

## M(NTEA)配合物的 NMR 研究

张善荣 任吉民 刘启民 裴奉奎\* 倪嘉缙

(中国科学院长春应用化学研究所, 应用谱学开放实验室, 长春 130022)

用 NMR 方法研究了氮三乙氧基乙酸(NTEA)的质子解离过程及其与  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Y}^{3+}$ 、 $\text{Lu}^{3+}$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的配合作用。NTEA 的氮原子和羧基的质子解离常数分别为 8.8 和 3.0。当  $\text{pH} > 3.0$  时,  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Y}^{3+}$  和  $\text{Lu}^{3+}$  配合物能稳定形成( $> 50\%$ ), 而  $\text{Ca}^{2+}$  配合物则需  $\text{pH} > 5$ 。在  $\text{pH} 3 \sim 6$  范围内, 配合物与配体间的交换反应处于慢-中介交换速率区间, 通过变温谱模拟得到了其交换反应的动力学参数。

关键词: NMR 氮三乙氧基乙酸 希土离子 钙离子

近年, 希土化合物由于可用作 MRI 造影剂而受到重视<sup>(1)</sup>, 特别是电中性的  $\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})$ <sup>(2)</sup> 和  $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ <sup>(3)</sup> 已应用于临床医学诊断。前文报道了新螯合剂—氮三乙氧基乙酸(NTEA)的合成及其 La 配合物单晶结构分析<sup>(4)</sup>。本文利用 NMR 方法进一步研究该配体的质子解离过程及其与  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Y}^{3+}$ 、 $\text{Lu}^{3+}$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的配合作用。

### 实 验

氯化希土由  $\text{RE}_2\text{O}_3(99.9\%)$  制得。NTEA 溶于三倍摩尔量稀 NaOH 溶液, 制成  $0.2\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  溶液。将等摩尔量氯化希土(氯化钙)与 NTEA 溶液混合, 用 NaOH 或 HCl 调节 pH 值。NMR 测试前将样品真空干燥, 重新溶于  $\text{D}_2\text{O}$ , 加入 0.5% 体积比叔丁醇作用标 ( $\delta_{\text{H}} = 1.23\text{ppm}$ )。

$^1\text{H}$  NMR 谱在 Varian Unity-400 型谱仪上测试, 观察频率为 400MHz。变温谱在 17~70℃ 测试。

### 结 果 与 讨 论

#### 一. NTEA 的质子解离过程

在 NTEA 的  $^1\text{H}$  谱中, 氮氧段亚甲基氢  $\text{H}_a$  和  $\text{H}_b$  分别呈三重峰( $^3J = 5.6\text{Hz}$ ), 羧亚甲基氢  $\text{H}_c$  呈一单峰。图 1 为 NTEA 的  $^1\text{H}$  NMR 滴定曲线, 其  $\delta$ -pH 曲线有两个明显拐点: 第一个拐点处  $\text{pH} 8.8$ , 在  $\text{pH} 6.5 \sim 10.5$  范围内升高 pH 值,  $\text{H}_a$  谱峰化学位移变化最大, 向高场位移了 0.82ppm,  $\text{H}_b$  谱峰次之, 向高场位移了 0.30ppm, 而  $\text{H}_c$  仅有 0.05ppm 的高场位移; 第二个拐点处  $\text{pH} 3.0$ , 在  $\text{pH} 1.0 \sim 4.5$  范围内升高 pH 值时,  $\text{H}_c$  谱峰向高场有最大位移(0.30ppm),  $\text{H}_b$  次之(0.10ppm), 而  $\text{H}_a$  最小(0.08ppm)。由此推断, NTEA 质子解离过程中, 第一步发生在氮原子上( $\text{p}K_1 \approx 8.8$ ), 第二步发生在羧基上( $\text{p}K_2 \approx 3.0$ )。

收稿日期: 1994-09-20.

国家自然科学基金资助项目。

\* 通讯联系人。

第一作者: 张善荣, 男, 29 岁, 九二级博士生。主要从事氮羧类希土配合物的核磁共振研究。

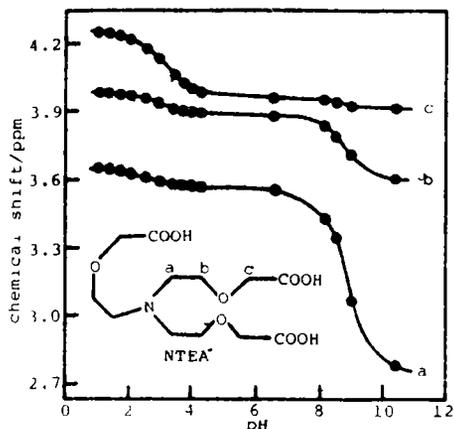
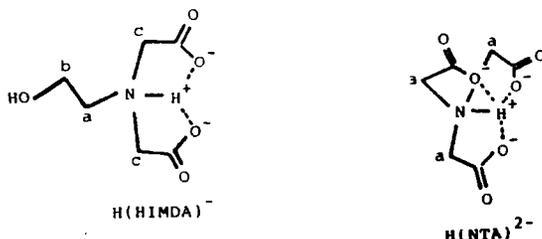


图1 NTEA的<sup>1</sup>H NMR滴定曲线

Fig.1 <sup>1</sup>H NMR titration curve of NTEA

N-(羟乙基)氨二乙酸(HIMDA)<sup>(5)</sup>和氨三乙酸(NTA)<sup>(6)</sup>的氮原子质子化后,由于氢键的存在分别能形成二个和三个五元环,降低了氮原子上的电子云密度,这样氮原子质子化前后其近邻亚甲基质子的化学位移变化较小,如HIMDA的H<sub>a</sub>和H<sub>c</sub>的化学位移分别变化了0.72和0.56ppm,NTA的H<sub>a</sub>的化学位移变化了0.60ppm.其他多胺多羧类配体如EDTA、DTPA和TTHA等也有类似的氢键作用<sup>(7)</sup>.然而NTEA则不同,羧基远离氮原子,不能形成有效的分子内氢键,因此氮原子质子化前后,使近邻亚甲基氢H<sub>a</sub>的化学位移变化较大(0.82ppm).另外,由于缺乏氢键成环的稳定作用,NTEA的pK<sub>1</sub>值比其他配体如NTA、EDTA、DTPA等的pK<sub>1</sub>值要大些.



## 二. pH 值对配合物形成的影响

在不同 pH 值下, NTEA 分别与 La<sup>3+</sup>、Y<sup>3+</sup>、Lu<sup>3+</sup>和 Ca<sup>2+</sup> 1:1 摩尔比溶液的<sup>1</sup>H 谱表明:对 La<sup>3+</sup>、Y<sup>3+</sup>和 Lu<sup>3+</sup> NTEA 体系,当 pH < 1.7 时,只出现自由配体的谱峰(对 Ca<sup>2+</sup> NTEA 体系 pH < 3.0);升高 pH 值时,观察到自由配体和配合物的谱峰共存,当 pH > 7 时仅观测到配合物的谱峰.

根据自由配体和配合物相应谱峰积分强度可计算出不同 pH 值时配合物所占的百分比,结果绘于图 2.对 La<sup>3+</sup>、Y<sup>3+</sup>和 Lu<sup>3+</sup>,当 pH > 3 时配合物能稳定形成(> 50%),而 Ca<sup>2+</sup>则需 pH > 5.该结果与配体质子解离一致,说明配体羧基质子解离后,才能促成配合物的稳定形成.在 Ln(TTHA)(Ln = La<sup>3+</sup>、Y<sup>3+</sup>和 Lu<sup>3+</sup>)<sup>(8)</sup>以及(Ln = Tb<sup>3+</sup>)<sup>(9)</sup>配合物的形成中也观察到类似结果.

## 三. 自由配体与配合物分子间配体交换反应

在 pH 3~6 范围内, NTEA 分别与 La<sup>3+</sup>、Y<sup>3+</sup>、Lu<sup>3+</sup>以及 Ca<sup>2+</sup> 1:1 摩尔比体系的<sup>1</sup>H 谱

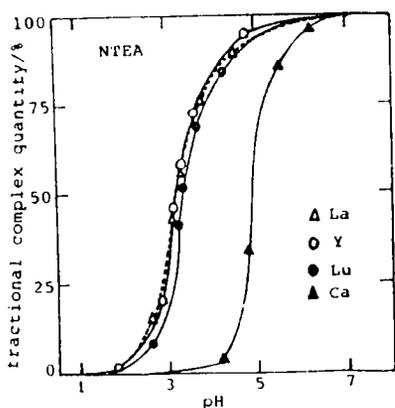


图2 不同 pH 下, M(NTEA)配合物的形成

Fig.2 Dependences of M(NTEA) complex formations upon pH values

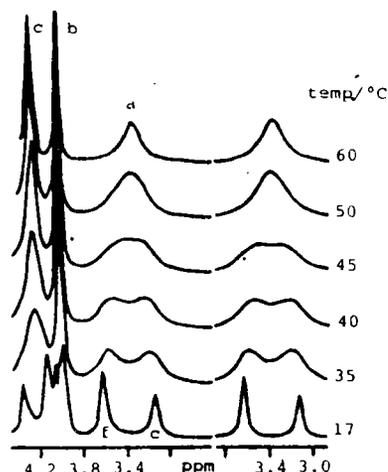


图3 Lu(NTEA)配合物的变温<sup>1</sup>H谱(pH3.10)。右为 H<sub>a</sub> 的模拟谱

Fig.3 VT <sup>1</sup>H NMR spectra of Lu(NTEA) complex at pH 3.10; right: simulated spectra of a protons

中, 自由配体和配合物的谱峰共存, 且谱峰较宽, 预示着各体系均存在配体交换反应。通过对部分样品(对 Ca、La、Y 和 Lu 体系分别选 pH 5.52、3.20、3.05 和 3.10 的样品)做变温<sup>1</sup>H 谱, 均观察到谱峰宽化-融合-窄化现象, 说明配体交换反应处在慢-中介交换速率区间(400MHz NMR 时标下), 实质上这反映了 M(NTEA)配合物的稳定性较低。

图 3 是 Lu(NTEA)(1 : 1 摩尔比)的变温<sup>1</sup>H 谱。其中 H<sub>a</sub> 谱峰化学位移差大, 且离其他谱峰较远, 谱峰宽化-融合-窄化最具有特点, 因此模拟了 H<sub>a</sub> 的谱形, 模拟谱也绘于图 3 中。

表 1 M(NTEA)配合物分子间配体交换反应的动力学参数

Table 1 Kinetic Parameters of Extramolecular Ligand Exchange of M(NTEA)

complex	direction	$\Delta H^\ddagger$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S^\ddagger$ (J · mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G^\ddagger$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )	<i>R</i> <sub>corr.</sub>
La	f <sup>*</sup> → c	38.3 ± 5.5	-82.0 ± 17.1	62.8 ± 10.6	0.958
	c → f	32.8 ± 3.8	-97.9 ± 17.1	62.0 ± 7.4	0.972
Y	f → c	37.4 ± 1.9	-86.6 ± 6.1	63.2 ± 3.7	0.995
	c → f	32.6 ± 1.4	-106.7 ± 4.4	64.4 ± 2.7	0.997
Lu	f → c	39.4 ± 3.5	-74.1 ± 11.1	61.5 ± 6.8	0.986
	c → f	35.6 ± 2.6	-86.3 ± 8.4	61.3 ± 5.1	0.991
Ca	f → c	53.6 ± 3.6	-21.6 ± 11.4	60.1 ± 6.9	0.986
	c → f	50.1 ± 4.2	-31.0 ± 13.5	59.3 ± 8.2	0.978

\* f = free, c = complex

通过模拟得到不同温度下的交换速率常数, 再由 Arrhenius 和 Eyring 公式即可计算出分子间配体交换反应的动力学参数, 各体系分析结果列于表 1。各体系解离时的熵变( $\Delta S^\ddagger$ )均比形成时的熵变更负, 说明配体交换主要是水取代机理。由  $\Delta H^\ddagger$  和  $\Delta S^\ddagger$  值可知, Ca(NTEA)配合物比 La<sup>3+</sup>、Y<sup>3+</sup> 和 Lu<sup>3+</sup> NTEA 配合物不易形成, 这与前述 pH 值的影响一致。这与有效电荷( $Z^2/r$ )相关, Ca<sup>2+</sup>、La<sup>3+</sup>、Y<sup>3+</sup> 和 Lu<sup>3+</sup> 的  $Z^2/r$  分别为 4.04、8.49、9.67 和 10.59, 显然有效

电荷越小配合物稳定性越低。

## 结 论

通过对 NTEA 的质子解离过程以及其与  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Y}^{3+}$ 、 $\text{Lu}^{3+}$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的配合作用的  $^1\text{H}$  NMR 研究发现:

1. NTEA 配体的质子解离常数分别为 8.8 和 3.0, 对应于氮原子和羧基的质子解离。
2. 溶液 pH 值对配合物的形成有较大影响, 对  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Y}^{3+}$  和  $\text{Lu}^{3+}$ , 当  $\text{pH} > 3$  时配合物能稳定形成, 而对  $\text{Ca}^{2+}$  则需  $\text{pH} > 5.0$ 。
3. 在  $\text{pH} 3 \sim 6$  范围内, 配合物与自由配体间的配体交换反应处于慢-中介交换速率区间, 通过变温  $^1\text{H}$  谱的模拟得到了各配合物的交换反应的动力学参数。Ca(NTEA) 配合物稳定性比  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Y}^{3+}$  和 Lu(NTEA) 配合物的稳定性低。

## 参 考 文 献

- [1] Lauffer, R. B., *Chem. Rev.*, **87**, 901(1987).
- [2] Cachcris, W. P., Quay, S. C., Rochlage, S. M., *Magn. Reson. Imaging*, **8**, 467(1990).
- [3] Twcedlc, M.F., Rungc, V. M., *Drugs Future*, **17**, 187(1992).
- [4] Liu, Q.-M., Mao, J.-G., Zhang, S.-G., Ni, J.-Z., Niu, C.-J., *Polyhedron*, **13**(14), 2193(1994).
- [5] Chastellain, F., Merbach, A. E., *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1(1975).
- [6] Merbach, A. E., Gnaegi, F., *Helv. Chim. Acta*, **54**, 691(1971).
- [7] Letkeman, P., Martell, A. E., *Inorg. Chem.*, **18**, 1284(1979).
- [8] Zhang, S.-R., Ren, J.-M., Pci, F.-K. et al, Proc. Intl. 5th. Beijing Conf. and Exhib. on Instrum. Anal., Beijing, **E31**(1993).
- [9] Chang, C. A., Brittain, H. G., Tesler, J. et al, *Inorg. Chem.*, **29**, 4468(1990).

## NMR STUDIES OF M(NTEA) COMPLEXES IN AQUEOUS SOLUTION

Zhang Shanrong    Ren Jimin    Liu Qimin    Pci Fengku    Ni Jiazuan

(Applied Spectroscopy Laboratory, Changchun Institute of Applied Chemistry,

Academia Sinica, Changchun 130022)

The proton dissociation processes of nitrilotriethanolacetate acid (NTEA) and its complexes with  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Lu}^{3+}$  and  $\text{Ca}^{2+}$  had been studied by using NMR spectroscopy. The proton dissociation constants are 8.8 and 3.0 for amino and carboxyls respectively. The suitable pH range for complex formations is  $\text{pH} > 3$  for  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  and  $\text{Lu}^{3+}$ , while is  $\text{pH} > 5$  for  $\text{Ca}^{2+}$ . The intermolecular ligand exchanges are in the range of slow to intermediate rates on 400MHz NMR time scale, which kinetic parameters are obtained by the simulations of VT  $^1\text{H}$  NMR spectra

Keywords: NMR nitrilotriethanolacetate acid  $\text{La}^{3+}$   $\text{Y}^{3+}$   $\text{Lu}^{3+}$   $\text{Ca}^{2+}$