

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ПАЛАДІЮ(II) З 1-ГІДРОКСИ-2-(3-ПІРИДИЛ)ЕТИЛІДЕНДИФОСФОНОВОЮ (РИЗЕДРОНОВОЮ) КИСЛОТОЮ

О. М. Козачкова^{1*}, Н. В. Царик¹, В. В. Трачевський²

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

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

*e-mail: akozachkova62@gmail.com

Методами рН-потенціометрії, електронної та ЯМР ³¹P-спектроскопії досліджено комплексоутворення $K_2[PdCl_4]$ з 1-гідрокси-2-(3-піридил)етилідендифосфоновою (ризедроновою, Ris, H_4L) кислотою у водних розчинах із фізіологічною концентрацією хлорид-іонів (0,15 моль/л KCl). Встановлено, що в системі $K_2[PdCl_4]:Ris=1:1$ утворюються комплекси еквімолярного складу, для яких розраховано константи утворення: $[PdH_3LCl_3]^{2-}$ ($\lg\beta=39.26$ (4)), $[PdH_2LCl_3]^{3-}$ ($\lg\beta=35.66$ (4)), $[PdHLCl_3]^{4-}$ ($\lg\beta=30.25$ (6)) та $[PdLCl_3]^{5-}$ ($\lg\beta=22.35$ (6)). Визначено монодентатний спосіб координації ризедронової кислоти до центрального іона металу атомом нітрогену піридинового кільця в комплексах еквімолярного складу. Всі еквімолярні комплекси мають хромофор складу $[Pd;N_{amine};3Cl]$. Послідовне утворення комплексів $[PdH_2LCl_3]^{3-}$, $[PdHLCl_3]^{4-}$ та $[PdLCl_3]^{5-}$ відбувається при депротонуванні некоординованих безпосередньо до Pd(II) фосфонових груп ліганду. За побудованою діаграмою розподілу рівноважних концентрацій комплексів встановлено, що в області фізіологічних значень рН домінуючим є комплекс $[PdHLCl_3]^{4-}$. Показано можливість утворення в розчині комплексів із координацією до Pd(II) від 1 до 4 молекул ризедронової кислоти залежно від співвідношення $K_2[PdCl_4]:Ris$ та значень рН. У системах $K_2[PdCl_4]:Ris=1:2$, $1:3$ та $1:4$ при рН>5 утворюються комплекси, в яких дві, три або чотири молекули ризедронової кислоти координовані до Pd(II) монодентатно атомом нітрогену піридинового кільця. Ці комплекси мають хромофори складу $[Pd;2N_{amine};2Cl]$, $[Pd;3N_{amine};Cl]$ та $[Pd;4N_{amine}]$ відповідно.

Ключові слова: дифосфорова кислота, комплекси паладію, константи утворення.

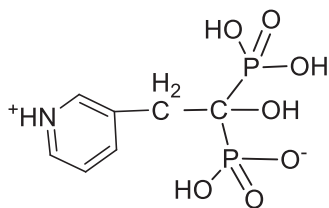
ВСТУП. Інтерес до комплексних сполук Pd(II) з біологічно активними лігандами зумовлено їхнім потенціалом щодо створення нових протипухлинних препаратів завдяки низькій токсичності та високій те-

рапевтичній ефективності [1–3]. Поява в літературі відомостей про протипухлинну активність паладієвих комплексів стосовно ракових клітин, стійких до платинових препаратів, свідчить про можливість

подолання проблеми резистентності до традиційної хіміотерапії на основі сполук платини, що обмежує ефективність лікування онкологічних захворювань [4]. Крім того, прояв сполуками Pd(II) селективності відносно низки видів раку мінімізує шкідливий вплив на здоров'ї клітини та робить перспективними їхні подальші клінічні дослідження.

Одним із шляхів покращення терапевтичних властивостей протипухлинних препаратів є зв'язування цитотоксичного угруповання з молекулою ліганду, що забезпечує цілеспрямоване накопичення діючої речовини в ураженій ділянці. Таку «транспортну» роль можуть виконувати дифосфонові кислоти, які завдяки своїй спорідненості до кристалів гідроксиапатиту кісткового матриксу сприяють накопиченню цитостатика, зокрема іона Pd(II) в місці ураження тканини кісток пухлиною або метастазами. На сьогодні існують три покоління дифосфонових кислот, що відрізняються хімічним складом та антирезорбційною активністю, і їх широко застосовують у медицині для лікування захворювань кісток, що спричинені порушенням кальцієвого балансу [5].

1-гідрокси-2-(3-піридил)етилідендифосфонові (Ris, H_4L) кислота є представником дифосфонових кислот третього покоління, одним із бічних ланцюгів якої є азотовмісний гетероцикл піридин:



Ris

Наявність у складі ризедронової кислоти кислотних атомів оксигену фосфонових груп та основного атома нітрогену піридинового кільця зумовлює можливість утворення комплексів із різним способом координації ліганду до центрального атома металу.

У цій роботі наведено результати дослідження складу та стійкості комплексів паладію(II) із ризедроновою кислотою, що утворюються в розчинах із фізіологічною концентрацією хлорид іонів (0.15 моль/л KCl).

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. У роботі використовували $K_2[PdCl_4]$, синтезований за методикою [6], та ризедронової кислоти моногідрат (ТОВ «НВП «УКРОРГСИНТЕЗ» (UKRORGSYN-TEZ Ltd.)).

pH-потенціометричне титрування ризедронової кислоти проводили вільним від карбонатів 0.1 моль/л розчином KOH. Концентрація кислоти у вихідному розчині становила $2.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л, початковий об'єм розчинів для титрування – 20 мл.

Спектрофотометричне та pH-потенціометричне дослідження комплексоутворення в системі $K_2[PdCl_4]:Ris$ проводили для серії розчинів із постійною концентрацією $K_2[PdCl_4]$ ($C_{Pd} = 2.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л) та змінній концентрації ліганду ($C_{Ris} = 2.0 \cdot 10^{-4} - 2.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л), а для розчинів зі співвідношенням Pd(II):Ris=1:1 ($C_{Pd} = C_{Ris} = 2.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л) при додаванні чотирьох еквівалентів луку.

Всі розчини мали постійну іонну силу ($I = 0.15$ моль/л KCl). Вимір pH та запис електронних спектрів поглинання проводили через 24 години після приготування розчинів.

pH розчинів вимірювали на pH-метрі 827 pH lab Metrohm за $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Для калібрування pH-метра використовували стандартні буферні розчини з pH 1.68, 6.86 та 9.18. Електронні спектри поглинання (ЕСП) реєстрували на спектрофотометрі Specord-M40 у кварцовій кюветі ($l=1$ см). 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 ($85\% \text{H}_3\text{PO}_4$).

Константи утворення протонованих форм ризедронової кислоти, константи утворення комплексів Pd(II) з Ris та розподіл рівноважних концентрацій комплексів залежно від pH розраховували за програмою PSEQUAD [7] за даними pH-потенціометрії і спектрофотометрії двох паралельних серій за формулами (1, 2):

$$\beta_{\text{HzL}} = [\text{H}_z\text{L}]/[\text{L}][\text{H}]^z \quad (1);$$

$$\beta = [\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z\text{Cl}_q]/[\text{M}]^x[\text{L}]^y[\text{H}]^z[\text{Cl}]^q \quad (2).$$

Склад внутрішньої координаційної сфери комплексів Pd(II) визначали за співставленням положення максимуму смуги поглинання в ЕСП ($\nu_{\text{exp.}}$) з положенням максимуму, розрахованого теоретично за формулою:

$$\nu_{\text{calc.}} = n_1\nu(\text{Cl}) + n_2\nu(\text{O}_{\text{aqua}}) + n_3\nu(\text{N}_{\text{amine}}) + n_4\nu(\text{O}_{\text{phosph.}}),$$

де n_i – кількість донорних атомів кожного типу, ν – величина інкременту для донорного атома кожного типу (cm^{-1}): $\nu(\text{Cl}) = 5170$, $\nu(\text{O}_{\text{aqua}}) = 6580$, $\nu(\text{N}_{\text{amine}}) = 8460$ і $\nu(\text{O}_{\text{phosph.}}) = 6831$ [8].

Константи утворення протонованих форм ризедронової кислоти, які розраховано за даними двох паралельних pH-титрувань, наведено в таблиці 1. Кожна крива титрування містила понад 50 точок.

Таблиця 1

Константи утворення аніонів ризедронової кислоти та її комплексів із Pd(II)

Table 1.

Formation constants of anions of risedronic acid and its complexes with Pd(II).

Склад аніонів Ris кислоти та її комплексів із Pd(II)	$\lg\beta$
$[\text{HL}]^{3-}$	11.18 (1)
$[\text{H}_2\text{L}]^{2-}$	18.21 (2)
$[\text{H}_3\text{L}]^{-}$	24.22 (2)
$[\text{H}_4\text{L}]$	26.81 (3)
$[\text{PdH}_3\text{LCl}_3]^{2-}$	39.26 (4)
$[\text{PdH}_2\text{LCl}_3]^{3-}$	35.66 (4)
$[\text{PdHLCl}_3]^{4-}$	30.25 (6)
$[\text{PdLCl}_3]^{5-}$	22.35 (6)

Ризедронова кислота є чотирьохосновною кислотою, нейтральна форма якої існує у вигляді цвітер-іона з локалізацією від'ємного заряду на PO_3H групі та позитивного на атомі нітрогену піридинового кільця.

Як видно з таблиці 1, криву pH-титрування ризедронової кислоти описано рівноважними реакціями відщеплення чотирьох протонів. Розраховані значення констант депротонування ($\text{pK}_1 = 2.59$, $\text{pK}_2 = 6.01$, $\text{pK}_3 = 7.03$ та $\text{pK}_4 = 11.18$) знаходяться в межах значень, визначених різними методами за різної іонної сили та температури розчинів [9]. Автори цих досліджень наводять схему

депротонування ризедронової кислоти, за якою pK_1 , pK_3 та pK_4 відповідають депротонуванню POH -груп та pK_2 , яка відповідає відщепленню протона від протонованого атома нітрогену піридинового кільця. Близькі значення pK_2 та pK_3 можуть свідчити про існування двох таутомерних форм аніона складу $[H_2L]^{2-}$, в яких протонованими залишаються атом нітрогену та атом оксигену або два атоми оксигену фосфонових груп. За даними комп'ютерного моделювання та ЯМР- pH -титрування доведено,

що обидві таутомерні форми утворюються зі співвідношенням $\sim 50:50$ [10].

Комплексоутворення паладію(II) з ризедроновою кислотою. В ЕСП-серії розчинів із постійною концентрацією $K_2[PdCl_4]$ при зміні концентрації Ris кислоти до співвідношення $Pd(II):Ris=1:1$ спостерігали гіпсохромний зсув максимуму смуги поглинання, зумовленої утворенням хлороаквакомплексів паладію(II), з $\sim 21600\text{ см}^{-1}$ до $\sim 24800\text{ см}^{-1}$ (рис 1).

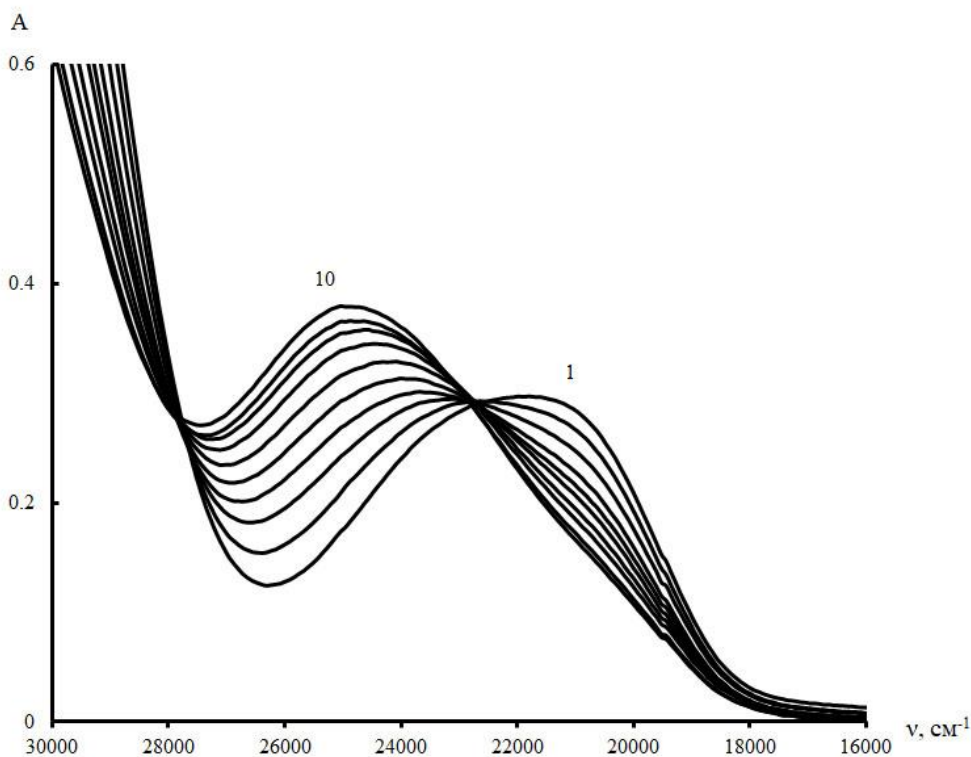


Рис. 1. ЕСП-системи K_2PdCl_4 - Ris ($C_{Pd(II)}=2.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C_{Ris}=2.0 \cdot 10^{-4}$ - $2.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C_{KCl}=0.15$ моль/л; pH : 3.58 (1), 3.36 (2), 3.15 (3), 3.03 (4), 2.95 (5), 2.89 (6), 2.83 (7), 2.79 (8), 2.74 (9), 2.71 (10))

Fig. 1. EASs of the K_2PdCl_4 - Ris system ($C_{Pd(II)}=2.0 \cdot 10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$, $C_{Ris}=2.0 \cdot 10^{-4}$ - $2.0 \cdot 10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$; $C_{KCl}=0.15\text{ mol L}^{-1}$; pH : 3.58 (1), 3.36 (2), 3.15 (3), 3.03 (4), 2.95 (5), 2.89 (6), 2.83 (7), 2.79 (8), 2.74 (9), 2.71 (10)).

Такий зсув може свідчити про утворення комплексу з хромофором складу $[\text{Pd};\text{N}_{\text{amine}};3\text{Cl}]$, для якого $\nu_{\text{calc.}} = 24000 \text{ cm}^{-1}$. За даними спектрофотометрії та рН-потенціометрії, які наведено на рис.1., розраховано константу утворення комплексу складу $[\text{PdH}_3\text{LCl}_3]^{2-}$ (табл. 1).

В ЕСП-системах $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:1$ при додаванні чотирьох еквівалентів лугу спостерігали зміни, які пов'язані зі зростанням інтенсивності смуги переносу заряду з ліганду на метал та її перекриванням зі

смугою d-d електронних переходів. Тому константи утворення комплексів у системі $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:1$ в області рН від 2.73 до 8.20 було розраховано за даними рН-потенціометрії (табл. 1). Використовуючи значення цих констант, побудовано діаграму розподілу рівноважних концентрацій комплексів Pd(II) із Ris залежно від рН (рис. 2). Послідовне утворення комплексів $[\text{PdH}_2\text{LCl}_3]^{3-}$, $[\text{PdHLCl}_3]^{4-}$ та $[\text{PdLCl}_3]^{5-}$ відбувається в результаті депротонування фосфонових груп ліганду.

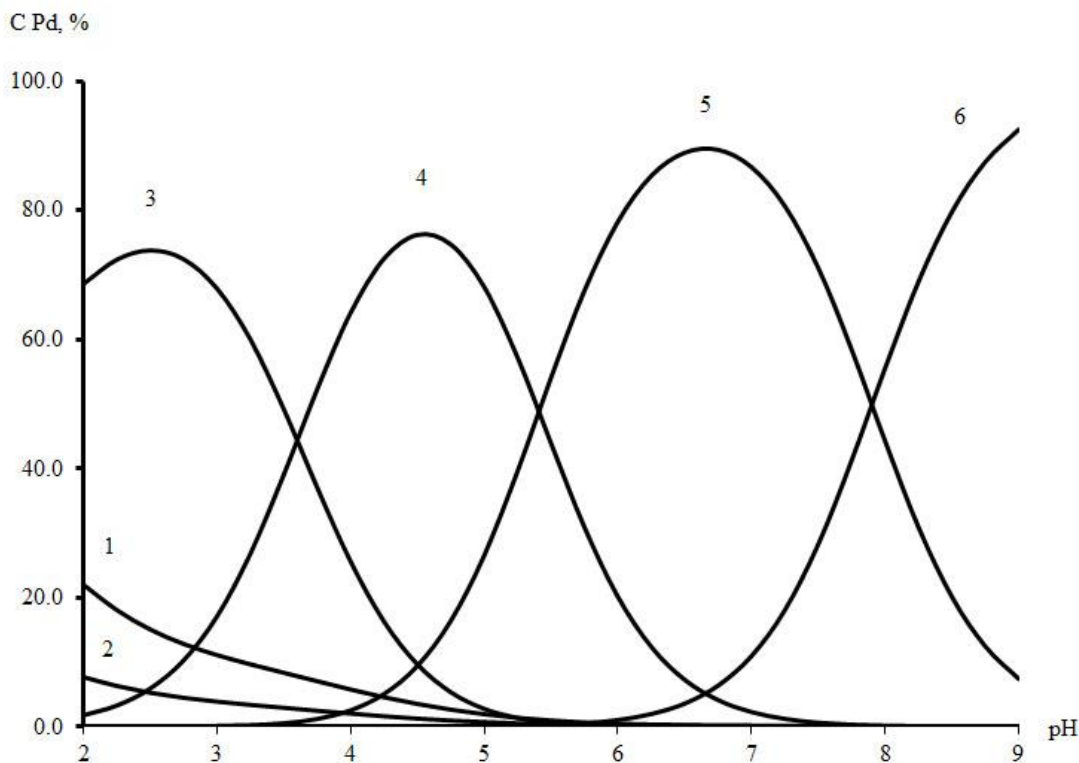


Рис. 2. Діаграма розподілу рівноважних концентрацій комплексів у системі $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:1$ залежно від рН. ($[\text{PdCl}_4]^{2-}$ (1); $[\text{PdCl}_3]^{-}$ (2); $[\text{PdH}_3\text{LCl}_3]^{2-}$ (3); $[\text{PdH}_2\text{LCl}_3]^{3-}$ (4); $[\text{PdHLCl}_3]^{4-}$ (5); $[\text{PdLCl}_3]^{5-}$ (6))

Fig. 2 Equilibrium concentration distribution diagram of complexes formed in the $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:1$ system as a function of pH. ($[\text{PdCl}_4]^{2-}$ (1); $[\text{PdCl}_3]^{-}$ (2); $[\text{PdH}_3\text{LCl}_3]^{2-}$ (3); $[\text{PdH}_2\text{LCl}_3]^{3-}$ (4); $[\text{PdHLCl}_3]^{4-}$ (5); $[\text{PdLCl}_3]^{5-}$ (6)).

Висновок про участь депротонованих фосфонових груп у координації до іона Pd(II) в комплексах зроблено на підставі даних спектрів ЯМР ^{31}P (табл. 2).

Табл. 2

Величини хімічних зсувів ^{31}P у спектрах ЯМР розчинів Ris та системи $\text{K}_2\text{PdCl}_4:\text{Ris}=1:1$

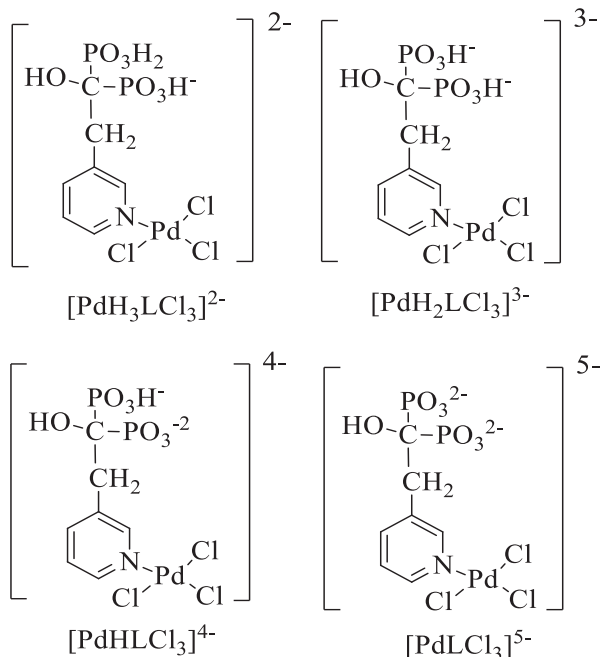
Table 2.

Chemical shift values of ^{31}P in the NMR spectra of solutions of Ris and the $\text{K}_2\text{PdCl}_4:\text{Ris}=1:1$ systems.

Ris		
pH	δP, м.ч.	
2.88	17.0	
5.69	16.9	
6.92	17.5	
8.65	17.8	
K ₂ PdCl ₄ :Ris=1:1		
	δP, м.ч. вільна Ris	δP, м.ч. Ris в комплексі
2.63	17.0 (26.4)*	17.5 (73.6)
3.16	16.8 (12.3)	17.3 (87.7)
4.35	—	17.3
6.37	—	17.8
8.20	—	17.6
K ₂ PdCl ₄ :Ris=1:2		
5.89	—	17.2
K ₂ PdCl ₄ :Ris=1:3		
6.71	—	17.4
K ₂ PdCl ₄ :Ris=1:4		
6.86	—	17.5

• – інтегральна інтенсивність сигналу (%)

У спектрах ЯМР ^{31}P розчинів ризедронової кислоти в широкому діапазоні рН спостерігали один сигнал в області $\delta^{31}\text{P}$ 16.9–17.8 м.ч. (табл. 2). У спектрах ЯМР ^{31}P розчинів системи $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:1$ при рН 2.73 та 3.18 ідентифіковано два сигнали з близькими значеннями хімічних зсувів, які відповідають сигналам фосфонових груп вільної Ris та фосфоновим групам Ris у складі комплексу відповідно. При підвищенні рН розчинів від 4.35 до 8.20 у спектрах ЯМР ^{31}P спостерігали один сигнал із $\delta^{31}\text{P}$ в області 17.3–17.8 м. ч., що свідчить про зв'язування Ris кислоти в комплекс із Pd(II). Близькі значення хімічних зсувів фосфонових груп вільної та зв'язаної в комплекс Ris, а також відсутність сигналів ядер фосфору координованих безпосередньо до Pd(II) фосфонових груп у слабкому полі в області 45–30 м. ч. свідчать про монодентатну координацію Ris атомом нітрогену піридинового кільця в комплексах еквімолярного складу.



Для з'ясування можливості утворення комплексів із координацією до центрального іона металу від 2 до 4 молекул Ris було досліджено розчини, в яких концентрація Pd(II) становила $2.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, а концентрація Ris – $5.0 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $7.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л та $1.0 \cdot 10^{-2}$ моль/л, яку створювали додаванням наважки Ris до розчинів $K_2[PdCl_4]$ у 0.15 моль/л KCl. Слід зазначити, що розчинність Ris при $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ у розчинах з іонною силою від $6 \cdot 10^{-3}$ моль/л до 4.844 моль/л NaCl

знаходиться в межах $2.7 \cdot 10^{-3}$ – $3.4 \cdot 10^{-3}$ моль/л [10], що значно менше концентрацій в досліджуваних розчинах із $K_2[PdCl_4]$ у 0.15 моль/л KCl. При підвищенні pH відбувалося розчинення наважки Ris через утворення комплексів із Pd(II). В ЕСП розчинів із співвідношенням $K_2[PdCl_4]:\text{Ris}=1:1, 1:2, 1:3$ та $1:4$ спостерігали смуги поглинання, положення максимумів яких свідчать про утворення комплексів Pd(II) зі змінним складом хромофору (рис. 3).

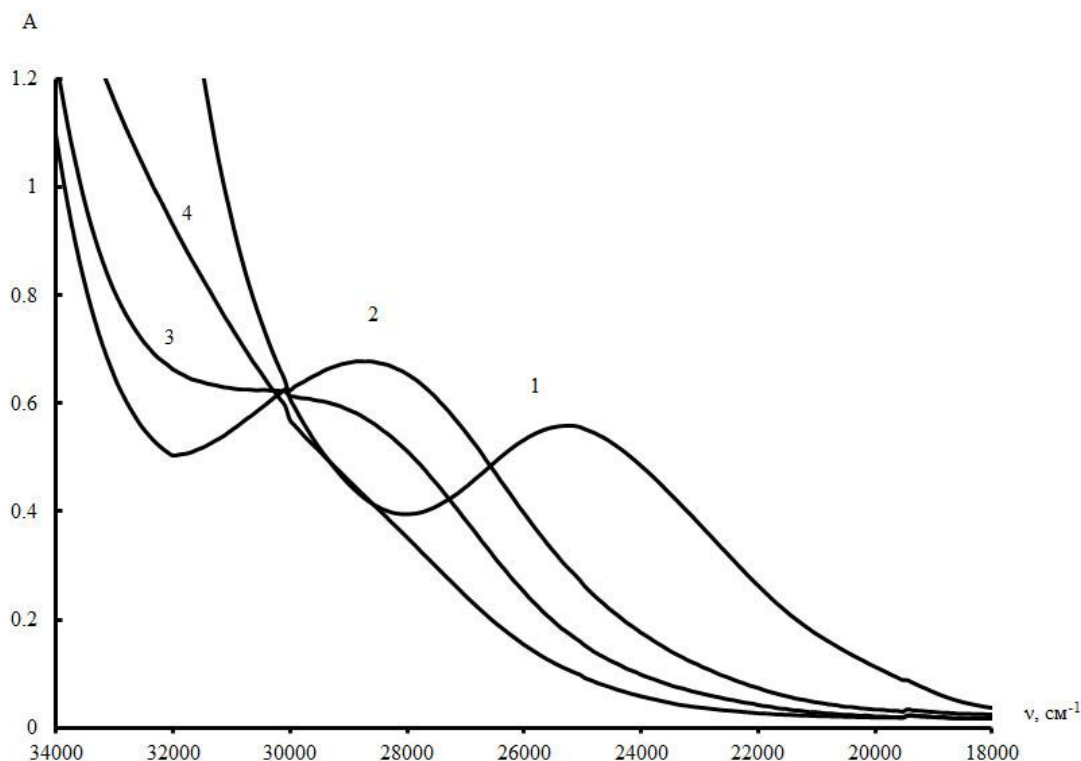


Рис. 3. ЕСП системи K_2PdCl_4 -Ris ($C_{Pd(II)}=C_{Ris}=2.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, pH=3.16 (1); $C_{Pd(II)}=2.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $C_{Ris}=5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, pH=5.89 (2); $C_{Pd(II)}=2.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $C_{Ris}=7.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, pH=6.71 (3); $C_{Pd(II)}=2.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $C_{Ris}=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, pH=6.86 (4))

Fig. 3. EASs of the K_2PdCl_4 -Ris system ($C_{Pd(II)}=C_{Ris}=2.5 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹, pH=3.16 (1); $C_{Pd(II)}=2.5 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹, $C_{Ris}=5 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹, pH=5.89 (2); $C_{Pd(II)}=2.5 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹, $C_{Ris}=7.5 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹, pH=6.71 (3); $C_{Pd(II)}=2.5 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹, $C_{Ris}=1 \cdot 10^{-2}$ mol L⁻¹, pH=6.86 (4)).

Смуга поглинання з максимумом $\sim 28000 \text{ см}^{-1}$ відповідає комплексу з хромофором складу $[\text{Pd}; 2\text{N}_{\text{amine}}; 2\text{Cl}]$ ($\nu_{\text{calc.}} = 27300 \text{ см}^{-1}$), в якому до центрального іона металу координовано дві молекули ліганду атомами нітрогену піридинового кільця. В ЕСП розчину зі співвідношенням $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:3$ спостерігали смугу поглинання з максимумом $\sim 30000 \text{ см}^{-1}$, що відповідає утворенню комплексу з хромофором складу $[\text{Pd}; 3\text{N}_{\text{amine}}; \text{Cl}]$ ($\nu_{\text{calc.}} = 30500 \text{ см}^{-1}$) при монодентатній координації до Pd(II) трьох молекул ліганду. За наявності чотирьох молекул ліганду в ЕСП розчину маємо подальший гіпсохромний зсув положення максимуму смуги d-d електронних переходів, яка маскується інтенсивною смугою переносу заряду з ліганду на метал. Це може свідчити про утворення комплексу, в якому Pd(II) координує чотири молекули ліганду з формуванням хромофору складу $[\text{Pd}; 4\text{N}_{\text{amine}}]$ ($\nu_{\text{calc.}} = 33000 \text{ см}^{-1}$). Наявність у спектрах ЯМР ^{31}P розчинів із співвідношенням $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:2, 1:3$ та $1:4$ лише одного сигналу з $\delta^{31}\text{P}$ в області $17\text{--}17.5 \text{ м. ч}$ підтверджує утворення комплексів Pd(II), в яких координовано дві, три та чотири молекули ліганду (табл. 2).

ВИСНОВКИ. Результати дослідження вказують на утворення в системі $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}=1:1$ комплексів еквімолярного складу $[\text{PdH}_3\text{LCl}_3]^{2-}$, $[\text{PdH}_2\text{LCl}_3]^{3-}$, $[\text{PdHLCl}_3]^{4-}$ та $[\text{PdLCl}_3]^{5-}$, для яких розраховано константи утворення та побудовано діаграму розподілу їхніх рівноважних концентрацій залежно від pH розчину. За даними електронної спектроскопії та спектроскопії ЯМР ^{31}P встановлено монодентатний спосіб координації ризедронової кислоти до центрального іона металу атомом нітро-

гену піридинового кільця в еквімолярних комплексах, хромофори яких мають склад $[\text{Pd}; \text{N}_{\text{amine}}; 3\text{Cl}]$.

При збільшенні співвідношення $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]:\text{Ris}$ до $1:2, 1:3$ та $1:4$ було виявлено утворення комплексів із хромофорами складу $[\text{Pd}; 2\text{N}_{\text{amine}}; 2\text{Cl}]$, $[\text{Pd}; 3\text{N}_{\text{amine}}; \text{Cl}]$ та $[\text{Pd}; 4\text{N}_{\text{amine}}]$, в яких до Pd(II) координовано 2, 3 та 4 молекули ризедронової кислоти відповідно, які зв'язані з центральним іоном металу монодентатно через атом нітрогену піридинового кільця.



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.

THE COMPLEX FORMATION OF PALLADIUM(II) WITH 1-HYDROXY-2-(3-PYRIDYL) ETHYLIDENE-DIPHOSPHONIC (RISEDRONIC) ACID.

O.M. Kozachkova^a, N.V. Tsaryk^a, V.V. Trachevskyi^b

^a*Vernadsky Institute of general and inorganic chemistry of the Ukrainian National Academy of Sciences,*

prospekt Akad. Palladina, Kyiv 03142, Ukraine;

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

vul. Pokrovska, 13, Kyiv 04079, Ukraine,

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

The complex formation of $K_2[PdCl_4]$ with 1-hydroxy-2-(3-pyridyl)ethylidene-diphosphonic (risedronic, Ris, H_4L) acid in aqueous solutions with physiological concentration of chloride ions ($0.15 \text{ mol L}^{-1} \text{ KCl}$) was studied using pH-potentiometry, UV-Vis and NMR ^{31}P spectroscopy. It was found that in the system $K_2[PdCl_4]:Ris=1:1$, equimolar complexes are formed, for which the formation constants were calculated as follows: $[PdH_3LCl_3]^{2-}$ ($\lg\beta=39.26$ (4)), $[PdH_2LCl_3]^{3-}$ ($\lg\beta=35.66$ (4)), $[PdHLCl_3]^{4-}$ ($\lg\beta=30.25$ (6)), and $[PdLCl_3]^{5-}$ ($\lg\beta=22.35$ (6)). The monodentate mode of coordination of risedronic acid to the central metal ion via the nitrogen atom of the pyridine ring in equimolar complexes was determined. All equimolar complexes have the chromophore composition $[Pd;N_{\text{amine}};3Cl]$. The sequential formation of complexes $[PdH_2LCl_3]^{3-}$, $[PdHLCl_3]^{4-}$, and $[PdLCl_3]^{5-}$ occurs upon deprotonation of the phosphonic groups of the ligand, which are not directly coordinated to the Pd(II) ion. Based on the constructed diagram of the equilibrium concentration distribution of complexes, it was established that in the physiological pH range, the complex $[PdHLCl_3]^{4-}$ predominates.

The possibility of the formation the solution of complexes with coordination to Pd(II) from one to four molecules of risedronic acid, depending on the $K_2[PdCl_4]:Ris$ ratio and pH values, is shown. In the systems $K_2[PdCl_4]:Ris = 1:2, 1:3$, and $1:4$ at $pH>5$ complexes are formed in which two, three, or four molecules of risedronic acid are coordinated to Pd(II) in a monodentate mode via the nitrogen atom of the pyridine ring. These complexes have chromophores of the composition $[Pd;2N_{\text{amine}};2Cl]$, $[Pd;3N_{\text{amine}};Cl]$, and $[Pd;4N_{\text{amine}}]$, respectively. The presence of only a single signal at $\delta^{31}P \sim 17.3\text{--}17.8 \text{ ppm}$ in the

^{31}P NMR spectra of the $K_2[PdCl_4]:Ris$ systems with 1:1, 1:2, 1:3, and 1:4 ratios at $pH>5$, along with the absence of signals corresponding to phosphonate groups directly coordinated to Pd(II) (typically observed at $\delta^{31}P \sim 45\text{--}30 \text{ ppm}$), indicates that the phosphonate groups of the ligand do not participate in the coordination sphere of Pd(II).

Keywords: diphosphonic acid, palladium complexes, formation constants.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bortolamiol E., Novaselich S., Tupini C., Fagnani S., Gambari R., Demitri N., Lampronti I., Visentin F., and Scattolin T. Palladium(II)-Imidoyl Complexes: A New Piece in the Puzzle of Organopalladium Anticancer Agents. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2024. **27**. e202300673 pp. doi: 10.1002/ejic.202300673
2. Czarnomysy R., Radomska D., Szewczyk O. K., Roszczenko P., Bielawski K. Platinum and Palladium Complexes as Promising Sources for Antitumor Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. **22**(15). 8271 pp. doi: 10.3390/ijms22158271
3. Scattolin T., Voloshkin V. A., Visentin F. and Nolan S. P. A critical review of palladium organometallic anticancer agents. *Cell Reports Physical Science*. 2021. **2**(6). 100446 pp. doi:10.1016/j.xcrp.2021.100446
4. Carneiro T. J., Martins A. S., Marques M. P. M. and Gil A. M. Metabolic Aspects of Palladium(II) Potential Anti-Cancer Drugs *Fron. Oncol.* 2020. **10**. 590970 pp. doi: 10.3389/fonc.2020.590970
5. Zhang S., Gangal G., Uludag H.. 'Magic bullets' for bone diseases: progress in rational design of bone-seeking medicinal agents. *Chem. Soc. Rev.* 2007. **36**(3). P. 507–531. doi: 10.1039/b512310k

6. Livingston S.E. Chemistry of ruthenium, rhodium, palladium, osmium, iridium and platinum. Pergamon Press. 1975. 208 pp.
7. Zekany L., Nagypal I. PSEQUAD, in: Comput. Methods Determ. Form. Constants, Springer US, Boston, MA. 1985. P 291–353.
8. Kozachkova A.N., Tsaryk N.V., Kostromina N.A., Pekhnyo V.I. Cis-diaminodichloropalladium(II) and hydroxyethylidenediphosphonic acid interaction. *Ukr. Chem. J.* 2007. **73**(3). P. 15–19. (in Ukrainian).
9. Meloun M, Ferencikova1 Z., Malkova1 H., Pekarek T. Thermodynamic dissociation constants of risedronate using spectrophotometric and potentiometric pH-titration *Cent. Eur. J. Chem.* 2012. **10**(2). P. 338–353. doi: 10.2478/s11532-011-0150-3
10. Bretti C., Cukrowski I., De Stefano C. and Lando G. Solubility, activity coefficients, and protonation sequence of risedronic acid. *J. Chem. Eng. Data.* 2014. **59**(11). P. 3728–3740. doi: 10.1021/je500621v
3. Scattolin T., Voloshkin V. A., Visentin F. and Nolan S. P. A critical review of palladium organometallic anticancer agents. *Cell Reports Physical Science.* 2021. **2**(6): 100446. doi:10.1016/j.xcrp.2021.100446
4. Carneiro T. J., Martins A. S., Marques M. P. M. and Gil A. M. Metabolic Aspects of Palladium(II) Potential Anti-Cancer Drugs *Fron. Oncol.* 2020. **10**: 590970. doi: 10.3389/fonc.2020.590970
5. Zhang S., Gangal G., Uludag H.. ‘Magic bullets’ for bone diseases: progress in rational design of bone-seeking medicinal agents. *Chem. Soc.Rev.* 2007. **36**(3): 507–531. doi: 10.1039/b512310k
6. Livingston S.E. Chemistry of ruthenium, rhodium, palladium, osmium, iridium and platinum. Pergamon Press, 1975. 208 pp.
7. Zekany L., Nagypal I. PSEQUAD, in: Comput. Methods Determ. Form. Constants, Springer US, Boston, MA, 1985. 291–353.
8. Kozachkova A.N., Tsaryk N.V., Kostromina N.A., Pekhnyo V.I. Cis-diaminodichloropalladium(II) and hydroxyethylidenediphosphonic acid interaction. *Ukr. Chem. J.* 2007. **73**(3): 15–19. (in Ukrainian).
9. Meloun M, Ferencikova1 Z., Malkova1 H., Pekarek T. Thermodynamic dissociation constants of risedronate using spectrophotometric and potentiometric pH-titration *Cent. Eur. J. Chem.* 2012. **10**(2): 338–353. doi.org/10.2478/s11532-011-0150-3
10. Bretti C., Cukrowski I., De Stefano C. and Lando G. Solubility, activity coefficients, and protonation sequence of risedronic acid. *J. Chem. Eng. Data.* 2014. **59**(11): 3728–3740. doi: 10.1021/je500621v

REFERENCES

Стаття надійшла 01.03.2025.