

КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛЕНДІАМІНТЕТРА (МЕТИЛЕНФОСФОНОВИХ) КИСЛОТ

О. М. Козачкова^{1*}, Н. В. Царик¹, О. В. Пальчик¹, В. І. Пехньо¹,
В. В. Трачевський², О. П. Кочаровська³

¹Інститут загальної та неорганічної хімії імені В. І. Вернадського НАН України,
просп. Акад. Палладіна, 32/34, Київ 03142, Україна;

²ТЦ НАН України, вул. Покровська, буд. 13, Київ 04070, Україна;

³Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені
Ігоря Сікорського", просп. Берестейський (Перемоги), 37, Київ 03056, Україна

*e-mail: akozachkova62@gmail.com

Методами рН-потенціометрії та ЯМР ³¹P-спектроскопії досліджено кислотно-основні характеристики етилендіамінтетра(метиленфосфонової) (edtmp), тетраметилендіамінтетра(метиленфосфонової) (tetdtmp) та пентаметилендіамінтетра(метиленфосфонової) (pendtmp) кислот. Розраховано та оцінено значення констант кислотної дисоціації (рК) для edtmp (рК₁<2, рК₂<2, рК₃=3.07, рК₄=5.17, рК₅=6.52, рК₆=7.97, рК₇=9.65, рК₈=10.94), для tetdtmp (рК₁<2, рК₂=4.48, рК₃=5.34, рК₄=6.13, рК₅=6.66, рК₆=10.08, рК₇~11.4, рК₈~11.5) та для pendtmp (рК₁<2, рК₂=4.22, рК₃=5.56, рК₄=6.16, рК₅=7.66, рК₆=10.99, рК₇~11.5, рК₈~11.6). Одержані значення констант кислотної дисоціації свідчать про зниження кислотності фосфонових груп та підвищення основності аміногруп при збільшенні вуглеводневого ланцюга між двома атомами нітрогену в ряду edtmp, tetdtmp та pendtmp. За значеннями розрахованих констант утворення аніонів тетрафосфонових кислот побудовано діаграми розподілу їхніх рівноважних концентрацій від рН, які свідчать про стан кислотно-основної рівноваги, заряд та співвідношення концентрацій між аніонами з різним ступенем протонування за певних значень рН.

За даними спектроскопії ЯМР ³¹P встановлено утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між депротонованими атомами кисню фосфонових груп однієї аміноди(метилфосфонової) групи з протонованим атомом нітрогену іншої аміноди(метилфосфонової) групи у випадку edtmp та неможливість утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між віддаленими аміноди(метилфосфоновими) групами через наявність стеричних перешкод у випадку tetdtmp та pendtmp відповідно.

Ключові слова: алкілендіамінтетра(метиленфосфонової) кислоти, константи кислотної дисоціації.

ВСТУП. Значна увага, яку приділяють синтезу та дослідженню нових амінополіфосфонових комплексонів (АПФ), зумовлена поширенням їхнього застосування в різних галузях медицини. Низька токсичність АПФ та висока стійкість комплексів із більшістю іонів металів Періодичної системи сприяли дослідженню їхньої антидотної дії при отруєнні токсичними сполуками Cd^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Be^{2+} , Pb^{2+} та $[\text{UO}_2]^{2+}$ на прикладі етилендіамінтетра(метиленфосфонової) кислоти (edtmp) [1]. Наявність у складі АПФ фрагментів фосфонових кислот зумовлює їхню високу спорідненість із кістковим матриксом і забезпечує їхнє накопичення в кістковій тканині [2]. Цю властивість АПФ застосовано для створення нових радіофармпрепаратів на основі комплексів із радіонуклідами ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu та ^{90}Y для виявлення метастазів у скелеті та знеболювальної терапії у пацієнтів із метастатичним раком кісток [3, 4].

Поєднання в молекулі алкіленполіамінополіалкілфосфонових кислот високоосновних атомів нітрогену та кислотних фосфонових груп забезпечує широку область значень рН їхнього депротонування та здатності координуватися з іонами багатьох металів з утворенням халатних комплексів різного складу з різними способами координації лігандів залежно від рН. Дослідження кислотно-основних та комплексоутворюючих властивостей АПФ є важливим для наукового обґрунтування їхнього прикладного застосування.

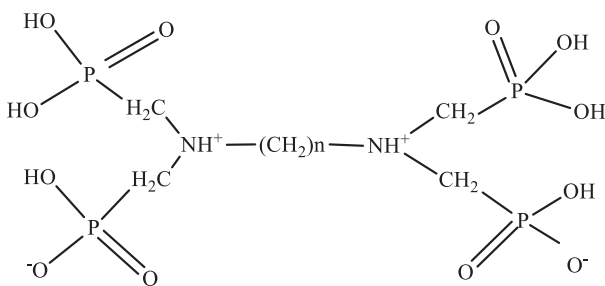
Аналіз наведених у літературі значень констант кислотної дисоціації (рК) етилендіамінтетра(метиленфосфонової) (edtmp)

кислоти виявив їхні суттєві відмінності, що може бути пов'язано з використанням різних експериментальних методів їхнього визначення, таких як рН-потенціометрія [3–6] або спектроскопія ЯМР [5], методів розрахунку та повнотою обліку всіх можливих у системі рівноваг. Проте достовірність значень констант кислотної дисоціації АПФ є умовою їхнього використання при розрахунках констант утворення комплексів з іонами металів.

Таким чином, завданням цієї роботи є розрахунок констант кислотної дисоціації етилендіамінтетра(метиленфосфонової) (edtmp), тетраметилендіамінтетра(метиленфосфонової) (tetdtmp) та пентаметилендіамінтетра(метиленфосфонової) (pendtmp) кислот за даними рН-потенціометрії з використанням програми PSEQUAD, встановлення залежності значень констант кислотної дисоціації алкілендіамінтетра(метиленфосфонових) кислот від довжини вуглеводневого ланцюга між двома атомами нітрогену та побудова діаграм розподілу рівноважних концентрацій протонуваних форм кислот залежно від рН.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. У роботі використовували N,N,N',N' -етилендіамінтетра(метиленфосфонової) (edtmp) кислоти гідрат -“abcr” Germany.

N,N,N',N' -тетраметилендіамінтетра(метиленфосфонову) (tetdtmp) кислоту та N,N,N',N' -пентаметилендіамінтетра(метиленфосфонову) (pendtmp) синтезували згідно модифікованої реакції Кабачника – Філдса [7].



$n = 2$ (edtmp), 4 (tetdtmp), 5 (pendtmp)

Синтез tetdtmp. До розчину 10.13 г (0.12 моля) фосфористої кислоти в 6.0 мл дистильованої води при перемішуванні додавали по краплях 2.65 г (0.03 моля) тетраметилендіаміну, а потім 2.2 мл концентрованої соляної кислоти. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником на масляній бані до 100–110 °С, після чого до реактора вводили невеликими порціями 3.6 г (0.12 моля) параформальдегід, продовжуючи перемішування за 100 °С упродовж 1 години. Далі реакційну суміш охолоджували при перемішуванні до кімнатної температури і до виділення осаду. Осад виділяли фільтруванням під вакуумом, промивали на фільтрі етиловим спиртом трьома порціями по 15 мл і сушили у вакуум-ексикаторі до постійної ваги. Для очищення речовину перекристалізували з води і сушили до постійної ваги у вакуум-ексикаторі над P_2O_5 . Вихід речовини становив 1,2 г.

Склад синтезованої tetdtmp підтверджено даними елементного аналізу. Для $C_8H_{24}N_2P_4O_{12}$ знайдено (розраховано), %: С 21.21 (20.69), Н 5.98 (5.17), N 6.53 (6.03).

Синтез pendtmp. До розчину 7.04 г (0.09 моля) фосфористої кислоти у 6.0 мл дистильованої води додавали при перемішуванні по краплях 2.04 г (0.02 моля) пентаметилендіаміну і потім 2.2 мл концентро-

ваної соляної кислоти. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником на масляній бані до 100–110 °С, після чого до реактора вводили невеликими порціями 2.7 г (0.09 моля) параформальдегід, продовжуючи перемішування при 100 °С протягом 1 години. Осад виділяли фільтруванням під вакуумом, промивали на фільтрі етиловим спиртом трьома порціями по 15 мл і сушили у вакуум-ексикаторі до постійної ваги. Для очищення речовину перекристалізували з води і сушили до постійної ваги у вакуум-ексикаторі над P_2O_5 . Вихід речовини становив 0.9 г.

Склад синтезованої pendtmp підтверджено даними елементного аналізу. Для $C_9H_{26}N_2P_4O_{12}$ знайдено (розраховано), %: С 22.78 (22.59), Н 6.01 (5.44), N 5.43 (5.86).

pH-потенціометричне титрування edtmp, tetdtmp та pendtmp здійснювали 0,1 моль/л розчином КОН, вільним від карбонатів, за 20.0 ± 0.1 °С. Концентрація кислоти у вихідних розчинах становила 0.0025 моль/л, початковий об'єм – 20.0 мл. pH розчинів вимірювали за допомогою pH-метра 827 pH lab фірми Metrohm при постійній іонній силі розчинів ($I=0.15$ моль/л KCl). Для калібрування pH-метра використовували стандартні буферні розчини з pH 1.68, 6.86 та 9.18. Криві титрування кислот містили до 100 точок у широкій області pH при додаванні 8 еквівалентів КОН. Розрахунок констант утворення протонованих форм кислот проводили за програмою PSEQUAD [8] за даними pH-титрування двох паралельних серій за формулою: $\beta_{HzL} = [H_zL]/[L][H]^z$.

Спектри ЯМР ($^{31}P\{-H\}$) реєстрували на спектрометрі Bruker AVANCE 400 без стабілізації дейтерієм умов резонансу. Значення хімічних зсувів сигналів ядер фосфору в

спектрах ЯМР ^{31}P визначали щодо зовнішнього стандарту ($85\% \text{H}_3\text{PO}_4$).

За хімічним складом досліджувані алкілендіамінтетра(метиленфосфонові) кислоти є восьмиосновними (H_8L), молекули яких у кристалічному стані і в розчинах

мають функціональні групи з від'ємними та позитивними зарядами: два протони фосфонових груп відщеплюються і локалізуються на двох аміногрупах. Криві титрування розчинів досліджуваних кислот наведено на рис. 1.

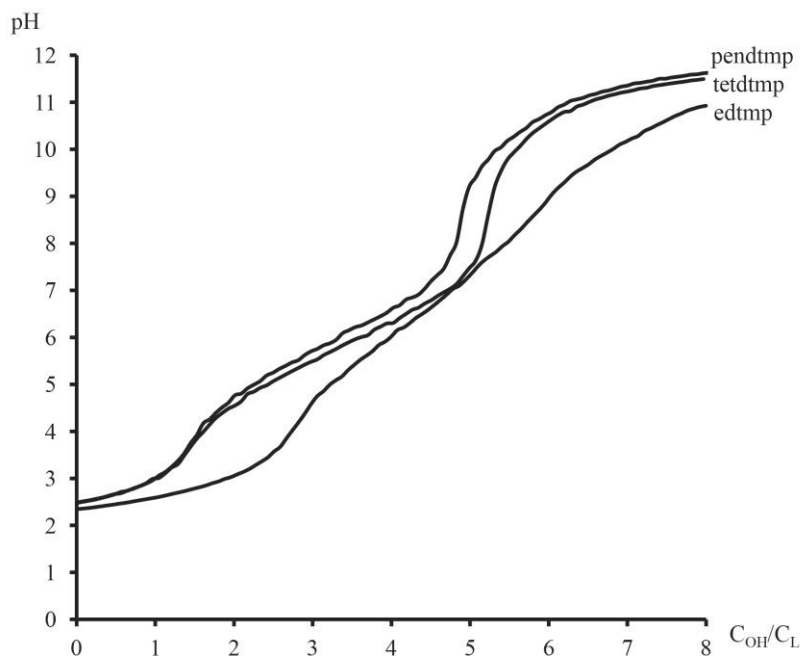


Рис. 1. Криві рН-титрування edtmp, tetdtmp та pendtmp ($\text{CH}_8\text{L}=0.0025$ моль/л, $I=0,15$ моль/л KCl)
Fig. 1. pH-titration curves of edtmp, tetdtmp та pendtmp ($\text{CH}_8\text{L}=0.0025$ mol dm^{-3} , $I=0,15$ mol dm^{-3} KCl).

Розраховані константи утворення протонуваних форм тетрафосфонових кислот та відповідні константи їхнього депротонування наведено в таблиці 1.

У випадку edtmp значення перших двох констант депротонування pK_1 та pK_2 менше двох, що не дає можливості точного визначення їх за даними рН-потенціометрії. Розрахунок значень констант утворення протонуваних форм edtmp проводили з урахуванням того, що перших два додані еквіваленти луку нейтралізують два екви-

валенти протонів, які дисоціювали в області $\text{pH}<2$. За подальшого додавання до розчину edtmp луку з третього по восьмий еквіваленти відбувалося депротонування шести протонів (pK_3 - pK_8). Розрахунок констант утворення на підставі даних рН-титрування edtmp проведено за моделлю, що розглядає депротонування шестиосновної кислоти з доданими двома еквівалентами сильної кислоти.

За даними рН-титрування tetdtmp та pendtmp значення $pK_1<2$, що не дає мож-

ливості розрахувати значення $\lg\beta\text{HL}_8$. На відміну від результатів титрування edtmp на кривих титрування tetdtmp та pendtmp при додаванні другого еквіваленту лугу спостерігали перегин та «поличку» в області $\text{pH}\sim 4.3$, що надало можливість розрахунку константи депротонування аніона $[\text{H}_7\text{L}]^{1-}$. Додавання наступних чотирьох еквівалентів лугу призводило до зростання pH до ~ 10.6 у випадку tetdtmp та до ~ 10.8 у випадку pendtmp. Додавання сьомого та восьмого еквівалентів лугу, яке супроводжувалося плавним підвищенням pH від 10.6 до 11.4 для tetdtmp та від 10.8 до 11.6 для pendtmp, свідчило про високі та близькі між собою значення констант депротонування pK_7 та pK_8 , що унеможливило розрахунок їхніх точних значень. Тому одержання значень констант утворення протонуваних форм для tetdtmp та pendtmp було проведено як для п'ятиосновних кислот з доданим еквівалентом сильної кислоти та без залучення даних

кривої титрування при додаванні сьомого та восьмого еквівалентів лугу.

Таблиця 1. Розраховані значення констант утворення протонуваних форм тетрафосфонових кислот

Table 1. Calculated values of the formation constants of protonated forms of tetraphosphonic acids.

	edtmp	tetdtmp	pendtmp
$\lg\beta\text{HL}$	10.94(3)	10.08(4)	10.99(3)
$\lg\beta\text{H}_2\text{L}$	20.59(3)	16.74(3)	18.65(5)
$\lg\beta\text{H}_3\text{L}$	28.56(3)	22.87(3)	24.81(5)
$\lg\beta\text{H}_4\text{L}$	35.07(3)	28.21(3)	30.37(5)
$\lg\beta\text{H}_5\text{L}$	40.24(3)	32.69(3)	34.59(6)
$\lg\beta\text{H}_6\text{L}$	43.31(3)		

Враховуючи хід кривих титрування тетрафосфонових кислот та значення констант утворення протонуваних форм, розраховано значення константи депротонування (табл. 2).

Таблиця 2. Константи депротонування тетрафосфонових кислот
Table 2. Deprotonation constants of tetraphosphonic acids.

pK	edtmp	tetdtmp	pendtmp	edtmp ^[3]	edtmp ^[4]	edtmp ^[5]	edtmp ^[6]	tridtmp ^[5]	hehdtmp ^[5]
pK_1	<2	<2	<2	–		–	2.43		
pK_2	<2	4.48	4.22	–	1.24	<1	2.73	<1	<1
pK_3	3.07	5.34	5.56	2.80	2.83	2.96	3.80	4.37	4.61
pK_4	5.17	6.13	6.16	5.09	5.08	5.12	5.63	5.18	5.29
pK_5	6.52	6.66	7.66	6.23	6.31	6.40	7.39	6.07	6.13
pK_6	7.97	10.08	10.99	7.51	7.63	7.87	9.27	6.99	6.88
pK_7	9.65	$\sim 11.4^*$	$\sim 11.5^*$	9.33	9.47	9.85	10.48	11.15	13.0
pK_8	10.94	$\sim 11.5^*$	$\sim 11.6^*$	11.61	10.67	13.0	10.60	13.0	13.3

*приблизні значення pK_7 та pK_8 , які оцінено за значеннями pH при 6.5 та 7.5 доданих еквівалентів КОН.

Константи pK_1 - pK_6 характеризують депротонування фосфонових груп, константи pK_7 та pK_8 – депротонування аміногруп. Для порівняння з розрахованими величинами (pK) для edtmp, tetdtmp та pendtmp у таблиці 2 наведено наявні в літературі величини (pK) для edtmp, tridtmp та hehdtmp. Порівняння розрахованих значень pK для edtmp із наведеними в літературі значеннями (табл. 2) дає привід зазначити, що найбільші розбіжності мають значення перших трьох констант депротонування (pK_1 - pK_3), які характеризують реакції депротонування в кислій області рН, та двох останніх констант депротонування, які відбуваються в сильнолужних розчинах при рН>9. Така розбіжність, на наш погляд, може бути зумовлена як низькою чутливістю вимірювань рН у сильнокислих та сильнолужних розчинах, так і способом оброблення отриманих даних. Визначені нами величини pK для edtmp корелюють із величинами, наведеними в роботі [4].

У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що при подовженні вуглеводневого ланцюга між двома атомами нітрогену в ряду edtmp, tetdtmp та pendtmp спостерігали підвищення значень констант депротонування фосфонових груп (pK_2 – pK_6), що свідчить про зменшення їхньої кислотності та зростання значень pK_7 та pK_8 , що свідчить про підвищення основності аміногруп (табл. 2). Такі ж зміни величин констант депротонування спостерігали для ряду кислот edtmp, tridtmp та hehdtmp [5]. Слід відмітити, що для edtmp різниця між сьомою та восьмою константами депротонування є більшою одного порядку, тоді як у випадку tetdtmp та pendtmp величини pK_7 та pK_8 мають дуже близькі значен-

ня. Таку відмінність значень pK_8 та pK_7 для edtmp можна пояснити можливістю утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку ($NH^+ \cdots N$) в аніоні складу $[HL]^-$, результатом чого може бути підвищення основності аміногрупи, що депротонується останньою порівняно з аміногрупою, що депротонувала першою.

За розрахованими значеннями констант утворення побудовано діаграми розподілу рівноважних концентрацій протонуваних форм тетрафосфонових кислот залежно від рН (рис. 2).

Виходячи з отриманих діаграм видно, що в кислій області рН 3–4 домінуючими аніонами у випадку edtmp є $[H_6L]^{2-}$ та $[H_5L]^{3-}$, у випадку tetdtmp та pendtmp – $[H_7L]^-$ та $[H_6L]^{2-}$. При $pH \sim 7$ у розчинах edtmp домінуючим є аніон $[H_3L]^{5-}$, у випадку tetdtmp у рівновазі співіснують аніони $[H_4L]^{4-}$ та $[H_3L]^{5-}$, та в розчинах pendtmp – аніон $[H_4L]^{4-}$. У сильнолужних розчинах з рН>9 у випадку edtmp має місце послідовне депротонування двох амонійних груп з утворенням аніонів $[HL]^{7-}$ та $[L]^{8-}$. У випадку tetdtmp та pendtmp при рН~9 домінуючим є аніон $[H_3L]^{5-}$ із протонуваними двома аміногрупами та одним атомом кисню фосфонової групи. За відсутності розрахованого значення констант утворення аніона $[HL]^-$ для tetdtmp та pendtmp неможливо визначити точні значення констант рівноваг депротонування аніонів $[H_2L]^{6-}$ (pK_7) та $[HL]^-$ (pK_8), тому побудову діаграм розподілу рівноважних концентрацій протонуваних форм цих кислот проведено до граничного значення рН=9, оскільки при рН>9 необхідно враховувати реакції депротонування за участю аніонів $[H_2L]^{6-}$ та $[HL]^{7-}$.

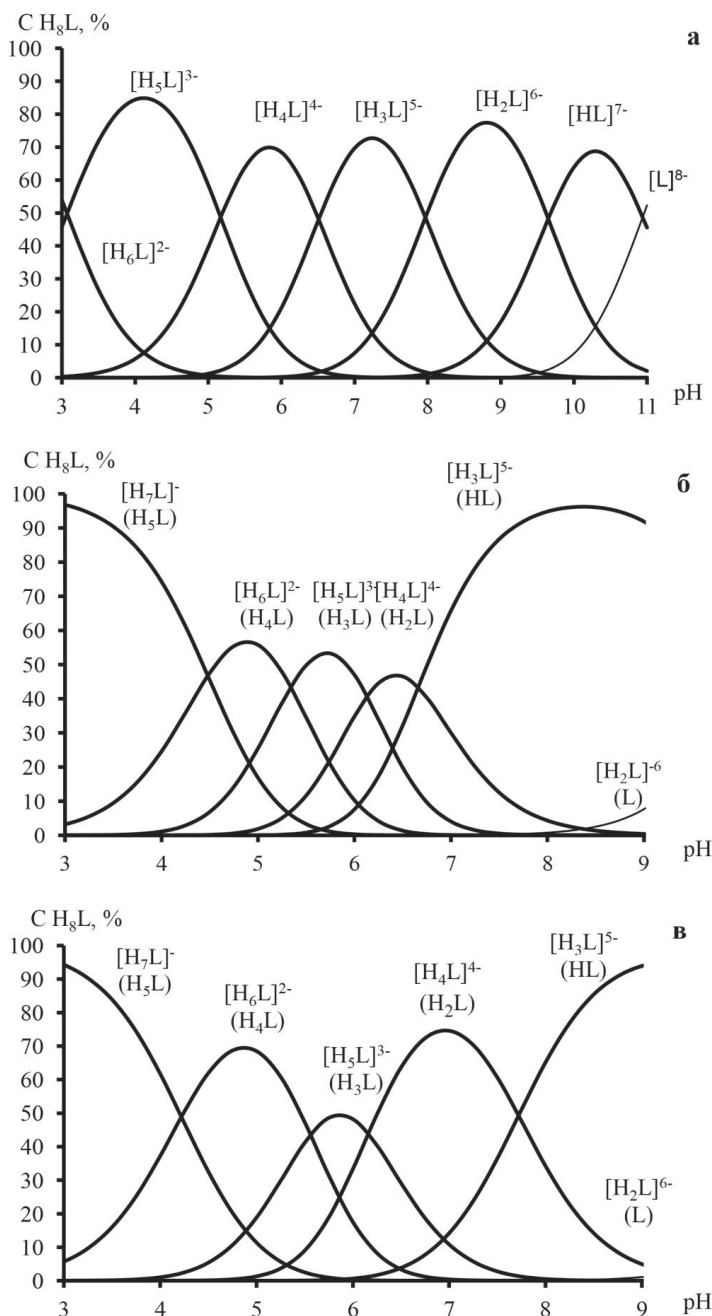


Рис. 2. Діаграми розподілу рівноважних концентрації протонуваних форм тетрафосфонових кислот: (а) edtmp, (б) tetdtmp, (в) pentdtmp. $[H_xL]$ – реальний склад протонуваних форм, (H_xL) – умовний склад протонуваних форм, який застосували для розрахунку їхніх констант утворення.

Fig. 2. Equilibrium concentration distribution diagrams for the protonated forms of (a) edtmp, (б) tetdtmp and (в) pentdtmp. $[H_xL]$ – general composition of protonated forms, (H_xL) – conditional composition of protonated forms, which is used to calculate their formation constants.

Реакції депротонування edtmp, tetdtmp та pendtmp досліджено методом ЯМР ^{31}P . На рис. 3 наведено залежності значень хімічного зсуву сигналів ядер фосфору в спектрах ЯМР ($^{31}\text{P}\{-\text{H}\}$) тетрафосфонових кислот від кількості доданих еквівалентів KOH та pH .

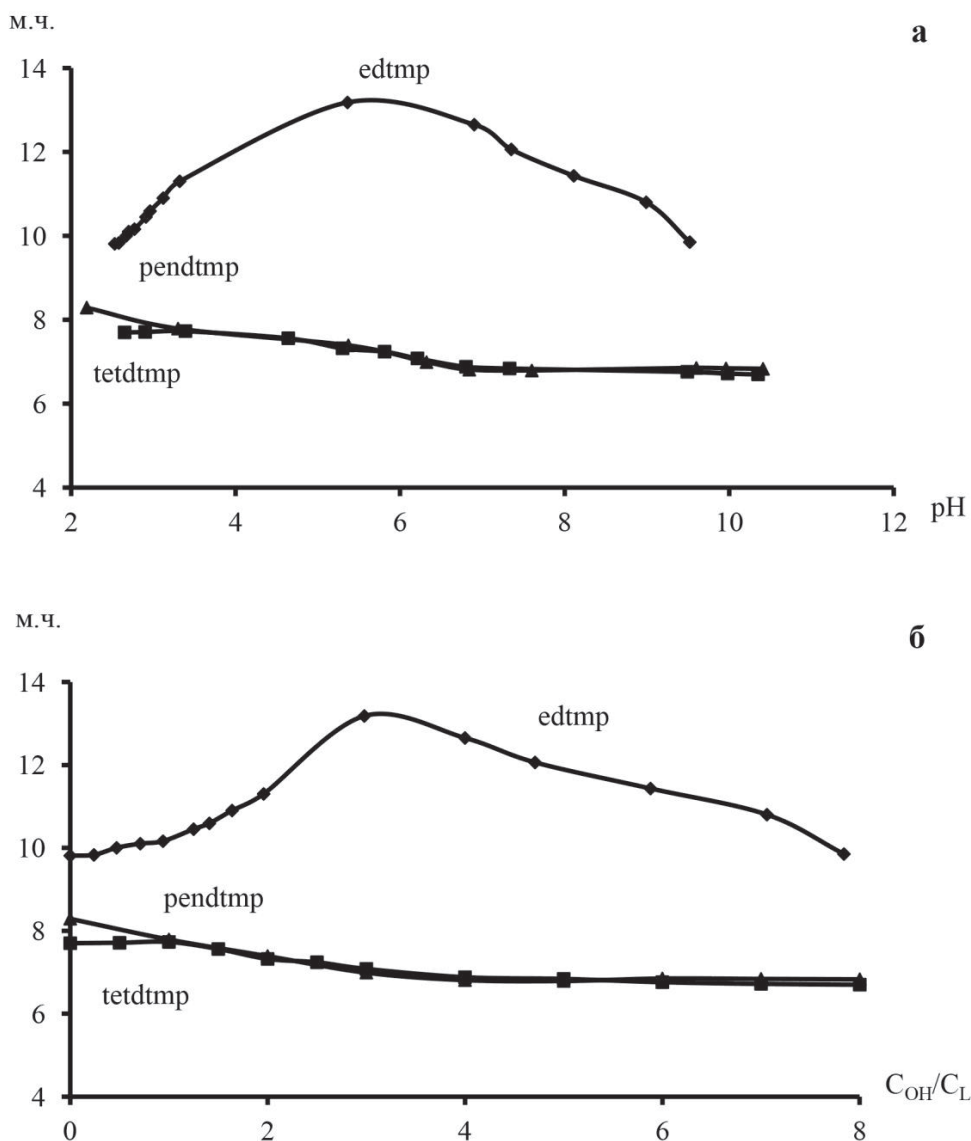


Рис. 3. Залежність хімічного зсуву (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР ^{31}P від pH (а) та кількості доданих еквівалентів луку (eq OH^-) (б)

Fig. 3. Dependence of the chemical shift (δ , ppm) in the ^{31}P NMR spectra on pH (a) and the number of added alkali equivalents (eq OH^-) (b).

Виходячи з отриманих даних видно, що при додаванні двох перших еквівалентів КОН до розчину edtmp значення δ_p залишалося практично незмінним. Це свідчить про те, що нейтралізація перших двох протонів не призводить до зміни електронного оточення ядер фосфору фосфонових груп і підтверджує висновок, отриманий на підставі даних рН-потенціометрії про домінування у розчині edtmp в області рН 2.3–3.0 аніона $[H_6L]^{2-}$. Додавання третього еквівалента КОН призводить до значного зсуву сигналу ядер фосфору в слабке поле. Таким чином, утворення аніона $[H_5L]^{3-}$ відбувається за дисоціації протона фосфонової групи і супроводжується зміною електронного оточення ядер атомів фосфору фосфонових груп. Послідовне додавання наступних п'яти еквівалентів КОН супроводжувалося зсувом сигналу ядер фосфору в сильне поле. Така залежність положення сигналу ядер фосфору від кількості доданих еквівалентів КОН у спектрах ЯМР ^{31}P розчинів edtmp може бути наслідком утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між депротонованими атомами кисню фосфонових груп однієї аміноди(метилфосфонової) групи з протонованим атомом нітрогену іншої аміноди(метилфосфонової) групи. За рахунок швидкого протонного обміну в спектрах ЯМР (^{31}P -{H}) спостерігали лише один усереднений сигнал ядер атомів фосфору.

У випадку tetdtmp та pendtmp у спектрах ЯМР (^{31}P -{H}) спостерігали незначні зміни хімічного зсуву сигналів ядер фосфору, що свідчить про існування стеричної заборони щодо утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між віддаленими аміноди(метилфосфоновими) групами та, відповідно, відсутність їхнього впливу одна на одну при послідовному депротонуванні.

ВИСНОВКИ. На основі даних рН-потенціометрії та ЯМР ^{31}P -спектроскопії розраховано константи депротонування тетрафосфонових кислот edtmp, tetdtmp та pendtmp. Встановлено, що подовження вуглеводневого ланцюга між двома аміноди(метилфосфоновими) групами в ряду edtmp, tetdtmp та pendtmp призводить до послаблення кислотності атомів кисню фосфонових груп та підвищення основності атомів нітрогену аміногруп. За значеннями розрахованих констант утворення аніонів тетрафосфонових кислот побудовано діаграми розподілу їхніх рівноважних концентрацій від рН, які свідчать про стан кислотно-основної рівноваги, заряд та співвідношення концентрацій між аніонами з різним ступенем протонування за певних значень рН. Показано, що в розчинах із фізіологічними значеннями рН~7 домінують: аніон $[H_3L]^{5-}$ у випадку edtmp⁻, аніони $[H_4L]^{4-}$ та $[H_3L]^{5-}$ у випадку tetdtmp, та аніон $[H_4L]^{4-}$ у випадку pendtmp.

На підставі залежностей значень хімічного зсуву сигналу ядер атомів фосфору в спектрах ЯМР (^{31}P -{H}) розчинів edtmp від кількості доданих еквівалентів луку та рН зроблено висновок про утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між депротонованими атомами кисню фосфонових груп однієї аміноди(метилфосфонової) групи з протонованим атомом нітрогену іншої аміноди(метилфосфонової) групи. Незначні зміни значень хімічного зсуву сигналів ядер фосфору в спектрах ЯМР (^{31}P -{H}) розчинів tetdtmp та pendtmp свідчили про існування стеричних перешкод щодо утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між віддаленими аміноди(метилфосфоновими) групами.



Роботу виконано в рамках проекту цільової програми фундаментальних досліджень НАН України «Перспективні фундаментальні дослідження та інноваційні розробки наноматеріалів і нанотехнологій для потреб промисловості, охорони здоров'я та сільського господарства на 2020–2024 рр.», N держреєстрації: 0120U102323.

ACID-BASE PROPERTIES OF ALKYLENE-DIAMINETETRA (METHYLENPHOSPHONIC) ACIDS.

*O.M. Kozachkova^a, N.V. Tsaryk^a,
O.V. Palchyk^a, V.I. Pekhnyo^a,
V.V. Trachevskyi^b, O.P. Kocharovska^c*

^a*Vernadsky Institute of general and inorganic chemistry of the Ukrainian National Academy of Sciences, 32/34 acad. Palladina ave., 03142 Kyiv, Ukraine;*

^b*Technical centre of NAS of Ukraine, National Academy of Sciences of Ukraine,*

^c*13 Pokrovs'ka St., 04079 Kyiv, Ukraine; National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"), 37 Prosp. Beresteiskyi (Peremohy), 03056 Kyiv, Ukraine*

**e-mail: akozachkova62@gmail.com*

The acid-base characteristics of ethylenediaminetetra(methylenephosphonic) (edtmp), tetramethylenediaminetetra(methylenephosphonic) (tetdtmp) and pentamethylenediaminetetra(methylenephosphonic) (pendtmp) acids were investigated by means of pH-po-

tentiometry and ³¹P NMR spectroscopy. Calculated and estimated values of acid dissociation constants (pK) for edtmp (pK₁<2, pK₂<2, pK₃=3.07, pK₄=5.17, pK₅=6.52, pK₆=7.97, pK₇=9.65, pK₈=10.94), for tetdtmp (pK₁<2, pK₂=4.48, pK₃=5.34, pK₄=6.13, pK₅=6.66, pK₆=10.08, pK₇~11.4, pK₈~11.5) and for pendtmp (pK₁<2, pK₂=4.22, pK₃=5.56, pK₄=6.16, pK₅=7.66, pK₆=10.99, pK₇~11.5, pK₈~11.6) were obtained. The values of the acid dissociation constants indicate a decrease in the acidity of phosphonic groups and an increase in the basicity of amino groups with increasing hydrocarbon chain length between the two nitrogen atoms in the edtmp, tetdtmp, and pendtmp series. Based on the values of the calculated constants for the formation of anions of tetraphosphonic acids, diagrams of the distribution of their equilibrium concentrations depending on pH were constructed, which indicate the state of acid-base equilibrium, the charge and the ratio of concentrations between anions with different degrees of protonation at certain pH values.

According to the data of ³¹P NMR spectroscopy, the formation of intramolecular hydrogen bonds between the deprotonated oxygen atoms of one amino(methylphosphonic) group with protonated nitrogen atom of another amino(methylphosphonic) group was established in the case of edtmp. In the case of pendtmp and tetdtmp, the formation of intermolecular hydrogen bonds between distant amino(methylphosphonic) groups is impossible due to the presence of steric hindrances.

Keywords: alkylenediaminetetra(methylenephosphonic) acids, acid dissociation constants.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jones M.M., Basinger M.A., Gibbs S.J. Ethylenediaminetetra(methylenephosphonic) acid (EDTPO) as a therapeutic chelating agent. *Toxicology Letters*, 1983. **16** (1–2). P. 117–121.
doi:10.1016/0378-4274(83)90019-x
2. Duan W., Oota H., Sawada K. Stability and structure of ethylenedinitrilopoly(methylphosphonate) complexes of the alkaline-earth metal ions in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1999. **17**. P. 3075–3080.
doi:10.1039/a904461b
3. Kalman F.K., Kirali R., Brucher E. Stability constants and dissociation rates of the EDTMP complexes of Samarium(III) and Yttrium(III). *Eur. J. Inorg. Chem*, 2008. **30**. P. 4719–4727.
DOI: 10.1002/ejic.200800582
4. Jarvis N. V., Wagener J. M., Jackson G. E. Metal-ion speciation in blood plasma as a tool for elucidating the in vivo behaviour of radiopharmaceuticals containing ¹⁵³Sm and ¹⁶⁶Ho. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 1995. **9**. P. 1411–1415.
doi:10.1039/dt9950001411
5. Ichikawa T., Sawada K. Protonation behavior and intramolecular interactions of σ, ω -alkanediaminopolymethylenepolyphosphonates. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1997. **70** (4). P. 829–835.
doi.org/10.1246/bcsj.70.829
6. Rizkala E.N., Zaki M.T.M. Metal chelates of phosphonate-containing ligands-I. Stability of some N, N, N', N'-ethylenediaminetetra(methylephosphonic) acid metal chelates. *Talanta*, 1979, **26**. P. 507–510.
7. Черкасов Р. А., Галкин В. И. Реакция Кабачника – Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма. *Усп. хим.*, 1998. **67** (10). С. 940–968.
doi.org/10.1070/RC1998v067n10ABEH000421
8. Zekany L., Nagypal I. *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*. New York: Plenum Press, 1985.
doi:10.1007/978-1-4684-4934-10-8.

REFERENCES

1. Jones M.M., Basinger M.A., Gibbs S.J. Ethylenediaminetetra(methylenephosphonic) acid (EDTPO) as a therapeutic chelating agent. *Toxicology Letters*. 1983. **16**(1–2): 117–121.
doi:10.1016/0378-4274(83)90019-x
2. Duan W., Oota H., Sawada K. Stability and structure of ethylenedinitrilopoly(methylphosphonate) complexes of the alkaline-earth metal ions in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1999. **17**: 3075–3080.
doi:10.1039/a904461b
3. Kalman F.K., Kirali R., Brucher E. Stability constants and dissociation rates of the EDTMP complexes of Samarium(III) and Yttrium(III). *Eur. J. Inorg. Chem*. 2008. **30**: 4719–4727.
doi: 10.1002/ejic.200800582
4. Jarvis N. V., Wagener J. M., Jackson G. E.. Metal-ion speciation in blood plasma as a tool for elucidating the in vivo behaviour of radiopharmaceuticals containing ¹⁵³Sm and ¹⁶⁶Ho. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. 1995. **9**: 1411–1415.
doi:10.1039/dt9950001411

5. Ichikawa T., Sawada K. Protonation behavior and intramolecular interactions of σ,ω -alkanediaminepolymethylenepolyphosphonates. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997. **70**(4): 829–835.
doi.org/10.1246/bcsj.70.829
6. Rizkala E.N., Zaki M.T.M. Metal chelates of phosphonate-containing ligands-I. Stability of some N,N,N',N'-ethylenediaminetetra(methylephosphonic) acid metal chelates. *Talanta*. 1979. **26**: 507–510.
7. Cherkasov R.A., Galkin V.I. The Kabachnik – Fields reaction: synthetic potential and the problem of the mechanism. *Russian Chemical Reviews*. 1998. **67**(10): 857–882.
doi.org/10.1070/RC1998v067n10ABEH000421
8. Zekany L., Nagypal I. *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*. New York: Plenum Press, 1985.
doi:10.1007/978-1-4684-4934-10-8.

Стаття надійшла 23.03.2023.