

简 报

邻苯二酚胺羧酰胺和 EDTA 双螯合剂 联合促排铀酰的研究

王勇为 颜庆瑜 谢毓元

(中国科学院上海药物研究所, 200031)

采用 pH 电位滴定法研究了在 25 C、离子强度为 0.1 mol/l (KNO₃) 条件下, 铀酰离子和 6 种 2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺羧酰胺螯合剂和乙二胺四乙酸 (EDTA) 的三元配位反应, 用 SCOGS2 程序计算了所形成的配合物的累积生成常数, 比较了混配配合物的稳定性, 并通过模拟计算讨论了用双螯合剂联合促排铀酰的可能性。

关键词 pH 电位滴定法 铀酰离子 邻苯二酚胺羧酰胺 乙二胺四乙酸 联合促排

根据文献[1]报道, Volf 最先使用螯合剂混合物成功地增加了金属离子的排出。他用二乙基三胺五乙酸 (DTPA) 和去铁敏 (DFOA)、DTPA 和柠檬酸或 DFOA 和柠檬酸的混合物作铀的促排剂时, 发现在注射部位、骨骼、肝和肾脏中铀的滞留量显著低于仅使用 DTPA 或 DFOA 的情况。Schubert^[2] 认为这是由于金属离子与两个螯合剂结合形成的混配配合物具有更高的稳定性的缘故。他用 DTPA 和水杨酸联合促排铀取得了较好效果, 并通过化学和生物学方法证明混配配合物可以在体内和体外生成。

邻苯二酚胺羧酰胺螯合剂是一类有效的铀促排剂, 但是其铀螯合物的水溶性不好。加入另一种螯合剂如氨基酸不仅克服了水溶性问题, 还能增加其螯合物的稳定性。本文通过 pH 电位滴定法研究铀酰-邻苯二酚胺羧酰胺螯合剂-EDTA 三元配位平衡体系, 得到混配配合物的生成常数, 并进行模拟计算, 以讨论混配配合物的稳定性及其促排铀酰的可能性。6 种邻苯二酚胺羧酰胺螯合剂是: N, N'-双-[N-羧甲基-(2, 3-二羟基-5-甲氧羰基)苄胺乙酰基]乙二胺 (CA1); N-羧甲基-N-[4'-羧基苄胺甲酰甲基]-2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺 (CA2); N-羧甲基-N-(正丁胺基甲酰甲基)-2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺 (CA3); N-羧甲基-N-(4'-乙酰基苄胺甲酰甲基)-2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺 (CA4); N-羧甲基-N-(2'-羟基苄胺甲酰甲基)-2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺 (CA5); N-羧甲基-N-(正己胺基甲酰甲基)-2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺 (CA6)。

收稿日期: 1993-12-06 收到修改稿日期: 1994-03-18

1 实验部分

1.1 溶液的配制及标定

CA1—CA6按文献[3,4]合成,C、H、N元素分析合格。这些螯合剂在水中的溶解度极小。在搅拌和氮气氛下,往螯合剂的悬浮液中滴加标准 KOH 溶液,待溶解后,用水稀释配制成一定浓度的二钾盐溶液。EDTA 标准液:准确称取优级纯乙二胺四乙酸,准确加入一定量的 KOH 标准溶液,待溶解后用水稀释配制成二钾盐溶液。 UO_2^{2+} 标准液用分析纯硝酸铀酰配制,并加入一定量的硝酸防止水解,用 EDTA^[5] 标定其浓度,用 Gran Plot 法^[6] 测定游离酸含量。所有溶液皆用去离子水配制。

1.2 仪器及电位滴定

Metrohm 682 滴定处理仪和 Metrohm 665 自动滴定仪均为瑞士产品。

pH 滴定液的配制:螯合剂浓度为 $4 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$, 组份比: UO_2^{2+} :螯合剂:EDTA 为 1:1:3。在 pH=2.6—10.2, 以 KNO_3 控制离子强度为 0.1 mol/l, 于 25 C、氮气氛下用标准 KOH 溶液滴定。

1.3 数据处理

所有实验数据用 SCOGS2^[7] 和 COMICS^[8] 程序处理。

2 结果与讨论

2.1 铀酰-邻苯二酚胺羧酰胺-EDTA 混配配合物的稳定性

6种邻苯二酚胺羧酰胺分别与铀酰螯合时,均未满足铀的配位数要求,即使是啮数较多的 CA1,其 1:1 配合物中的配位原子也没有被充分利用,因此当存在另一个配体时,可以形成混配配合物,部分配合物的组成和累积生成常数列入表1。由表1可见,与单螯合剂的作用情况^[9] 不同,铀酰离子在混配络合时,配合物不会发生水解。

表1 UO_2^{2+} -邻苯二酚胺羧酰胺-EDTA 混配配合物的生成常数 β

配合物体系	<i>p</i>	<i>q</i>	<i>r</i>	<i>s</i>	$\lg\beta_{pqr}$	配合物体系	<i>p</i>	<i>q</i>	<i>r</i>	<i>s</i>	$\lg\beta_{pqr}$
UO ₂ -CA1-EDTA	1	1	1	0	27.81(0.08)	UO ₂ -CA4-EDTA	1	1	1	0	23.67(0.16)
	1	1	1	1	38.03(0.08)		1	1	1	1	30.64(0.19)
	1	1	1	2	47.27(0.10)		1	1	1	2	37.10(0.14)
	2	1	1	1	53.92(0.15)						
	2	1	1	2	61.26(0.07)						
UO ₂ -CA2-EDTA	1	1	1	0	23.03(0.11)	UO ₂ -CA5-EDTA	1	1	1	0	25.35(0.15)
	1	1	1	1	30.42(0.08)		1	1	1	1	33.95(0.10)
	1	1	1	2	36.30(0.12)		1	1	1	2	40.55(0.15)
UO ₂ -CA3-EDTA	1	1	1	0	23.77(0.14)	UO ₂ -CA6-EDTA	1	1	1	0	22.49(0.21)
	1	1	1	1	30.64(0.16)		1	1	1	1	29.24(0.32)
	1	1	1	2	36.97(0.13)		1	1	1	2	35.77(0.24)

注: 1) 25 C, $\mu = 0.1 \text{ mol/l} (\text{KNO}_3)$;

2) $\beta_{pqr} = [\text{M}_p\text{L}_q\text{L}'_r\text{H}_s] / [\text{M}]^p[\text{L}]^q[\text{L}']^r[\text{H}]^s$, L=CA1—CA6, L'=EDTA, *p, q, r, s* 分别为配合物中 UO_2^{2+} 、邻苯二酚胺羧酰胺、EDTA、氢离子的化学计量系数。

在混配配合物中,EDTA 可能全部或仅以亚氨基二乙酸(IDA)或乙二胺-N,N'-二乙酸(EDDA)部分参与配位,根据二元和三元配合物的生成常数(见文献[9,11]和表2)可得到混配配合物的稳定性 $\Delta\lg K_M$, 这三种不同配位情况的值列入表3。若 EDTA 在混配配合物中的配位

和单配情况相同,则 $\Delta \lg K_M$ 较小是不合理的;根据 IDA 方式算得的 $\Delta \lg K_M$ 较大,也是不合理的;而以 EDDA 算得的 $\Delta \lg K_M$ 与统计值 $-0.9^{[10]}$ 相对较接近,故 EDTA 以两个氮和两个顺式羧基参与配位。其混配配合物的稳定性顺序为:



我们注意到在以上4个邻苯二酚胺羧酰胺中,以 CA4 的混配配合物最稳定,而在邻苯二酚胺羧酰胺单独螯合时,CA4 与铀酰离子的稳定常数却是最小^[9]。

表2 UO_2^{2+} 和羧酸螯合剂的 ML 型配合物的生成常数 $\beta^{[12]}$

	EDTA	EDDA	IDA
$\lg \beta_{110}$	12.73	11.34	8.93

注: 25℃, $\mu = 0.1 \text{ mol/l} (\text{KNO}_3)$, EDTA 的 $\lg \beta$ 在本工作中重新测定。

表3 UO_2^{2+} -邻苯二酚胺羧酰胺-EDTA (EDDA, IDA) 混配配合物的稳定性 $\Delta \lg K_M$

	CA1	CA2	CA3	CA4	CA5	CA6
EDTA	-2.16	-3.27		-1.47	-2.61	
EDDA	-0.77	-1.88		-0.08	-1.22	
IDA	1.64	0.53		2.33	1.19	

2.2 双螯合剂联合促排的可能性

通过计算机程序模拟计算了在不同的螯合剂和铀酰离子浓度下,血浆中铀酰离子和两个配体的混配配合物的百分总量及镁、钙、铜、锌必需金属与螯合剂的结合率(见表4),血浆模型见文献[13]。

表4 邻苯二酚胺羧酰胺和 EDTA 与各金属离子的结合率

螯合剂	$c_L / \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$	$c_{UO_2^{2+}} / \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$	结合率/%				
			UO_2^{2+}	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}
CA1	5	0.1	75	100	100	100	100
	1	1	12	20	89	21	100
	2	1	55	61	97	21	100
	5	1	92	100	100	100	100
	5	5	92	78	99	51	100
	5	10	85	6	78	100	100
CA2	10	10	99	100	100	100	100
	5	0.1	97	100	100	100	100
	5	1	93	100	100	99	100
CA3	10	10	64	89	100	100	100
	5	0.1	82	100	100	100	100
	5	1	73	100	100	100	100
CA4	10	10	65	96	100	100	100
	5	0.1	83	100	100	100	100
	5	1	76	100	100	99	100
CA5	10	10	64	95	100	100	100
	5	0.1	85	100	100	100	100
	5	1	78	100	100	99	100
CA6	10	10	64	92	100	100	100
	5	0.1	86	100	100	100	100
	5	1	77	100	100	100	100
	10	10	66	94	100	100	100

注: $\text{pH} = 7.4, c_L = c_U$ 。

对于 CA2-CA6,当 EDTA 浓度低于 $2.5 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$ 时(此浓度可以和体内小分子配体的浓度相比较),不能形成这两种螯合剂的混配配合物,而仍为邻苯二酚胺羧酰胺和小分子配体的混配配合物^[11,13]。此外,从表4可以看到,当铀酰浓度增大,即使它和两个螯合剂的浓度比为1:1:1,也不能生成近100%的混配配合物,而剩余的螯合剂与必需金属相比浓度仍然较高,几乎使其全部损失。这说明体内小分子配体的竞争作用相当强;另外,EDTA 与必需金属的螯

合作用太强,因此削弱了 EDTA 在体内参与形成混配配合物的能力。

与单独使用邻苯二酚胺羧酰胺作促排剂时比较^[13],在铀酰浓度比较低时,使用双螯合剂没有意义;在铀酰浓度较高时,由于体内小分子配体形成混配配合物的竞争能力减弱,且两种方法都会引起必需金属的大量损失,但使用双螯合剂时,与铀的结合率明显增高,故使用双螯合剂联合促排较好。

致射: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 Volf V. The Effect of Combinations of Chelating Agents on the Translocation of Intramuscularly Deposited ²³⁹Pu Nitrate in the Rat. *Health Phys.* 1975, 29: 61.
- 2 Schubert J, Derr SK. Mixed Ligand Chelate Therapy for Plutonium and Cadmium Poisoning. *Nature.* 1978, 275: 311.
- 3 陈文致, 谢毓元. 铀促排药物研究 I. N, N'-双-[N-羧甲基-(2,3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺乙酰基)]- α, ω -二胺的合成. *药化学报.* 1990, 25: 790.
- 4 陈文致, 谢毓元. 铀促排药物研究 II. 2,3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺羧酰胺螯合剂的合成. *药化学报.* 1987, 22: 62.
- 5 Keil R. Highly Selective Spectrophotometric Determination of Thorium by Arsenazo III After Extraction With N-Butylaniline in Chloroform. *Fresenius' Z Anal Chem.* 1977, 283: 357.
- 6 Rossotti FJC, Rossotti H. Potentiometric Titrations Using Gran Plots. *J Chem Educ.* 1965, 42: 375.
- 7 Leggett DJ. Computational Methods for the Determination of Formation Constants. 1st Edition. New York: Plenum Press, 1985. 71.
- 8 Perrin DD, Sayce IG. Computer Calculation of Equilibrium Concentrations in Mixtures of Metal Ions and Complexing Species. *Talanta.* 1967, 14: 833.
- 9 王勇为, 颜庆瑜, 谢毓元. 2,3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺羧酰胺螯合剂与体内必需金属离子及铀酰离子配合物稳定性的研究. *无机化学学报.* 在排印中.
- 10 Sigel H. Structural Aspects of Mixed-Ligand Complex Formation in Solution, in: *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 2. New York: Marcel Dekker Inc., 1973. 65.
- 11 王勇为, 颜庆瑜, 谢毓元. 铀酰离子和2,3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺羧酰胺螯合剂及小分子配体的三元混配反应研究. *无机化学学报.* 在排印中.
- 12 Kotrlý S, Sucha L. *Handbook of Chemical Equilibria In Analytical Chemistry*. 1st Edition. Chichester: Ellis Horwood Limited, 1985. 169.
- 13 王勇为, 颜庆瑜, 谢毓元. 用2,3-二羟基-5-甲氧羰基苄胺羧酰胺螯合剂促排铀酰的计算机模拟研究. *无机化学学报.* 在排印中.

STUDIES ON URANYL DECORPORATION BY MIXTURES OF 2,3-DIHYDROXY-5-CARBO-METHOXYBENZYL AMINOCARBOXYLIC ACID AMIDE AND EDTA

WANG YONGWEI YAN QINGYU XIE YUYUAN
(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, 200031)

ABSTRACT

The ternary complexations of uranyl with six 2,3-dihydroxy-5-carbo-methoxybenzyl aminocarboxylic acid amide chelating agents and ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) are investigated by potentiometric titration at 25 °C and an ionic strength of 0.1 mol/l KNO₃. Compositions and formation constants of the mixed ligand chelates are calculated using SCOGS2 program. The stabilities of mixed ligand chelates are compared. EDTA is likely to coordinate to uranyl in EDDA form, Computer simulation shows that the decorporation in high uranyl concentration using mixtures of chelating agents may be possible.

Key words pH potentiometric Uranyl Catechol aminocarboxylic acid amide EDTA Synergistic decorporation