排的影响，计算了下面三种比例的配合物分布：1. $C_M : C_L : C_{L'} = 1 : 1 : 1$ ，2. $C_M : C_L : C_{L'} = 1 : 2 : 2$ ，3. $C_L \gg C_M, C_L \gg C_{L'}$ ，这是在实际应用时的情况。从 pH7.4 时的物种分配(表 3)可见，无论哪一种组份比，大部分铀酰是和螯合剂及小分子配体以混配形式结合，其中个别一小部分，铀酰和小分子配体或胺羧酰胺螯合剂结合，真正的配体置换反应是极个别的，例如 $UO_2-CA2-Glu$ 、 $UO_2-CA5-Glu$ 和 $UO_2-CA2-Oxa$ 。

为了比较，我们假设无混配物生成，而仅仅是二种配体对铀酰的竞争，则算得的二种二元配合物的百分总量见表 4。结果说明当小分子配体的配位能力较弱，而且螯合剂小分子配体的螯合酸度相近时这种竞争取代才是可能的。但是在进行了三元平衡体系的研究后，我们认为竞争反应可能不是主要的，因为对螯合剂 CA1，由于配位原子碱性高，须在 pH8 以后才与铀酰螯合完全，而在生理 pH 下几乎不与铀酰螯合，CA6 由于和铀酰稳定性小也在高于生理 pH 时螯合，但动物试验表明它有很好的排铀效果，形成混配配合物是一个可能的解释。

表 4 螯合剂取代小分子配体的效率 (pH=7.4)

Table4 Efficiency of LWM Ligand Substituted by CA(pH7.4)

		Cit	Gly	Glu	Oxa	Lac			Cit	Gly	Glu	Oxa	Lac
CA1	C1	0	0	0	8	8	CA4	C1	4	77	96	100	100
	C2	100	100	100	10	4		C2	96	23	4	0	0
CA2	C1	18	95	99	100	100	CA5	C1	1	50	87	100	100
	C2	82	5	1	0	0		C2	99	50	13	0	0
CA3	C1	1	36	79	100	100	CA6	C1	0	1	5	78	80
	C2	99	64	21	0	0		C2	100	99	95	4	2

$C_{uo2}=1 \times 10^{-5} \text{mol} / \text{l}, C_L=1 \times 10^{-3} \text{mol} / \text{l}, C_{cit}=1.13 \times 10^{-4} \text{mol} / \text{l},$
 $C_{Gly}=2.43 \times 10^{-4} \text{mol} / \text{l}, C_{Glu}=4.80 \times 10^{-5} \text{mol} / \text{l}, C_{Oxa}=1.20 \times 10^{-5} \text{mol} / \text{l}, C_{Lac}=1.82 \times 10^{-3} \text{mol} / \text{l}$

C1 and C2 refer to total percentage of CA complexes and LMW coplexes

本文通过简单的体外方法，选择了几个代表性的小分子配体来研究其对促排的影响，同样体内其他一些小分子配体也会有类似的作用。由于未考虑螯合剂在人体中的代谢，至于促排产物的具体形式还有待进一步研究。

致谢：本所陈文致副研究员提供所有螯合剂，在此表示感谢。

参 考 文 献

- [1] [苏]巴拉布哈·弗拉德金著, 吴德昌等译, 放射性元素在体内的蓄积和排除, 人民卫生出版社, (1960) .
- [2] 王勇为、颜庆瑜、蒋 凝、谢毓元, 无机化学学报, 10, 120(1994).
- [3] Keil, R. *Z. Anal. Chem.*, 283, 357(1977).
- [4] Rossotti, F.J.C., Rossotti, H., *J. Chem. Educ.*, 42, 375(1965).
- [5] Kotrly, S., Sucha, L., *Handbook of Chemical Equilibria in Analytical Chemistry*, Ellis Horwood Limited, Chichester, (1985).
- [6] Edited by Leggett, D.J., *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, p.71. Plenum Press, (1985).
- [7] Sigel, H., "Stability, Structure and Reactivity of Mixed Ligand Complexes in Solution", In: *Coordination Chemistry-20*, invited lectures presented at the 20th ICCC, 1979. Pergamon Press, (1980).

**STUDIES ON TERNARY COMPLEXATION OF URANYL WITH
2,3-DIHYDROXY-5-CARBOMETHOXYBENZYL
AMINOCARBOXYLIC ACID AMIDE AND LOW
MOLECULAR WEIGHT LIGANDS**

Wang Yongwei Yan Qingyu Xie Yuyuan

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia, Sinica Shanghai 200031)

The ternary complexation of uranyl with six 2,3-dihydroxy-5-carbomethoxybenzyl aminocarboxylic acid amide chelating agents and five low molecular weight ligands in biological systems have been investigated by potentiometric titration at 25℃ and an ionic strength of 0.1(KNO₃). Formation constants of the mixed ligand chelates were calculated and the stability comparison were made. The presence of the mixed ligand complexes were confirmed by UV spectra. Results of computation for species distribution imply that mixed ligand complexes of uranyl may be form during decorporation.

Keywords: potentiometric titration uranyl aminocarboxylic acid amide chelating agent low molecular weight ligand mixed ligand complex