

А.Н. Козачкова, Н.В. Царик*, В.И. Пехньо

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИС-Pd(NH₃)₂Cl₂ С РЯДОМ ДИФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ В РАСТВОРАХ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ХЛОРИД-ИОНОВ

Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, просп. Академика Палладина, 32/34, Киев, 03142, Украина

*e-mail: complex@ionc.kiev.ua

Исследовано комплексообразование цис-Pd(NH₃)₂Cl₂ с 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновой (HEDP, H₄L1), 3-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-дифосфоновой (АНPrDP, H₄L2) и 1-аминопропилиден-1,1-дифосфоновой (APrDP, H₄L3) кислотами в водных растворах с концентрацией $C_{\text{KCl}} = 0.15$ моль/л. Рассчитаны константы образования комплексов [Pd(L1)(NH₃)₂]²⁻ ($\lg\beta = 30.55(5)$), [Pd(HL2)(NH₃)₂]⁻ ($\lg\beta = 40.29(2)$), [Pd(HL3)(NH₃)Cl]²⁻ ($\lg\beta = 38.84(4)$), [Pd(HL3)(NH₃)₂]⁻ ($\lg\beta = 43.14(2)$) и [Pd(L3)(NH₃)₂]²⁻ ($\lg\beta = 34.91(2)$). Установлено, что HEDP и АНPrDP координируются к центральному иону металла двумя атомами кислорода двух фосфоновых групп, АPrDP — координирована атомом азота аминогруппы и кислорода фосфоновой группы. В зависимости от рН два других места в координационной сфере палладия в комплексах могут занимать хлорид-ионы или молекулы аммиака.

К л ю ч е в ы е с л о в а: комплексы палладия, дифосфоновые кислоты, константы образования, способ координации, устойчивость комплексов.

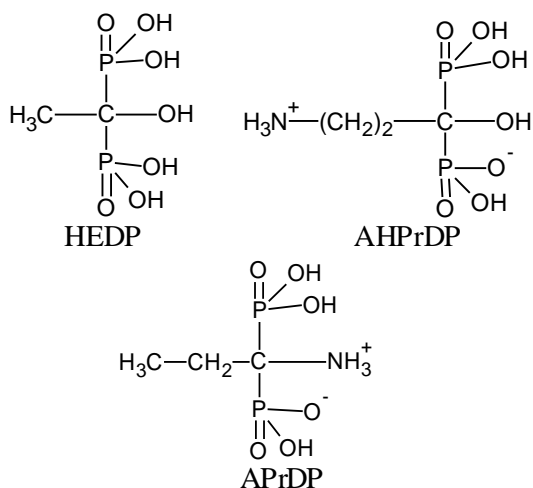
ВВЕДЕНИЕ. Интерес к комплексным соединениям палладия(II) с биологически активными лигандами вызван необходимостью поиска новых эффективных и малотоксичных препаратов, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний. Известно, что ряд соединений палладия(II) проявляют противоопухолевую активность на уровне цисплатина при их меньшей токсичности [1–3]. Это обуславливает актуальность иссле-

дования комплексообразования палладия (II) как цитотоксического металла с лигандами, обладающими определенными терапевтическими свойствами. Перспективными лигандами в данном случае могут быть дифосфоновые кислоты, которые широко используются в медицине для лечения костных заболеваний, связанных с нарушением кальциевого баланса, и метастазов злокачественных опухолей в кости [4, 5]. Благодаря свойству аккумуляиро-

© А.Н. Козачкова, Н.В. Царик, В.И. Пехньо, 2019

ваться в костной ткани дифосфоновые кислоты в качестве лигандов могут выполнять функцию транспортного средства для цитотоксического металла. Все перечисленные выше факты дают основания полагать, что, проявляя цитотоксическую и антиметастатическую активность наряду с низкой токсичностью, комплексы палладия с дифосфовыми кислотами могут быть потенциальными таргетными препаратами, воздействующими на первичные злокачественные опухоли костей.

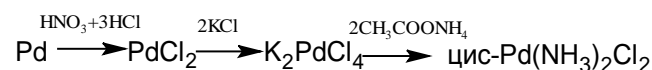
Данная работа посвящена исследованию взаимодействия $\text{cis-Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ с 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновой (HEDP, $\text{H}_4\text{L1}$), 3-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-дифосфоновой (АНPrDP, $\text{H}_4\text{L2}$) и 1-аминопропилиден-1,1-дифосфоновой (APrDP, $\text{H}_4\text{L3}$) кислотами в водных растворах с концентрацией $C_{\text{KCl}} = 0.15$ моль/л, соответствующей концентрации хлорид-ионов в межклеточной жидкости.



В предыдущих исследованиях [6–9] нами установлено, что способ координации дифосфоновой кислоты к палладию зависит от наличия в ее составе аминогруппы

и расположения аминогруппы по отношению к дифосфонатному узлу. Показано, что при взаимодействии K_2PdCl_4 с HEDP, которая не содержит в своем составе аминогруппу, и с АНPrDP, содержащей удаленную от дифосфонатного узла аминогруппу, образуются комплексы эквимолярного состава при бидентатной координации лигандов к Pd(II) двумя атомами кислорода двух фосфоновых групп. α -Аминодифосфоновые кислоты, в которых аминогруппа связана непосредственно с атомом углерода в α -положении, образуют с Pd(II) комплексы эквимолярного и бислигандного составов при бидентатной координации лиганда атомами азота аминогруппы и кислорода фосфоновой группы. В растворах K_2PdCl_4 в 0.15 моль/л KCl в результате реакций аквафикации устанавливается равновесие между образующимися хлоро-аквакомплексами $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ и $[\text{PdCl}_3(\text{H}_2\text{O})]$. При бидентатной координации дифосфоновых кислот к центральному иону металла происходит вытеснение из координационной сферы хлороаквакомплексов Pd(II) хлорид-ионов и молекулы воды, при этом два других хлорид-иона остаются в координационной сфере комплекса.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ: В качестве исходных веществ использовали HEDP («Aldrich»), АНPrDP («Merck») и АPrDP, синтезированную по методике, аналогичной [10]. Цис- $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ получали по схеме [2]:



pH-Потенциометрическое титрование дифосфоновых кислот проводили 0.1 моль/л

раствором KOH, свободным от карбонатов, при 20 ± 0.1 °С. Концентрация кислот в исходных растворах составляла 1.0·10⁻³ и 5.0·10⁻³ моль/л, начальный объем титруемых растворов 20 мл. Измеряли рН растворов на приборе 827 рН lab фирмы Metrohm. Калибровали рН-метр, используя стандартные буферные растворы с рН 1.68, 4.01, 6.86 и 9.18 с учетом зависимости их рН от температуры. Кривые титрования кислот содержали не менее 40 точек в широкой области рН при добавлении 4 эквивалентов KOH. Спектрофотометрическое исследование проводили для серии растворов с соотношением металл:лиганд = 1:1 при концентрации Pd(II) 1.0·10⁻³ и 2.0·10⁻³ моль/л. Все исследуемые растворы имели постоянную ионную силу (I = 0.15 моль/л KCl). Электронные спектры поглощения (ЭСП) регистрировали на спектрофотометре Specord-M40 в кварцевой кювете (l = 1 см). Измерения рН и запись ЭСП осуществляли через 24 часа после приготовления серии растворов, содержащих палладий(II) и дифосфоновую кислоту.

Константы протонирования дифосфоновых кислот и константы образования комплексов рассчитывали по программе PSEQUAD [10], используя данные рН-потенциометрии и спектрофотометрии двух параллельных титрований по формулам:

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

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

Значения констант кислотной диссоциации, выбранных для исследований дифосфоновых кислот, приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Константы кислотной диссоциации протонированных форм HEDP, AHPDP и APrDP

Кислота	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄
HEDP	1.86	3.18	6.98	10.18
AHPDP	2.77	6.00	9.65	10.39
APrDP	1.88	5.37	9.36	11.89

В случае HEDP рассчитанные константы депротонирования относятся к последовательному отщеплению 4 протонов двух фосфоновых групп. Кислоты AHPDP и APrDP в растворе находятся в виде цвиттер-иона с локализацией положительного заряда на атоме азота протонированной аминогруппы и отрицательного — на атоме кислорода депротонированной фосфоновой группы. При последовательной диссоциации дифосфоновых кислот, содержащих в своем составе аминогруппу, первые три константы депротонирования относятся к диссоциации протонов фосфоновых групп. Последняя константа диссоциации относится к депротонированию аминогруппы.

При интерпретации результатов исследования учитывали равновесие между комплексами палладия, образующимися при растворении *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ в 0.15 моль/л KCl (табл. 2).

На основании приведенных в литературе констант образования комплексов палладия и аммоний-иона [NH₄]⁺ рассчитана диаграмма распределения равновесных концентраций комплексов, образующихся в растворах *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ с концентрацией KCl 0.15 моль/л (рис. 1).

Т а б л и ц а 2
Константы образования комплексов палладия(II) с Cl⁻, NH₃ и H₂O

Комплекс	lg β	Литература
[Pd(NH ₃)Cl ₃] ⁻	18.08	[11]
[Pd(NH ₃) ₂ Cl ₂]	23.80	[11]
[Pd(NH ₃) ₃ Cl] ⁺	28.60	[11]
[Pd(NH ₃) ₄] ²⁺	32.80	[12]
[Pd(NH ₃) ₃ (H ₂ O)] ²⁺	26.00	[12]
[Pd(NH ₃) ₂ (H ₂ O) ₂] ²⁺	18.50	[12]
[Pd(NH ₃)(H ₂ O) ₃] ²⁺	9.60	[12]
[PdCl ₄] ²⁻	11.50	[13]
[PdCl ₃ (H ₂ O)] ⁻	10.20	[13]
[PdCl ₂ (H ₂ O) ₂]	7.76	[13]
[PdCl(H ₂ O) ₃] ⁺	4.47	[13]
[Pd(NH ₃) ₂ ClH ₂ O] ⁺	21.39	[14]
NH ₄ ⁺	9.36	[12]

Как видно из рис.1, доминирующими в области рН 2–4 являются комплексы [PdCl₄]²⁻ и [PdCl₃H₂O]⁻, при рН ~ 5 — [Pd(NH₃)Cl₃]⁻, рН > 6 — [Pd(NH₃)₂Cl₂].

Таким образом, в кислой среде образование комплексов должно происходить при координации дифосфоновых кислот с замещением хлорид-ионов и молекулы воды из координационной сферы хлороаквакомплексов Pd(II). Состав внутренней координационной сферы (хромофора) комплексов Pd(II) определяли на основании сопоставления положения максимумов полосы поглощения в ЭСП ($\nu_{\text{эсп}}$) с положением максимума, рассчитанным по формуле 3:

$$\nu = n_1\nu(\text{Cl}) + n_2\nu(\text{OH}_2\text{O}) + n_3\nu(\text{N}_{\text{амин.}}) + n_4\nu(\text{OPO}_3), \quad (3)$$

где n_i — количество донорных атомов каждого типа; ν — величина инкремента для донорного атома каждого типа (см⁻¹): $\nu(\text{Cl}) = 5170$, $\nu(\text{OH}_2\text{O}) = 6580$, $\nu(\text{N}_{\text{амин.}}) = 8460$ и $\nu(\text{OPO}_3) = 6831$ [15, 16].

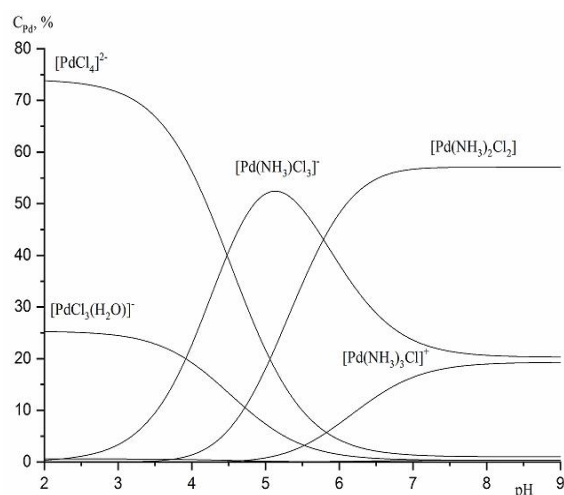


Рис. 1. Диаграмма распределения равновесных концентраций комплексов Pd(II) в системе *цис*-Pd(NH₃)₂Cl₂ — 0.15 моль/л KCl.

В ЭСП растворов системы *цис*-Pd(NH₃)₂Cl₂ : HEDP=1:1 при рН 3.16 наблюдается суммарная полоса поглощения, соответствующая хлороаквакомплексам [PdCl₄]²⁻ ($\nu_{\text{max}} \sim 21100$ см⁻¹) и [PdCl₃H₂O]⁻ ($\nu_{\text{max}} \sim 23200$ см⁻¹) (рис. 2).

С увеличением рН до 4.82 полоса поглощения, соответствующая хлороаквакомплексам Pd(II), смещается к 24800 см⁻¹, что свидетельствует об образовании комплекса с составом хромофора [Pd;2OPO₃;2Cl] (рассчитанное значение $\nu_{\text{max}} = 24000$ см⁻¹) при бидентатной координации HEDP к центральному иону металла двумя атомами кислорода фосфоновых групп. Образование комплекса с аналогичным составом внутренней коор-

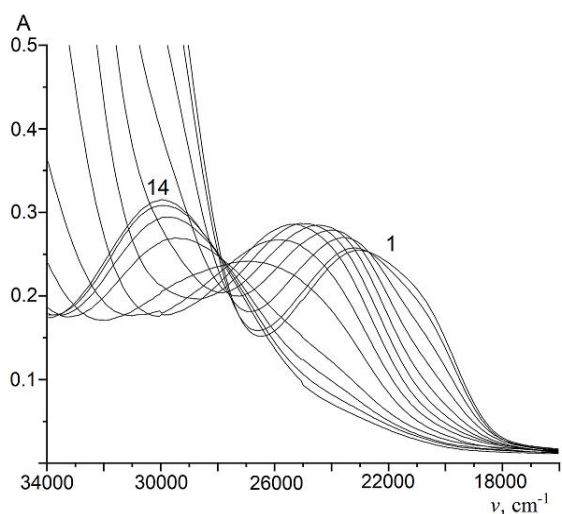
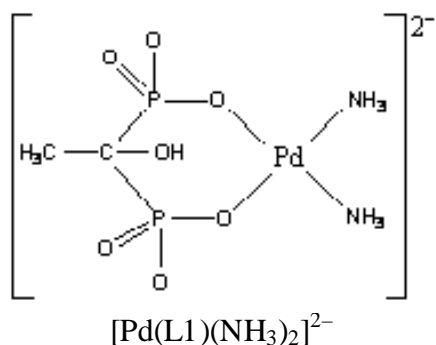


Рис. 2. ЭСП системы *cis*-[Pd(NH₃)₂Cl₂] : HEDP = 1:1 в 0.15 моль/л KCl. C_{Pd(II)} = C_{HEDP} = 2·10⁻³ моль/л; pH: 1 – 3.16; 2 – 3.63; 3 – 4.05; 4 – 4.34; 5 – 4.59; 6 – 4.82; 7 – 5.11; 8 – 5.50; 9 – 5.90; 10 – 6.63; 11 – 7.05; 12 – 7.33; 13 – 7.60; 14 – 7.85.

динационной сферы установлено при взаимодействии в системе K₂PdCl₄ : HEDP = 1:1 в 0.15 моль/л KCl [6]. Увеличение pH растворов до 7.85 приводит к дальнейшему смещению максимума полосы поглощения до 30100 см⁻¹, что обусловлено замещением хлорид-ионов из координационной сферы Pd(II) двумя молеку-



лами аммиака и образованием комплекса с составом хромофора [Pd;2OPO₃;2N_{амин.}] (рассчитанное значе-

ние $\nu_{\text{max}} = 30600 \text{ см}^{-1}$).

На основании данных спектрофотометрии и pH-потенциометрии с учетом ранее определенных констант образования комплексов [Pd(HL1)Cl₂]³⁻ и [Pd(L1)Cl₂]⁴⁻ рассчитана константа образования комплекса [Pd(L1)(NH₃)₂]²⁻ (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Константы образования комплексов палладия в системе *cis*-[Pd(NH₃)₂Cl₂] : дифосфоновая кислота в 0.15 моль/л KCl

Состав комплексов	lgβ
[Pd(L1)(NH ₃) ₂] ²⁻	30.55(5)
[Pd(HL2)(NH ₃) ₂] ⁻	40.29(2)
[Pd(HL3)(NH ₃)Cl] ²⁻	38.84(4)
[Pd(HL3)(NH ₃) ₂] ⁻	43.14(2)
[Pd(L3)(NH ₃) ₂] ²⁻	34.91(2)

Как следует из диаграммы распределения равновесных концентраций комплексов Pd(II) в системе *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ : HEDP = 1:1 при концентрации хлорид-ионов 0.15 моль/л в области pH 5–6 доминирующим является комплекс [Pd(L1)Cl₂]²⁻ (рис. 3).

При физиологических значениях pH ~ 7 в растворе присутствуют комплексы [Pd(L1)Cl₂]²⁻ и [Pd(L1)(NH₃)₂]²⁻.

В ЭСП системы *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ : АНPrDP = 1:1 наблюдается смещение максимума полосы поглощения к 24800 см⁻¹ в области pH 4.32–5.23 и к 30100 см⁻¹ при повышении pH до 6.79 (рис. 4). Изменения в ЭСП системы *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ : АНPrDP = 1:1 аналогичны наблюдаемым в системе *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ : HEDP = 1:1, что может свиде-

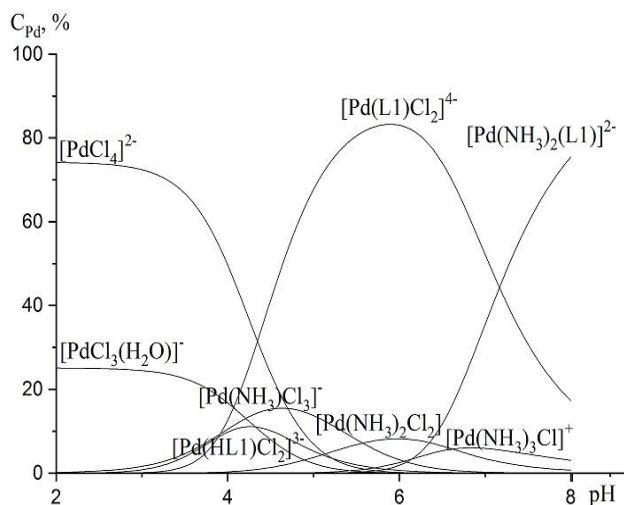


Рис. 3. Диаграмма распределения равновесных концентраций комплексов в системе $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] : \text{HEDP} = 1:1$ ($C_{\text{Pd(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) в 0.15 моль/л KCl.

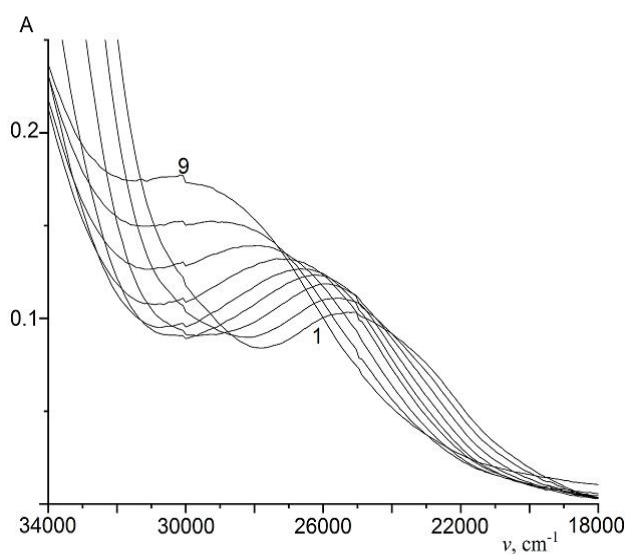
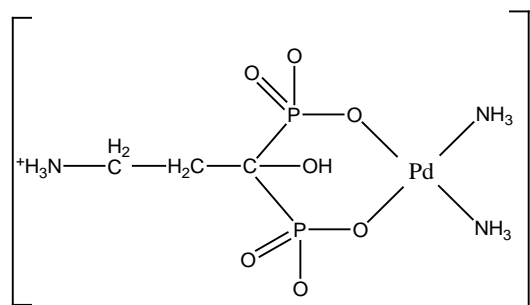


Рис. 4. ЭСП системы $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] : \text{ANPrDP} = 1:1$ в 0.15 моль/л KCl. $C_{\text{Pd(II)}} = C_{\text{HL2}} = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; pH: 1 – 4.32; 2 – 4.70; 3 – 4.95; 4 – 5.19; 5 – 5.43; 6 – 5.68; 7 – 6.04; 8 – 6.38; 9 – 6.79.

тельствовать об образовании комплексов с одинаковым составом внутренней координационной сферы.

Полоса поглощения с максимумом 24800 см^{-1} соответствует комплексу Pd(II) с составом хромофора $[\text{Pd}; 2\text{OPO}_3; 2\text{Cl}]$, образующемуся при координации ANPrDP к центральному иону металла двумя атомами кислорода фосфоновых групп с вытеснением хлорид-ионов и молекулы воды.

Последующее смещение к 30100 см^{-1} вызвано координацией двух молекул аммиака и образованием комплекса с хромофором состава $[\text{Pd}; 2\text{OPO}_3; 2\text{N}_{\text{амин}}]$. На основании данных спектрофотометрии и pH-потенциометрии рассчитана константа образования комплекса состава $[\text{Pd}(\text{HL2})(\text{NH}_3)_2]^-$ (табл. 3).



$[\text{Pd}(\text{HL2})(\text{NH}_3)_2]^-$

Из диаграммы распределения, приведенной на рис. 5, видно, что при физиологических значениях pH ~ 7 доминирующим является комплекс $[\text{PdHL}(\text{NH}_3)_2]^-$. Следует отметить, что бидентатный способ координации ANPrDP двумя атомами кислорода двух фосфоновых групп установлен в комплексах Pd(II), образующихся при взаимодействии в системе $\text{K}_2\text{PdCl}_4 : \text{ANPrDP} = 1:1$ в 0.15 моль/л KCl [7, 8].

При взаимодействии в системе $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] : \text{ANPrDP} = 1:1$ в 0.15 моль/л KCl с повышением pH в ЭСП наблюдаются

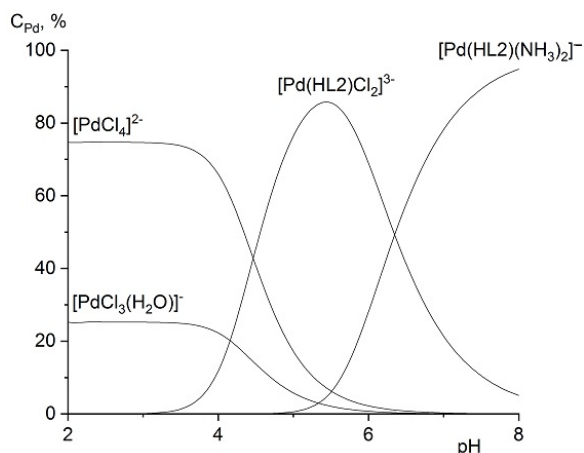


Рис. 5. Диаграмма распределения равновесных концентраций комплексов в системе *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ : ANPrDP = 1:1 ($C_{Pd(II)} = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) в 0.15 моль/л KCl.

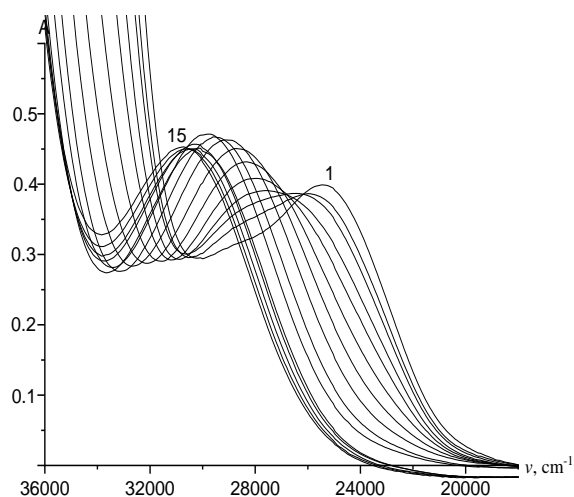
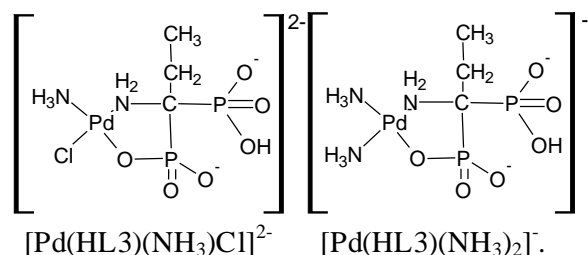


Рис. 6. ЭСП системы Pd(NH₃)₂Cl₂ : ANPrDP = 1:1 в 0.15 моль/л KCl. $C_{Pd(II)} = C_{HL3} = 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; pH: 1 – 3.72; 2 – 4.21; 3 – 4.42; 4 – 4.73; 5 – 4.73; 6 – 5.29; 7 – 5.68; 8 – 6.09; 9 – 6.57; 10 – 7.04; 11 – 7.55; 12 – 7.80; 13 – 8.05; 14 – 8.31; 15 – 8.52.

два последовательных смещения максимума полосы поглощения (рис. 6).

В области pH 3.72–5.29 происходит смещение максимума полосы поглощения

от 25200 к 28600 cm^{-1} . Полоса поглощения с $\nu_{max} = 25200 cm^{-1}$ может соответствовать комплексу с хромофором [Pd;N_{амин};OPO₃;2Cl] (рассчитанное значение $\nu_{max} = 25600 cm^{-1}$), который образуется при взаимодействии хлороаквакомплексов Pd(II) с ANPrDP при бидентатной координации лиганда атомами азота аминогруппы и кислорода фосфоновой группы. Смещение максимума полос поглощения к 28600 cm^{-1} может быть обусловлено образованием комплекса с составом хромофора [Pd;2N_{амин};OPO₃;Cl] (рассчитанное значение $\nu_{max} = 28900 cm^{-1}$) при замещении одного хлорид-иона молекулой аммиака. Последующее смещение полосы поглощения к 31000 cm^{-1} , наблюдаемое при увеличении pH от 6.05 до 8.52, обусловлено замещением хлорид-иона второй молекулой аммиака и образованием комплекса с составом хромофора [Pd;3N_{амин};OPO₃] (рассчитанное значение $\nu_{max} = 30600 cm^{-1}$). По данным спектрофотометрии и pH-потенциометрии с учетом константы образования комплекса [Pd(H₂L3)Cl₂]²⁻ рассчитаны константы образования комплексов состава [Pd(HL3)(NH₃)Cl]²⁻, [Pd(HL3)(NH₃)₂]⁻ и [Pd(L3)(NH₃)₂]²⁻ (табл 3).



Как видно из диаграммы распределения равновесных концентраций комплексов в области pH 2–4 образуется комплекс

$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L3})\text{Cl}_2]^{2-}$, при рН от 4 до 5-
 $[\text{Pd}(\text{HL3})(\text{NH}_3)\text{Cl}]^-$ (рис. 7).

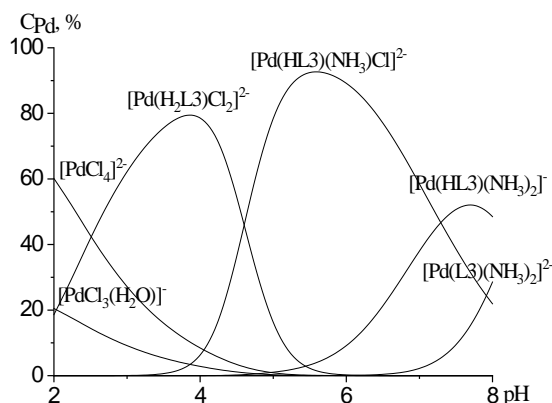


Рис. 7. Диаграмма распределения равновесных концентраций комплексов в системе $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] : \text{APrDP} = 1:1$ ($C_{\text{Pd(II)}} = 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л) в 0.15 моль/л КСl.

При физиологических значениях рН в растворе сосуществуют комплексы $[\text{Pd}(\text{HL3})(\text{NH}_3)\text{Cl}]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{HL3})(\text{NH}_3)_2]^-$. При рН ~ 8 образуется комплекс $[\text{Pd}(\text{L3})(\text{NH}_3)_2]^{2-}$. Последовательное замещение хлорид-ионов, по-видимому, обусловлено разной величиной транс-влияния, оказываемого координированными амино- и фосфоновой группами лиганда на хлорид-ионы в комплексе $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L3})\text{Cl}_2]^{2-}$. Учитывая большую величину транс-влияния кислотного остатка по сравнению с координированной аминогруппой, первым будет замещаться хлорид-ион, находящийся в транс-положении к координированной фосфоновой группе, вторым — хлорид-ион в транс-положении к аминогруппе [17].

ВЫВОДЫ. На основании полученных данных можно сделать ряд заключений о схемах взаимодействия $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ с

дифосфоновыми кислотами в 0.15 моль/л КСl. При растворении $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ в 0.15 моль/л КСl в кислой области рН происходит замещение молекул аммиака хлорид-ионами и молекулой воды с образованием хлороаквакомплексов $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ и $[\text{PdCl}_3\text{H}_2\text{O}]^-$. При взаимодействии хлороаквакомплексов Pd(II) в кислой среде HEDP и AHPDP координированы к центральному иону металла двумя атомами кислорода фосфоновых групп с замещением хлорид-ионов и молекулы воды и образованием эквимольных комплексов с хромофором $[\text{Pd}; 2\text{OPO}_3; 2\text{Cl}]$. С увеличением рН происходит координация двух молекул аммиака и образование комплексов с хромофором $[\text{Pd}; 2\text{OPO}_3; 2\text{N}_{\text{амин}}]$. В результате взаимодействия хлороаквакомплексов палладия с APrDP в кислой среде образуется комплекс с хромофором $[\text{Pd}; \text{OPO}_3; \text{N}_{\text{амин}}; 2\text{Cl}]$, в котором лиганд координирован атомом азота аминогруппы и кислорода фосфоновой группы. В результате отличия лабильности связи двух хлорид-ионов с палладием в комплексе с APrDP при повышении рН происходит последовательное замещение двух хлорид-ионов молекулами аммиака с образованием комплексов с хромофорами $[\text{Pd}; 2\text{N}_{\text{амин}}; \text{OPO}_3; \text{Cl}]$ и $[\text{Pd}; 3\text{N}_{\text{амин}}; \text{OPO}_3]$.

Таким образом, в результате исследования комплексообразования $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ с дифосфоновыми кислотами в 0.15 моль/л КСl показано, что в зависимости от наличия в составе дифосфоновой кислоты аминогруппы и ее расположения по отношению к дифосфонатному узлу в координации к центральному иону металла участвуют либо два атома кислорода фосфоновых групп, либо атом азота

аминогрупи и атом кислорода фосфонової групи. Установлено, що в залежності від рН два інших місця в координаційній сфері Pd(II) в комплексах можуть займати хлорид-іони или молекулы амміака.

ВЗАЄМОДІЯ ЦИС-Pd(NH₃)₂Cl₂ З ДИФОСФОНОВИМИ КИСЛОТАМИ В РОЗЧИНАХ З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ ХЛОРИД-ІОНІВ

О.М. Козачкова, Н.В. Царик*, В.І. Пехньо

Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, просп. Академіка Палладіна, 32/34, Київ, 03142, Україна
e-mail: complex@ionc.kiev.ua

Методами спектрофотометрії та рН-потенціометрії досліджено комплексоутворення *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ з 1-гідроксиетиліден-1,1-дифосфоною (HEDP, H₄L1), 3-аміно-1-гідроксипропіліден-1,1-дифосфоною (АНPrDP, H₄L2) та 1-амінопропіліден-1,1-дифосфоною (APrDP, H₄L3) кислотами у водних розчинах з концентрацією C_{KCl} = 0.15 моль/л, що відповідає концентрації хлорид-іонів у міжклітинній рідині. Інтерпретацію результатів дослідження взаємодії *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ з дифосфоновими кислотами проведено з урахуванням розподілу рівноважних концентрацій комплексів, що утворюються в розчинах *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ при концентрації хлорид-іонів 0.15 моль/л. Встановлено, що при розчиненні *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ в 0.15 моль/л KCl в області рН 2–4 відбувається заміщення молекул аміаку хлорид-іонами з утворенням хлороаквакомплексів [PdCl₄]²⁻ та [PdCl₃(H₂O)]⁻.

При комплексоутворенні хлороаквакомплексів паладію з HEDP та АНPrDP у кислотній

області рН утворюються комплекси з хромофором [Pd;2OPO₃;2Cl] при бідентатній координації лігандів двома атомами оксигену фосфонових груп. При рН > 5 в системі *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ : HEDP = 1:1 утворюється комплекс [Pd(L1)(NH₃)₂]²⁻ (lgβ = 30.55(5)), при рН > 6 в системі *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂:АНPrDP=1:1 — комплекс [Pd(HL2)(NH₃)₂]⁻ (lgβ = 40.29(2)). Утворення комплексів з хромофором [Pd;2OPO₃;2N_{амін}.] відбувається при витісненні з координаційної сфери комплексів хлорид-іонів молекулами аміаку.

У системі *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂:APrDP=1:1 у кислотній області утворюється комплекс [Pd(H₂L3)Cl]²⁻ з хромофором [Pd;N_{амін}.;OPO₃;2Cl], в якому ліганд координовано бідентатно атомами азоту аміногрупи і оксигену фосфонової групи. Підвищення рН до 5, а потім до 7 приводить до послідовного заміщення хлорид-іонів молекулами аміаку з утворенням комплексів [Pd(HL3)(NH₃)Cl]⁻ (lgβ = 38.84(4)) з хромофором [Pd;2N_{амін}.;OPO₃;Cl], [Pd(HL3)(NH₃)₂]⁻ (lgβ = 43.14 (2)) і [Pd(L3)(NH₃)₂]²⁻ (lgβ = 34.91(2)) з хромофором [Pd;3N_{амін}.;OPO₃].

К л ю ч о в і с л о в а: комплекси паладію, дифосфонові кислоти, константи утворення, спосіб координації, стійкість комплексів.

INTERACTION OF CIS-Pd(NH₃)₂Cl₂ WITH DIPHOSPHONIC ACIDS IN SOLUTIONS AT PHYSIOLOGICAL CHLORIDE-IONS CONCENTRATION

A.N. Kozachkova, N.V. Tsaryk*, V.I. Pekhnyo

V.I. Vernadsky Institute of General and Inorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 32/34 Academic Palladin Avenue, Kyiv, 03142, Ukraine

*e-mail: complex@ionc.kiev.ua

The complex formation of cis-Pd(NH₃)₂Cl₂ with 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic (HEDP, H₄L1), 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-diphosphonic (AHP₃DP, H₄L2), and 1-aminopropylidene-1,1-diphosphonic (AP₃DP, H₄L3) acids in aqueous solutions with the concentration C_{KCl} = 0.15 mol/L, which corresponds to the concentration of chloride ions in the intercellular fluid, has been studied by spectrophotometry and pH potentiometry. The results of studying the interaction between cis-Pd(NH₃)₂Cl₂ and diphosphonic acids have been interpreted taking into account the equilibrium concentration distribution of complexes forming in Pd(NH₃)₂Cl₂ solutions at a chloride ion concentration of 0.15 mol/L. It has been found that when Pd(NH₃)₂Cl₂ is dissolved in 0.15 mol/L KCl, ammonia molecules are substituted by chloride ions and a water molecule in the pH range of 2 – 4 to form chloro-aqua complexes [PdCl₄]²⁻ and [PdCl₃(H₂O)]⁻.

In the case of complex formation of Pd(II) chloro-aqua complexes with HEDP and AHP₃DP, complexes with [Pd;2OPO₃;2Cl] chromophore with bidentate coordination of ligands by two oxygen atoms of phosphonic groups are formed in the acidic pH range. At pH > 5, a [Pd(L1)(NH₃)₂]²⁻ complex (lgβ = 30.55(5)) is formed in the cis-Pd(NH₃)₂Cl₂ : HEDP = 1:1 system, and at pH > 6, a [Pd(HL2)(NH₃)₂]⁻ complex (lgβ = 40.29(2)) is formed in the cis-Pd(NH₃)₂Cl₂ : AHP₃DP = 1:1 system. The formation of complexes with [Pd;2OPO₃;2N_{amine}] chromophore takes place with the displacement of chloride ions from the coordination sphere of complexes with [Pd;2OPO₃;2Cl] chromophore by ammonia molecules.

In the system cis-Pd(NH₃)₂Cl₂ : AP₃DP = 1:1, the ligand is coordinated to Pd(II) in a bidentate fashion by the nitrogen atoms of the amine group and oxygen atoms of the

phosphonic group to form a [Pd(H₂L3)Cl₂]²⁻ complex with [Pd;N_{amine};OPO₃;2Cl] chromophore in the acidic pH range. When pH is increased to 5 and then to 7, a sequential substitution of chloride ions by ammonia molecules takes place to form a [Pd(HL3)(NH₃)Cl]²⁻ complex (lgβ = 38.84(4)) with [Pd;2N_{amine};OPO₃;Cl] chromophore and a [Pd(HL3)(NH₃)₂]⁻ complex (lgβ = 43.14(2)) and [Pd(L3)(NH₃)₂]²⁻ complex (lgβ = 34.91(2)) with [Pd;3N_{amine};OPO₃] chromophore.

Key words: complexes of palladium, diphosphonic acids, formation constant, method of coordination, stability of complexes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alam M.N., Huq F. Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure-activity relationships // *Coord. Chem. Rev.* -2016. -**316**. -P. 36–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.001>
2. Fanelli M., Formica M., Fusi V. et al. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents // *Coord. Chem. Rev.* -2015. -**310**. -P. 41-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.004>
3. Kapdi A. R., Fairlamb I.J.S. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX₂L₂, palladacycles and related complexes // *Chem. Soc. Rev.* -2014. -**43**. -P. 4751–4777. doi: 10.1039/c4cs00063c.
4. Van Acker H.H., Anguille S., Willems Y. et al. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2016. -**158**. -P. 24–40.
5. Zhang S., Gangal G., Uludag H. ‘Magic bullets’ for diseases: progress in rational design of bone – seeking medicinal agents // *Chem. Soc. Rev.* -2007. - **36**. -P. 507–531.
6. Царик Н.В., Козачкова А.Н., Трачевский В.В. и др. Комплексы палладия(II) с 1-

- гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновой кислотой // Корд. химия. -2008. -**34**, № 7. -С. 500–505.
7. Козачкова А.Н., Дудко А.В., Царик Н.В. и др. Взаимодействие K_2PdCl_4 с аминокилдифосфоновыми кислотами // Журн. неорган. химии. -2011. -**56**, № 9. -С. 1571–1577.
 8. Козачкова А.Н., Дудко А.В., Царик Н.В. и др. Различные способы координации аминокилдифосфоновых кислот в комплексах с палладием(II) // Коорд. химия. -2011. -**37**, № 12. -С. 943–949.
 9. Дудко А.В., Бонь В.В., Козачкова А.Н. и др. Синтез и структура 1-аминоэтилидендифосфоновой кислоты // Укр. хим. журн. -2008. -**72**, № 10. -С. 104–108.
 10. Zekany L., Nagypal I. Computational Methods for the Determination of Formation Constants. -New York: Plenum Press, 1985. doi:10.1007/978-1-4684-4934-1-8.
 11. Reinhardt R.A., Brenner N.L., Sparkes R.K. Equilibria among the chloroammine complexes of palladium(II) // Inorg. Chem. -1962. -**6**, N 2. -P. 254–257.
 12. Rasmussen L. Palladium(II) Complexes. I. Spectra and Formation Constants of Ammonia and Ethylenediamine Complexes // Acta Chem. Scand. -1968. - **22**. -P. 2313-2323.
 13. Smith R.M., Martell A.E. Critical stability constants. -New York: Plenum Press, 1976.
 14. Reinhardt R.A. The solubility of $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ in Electrolyte Solutions. / R.A. Reinhardt // Inorg. Chem. - 1962.- **1**,-№ 4.-P. 839-842.
 15. Яцимирский К.Б., Козачкова А.Н. Определение состава хромофоров комплексов палладия(II) на основе данных спектроскопии // Докл. АН УССР. Сер.Б. -198. - **11**. с.57-61.
 16. Козачкова А.Н., Царик Н.В., Костромина Н.А., Пехньо В.И. Взаимодействие $\text{cis-Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ с оксиэтилидендифосфоновой кислотой. // Укр. хим. журн. - 2007.- **73**, -№3. -С.15-19.
 17. Гринберг А.А. Ведение в химию комплексных соединений. -Ленинград: Химия, 1966.

REFERENCES

1. Alam M.N., Huq F. Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure-activity relationships *Coordination Chemistry Reviews*. 2016. **316**: 36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.001>
2. Fanelli M., Formica M., Fusi V., Giorgi L., Micheloni M., Paol P. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. *Coordination Chemistry Reviews*. 2015. **310**: 41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.004>
3. Kapdi A. R., Fairlamb I.J. S. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX_2L_2 , palladacycles and related complexes. *Chemical Society Reviews*. 2014. **43**: 4751. doi: 10.1039/c4cs00063c.
4. Van Acker H.H., Anguille S., Willemen Y., Smits E.L., Van Tendeloo V.F. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016. **158**: 24.
5. Zhang S., Gangal G., Uludag H. ‘Magic bullets’ for diseases: progress in rational design of bone – seeking medicinal agents. *Chemical Society Reviews*. 2007. **36**: 507.
6. Tsaryk N.V., Kozachkova A.N., Trachevskii V.V., Rozhenko A.B., Pekhnyo V.I. Palladium(II) Complexes with 1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic Acid. *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2008. **34**. (7): 493.
7. Kozachkova A.N., Dudko A.V., Tsaryk N.V., Trachevskii V.V., Rozhenko A.B., Pekhnyo V.I. Interaction of K_2PdCl_4 with

- Aminoalkyldiphosphonic Acids. *Rus. Journal of Inorganic Chemistry*. 2011. **56** (9): 1494.
8. Kozachkova A.N., Dudko A.V., Tsaryk N.V., Trachevskii V.V., Rozhenko A.B., Pekhnyo V.I. Different Ways of Coordination for Aminoalkyldiphosphonic Acids in Palladium(II) Complexes. *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2011. **37**. (12): 941.
9. Dudko A.V., Bon V.V., Kozachkova A.N., Tsaryk N.V., Pekhnyo V.I. Synthesis and structure of 1-aminoethylidenediphosphonic acid. *Ukrainian Chemistry Journal*. 2008. **74** (10): 104.
10. 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.
11. Reinhardt R.A., Brenner N.L., Sparkes R.K. Equilibria among the chloroammine complexes of palladium(II). *Inorganic Chemistry*. 1962. **6** (2): 254.
12. Rasmussen L. Palladium(II) Complexes. I. Spectra and Formation Constants of Ammonia and Ethylenediamine Complexes. *Acta Chemica Scandinavica*. 1968. **22**: 2313.
13. Smith R.M., Martell A.E. Critical stability constants. (New York: Plenum Press, 1976).
14. Reinhardt R.A. The solubility of $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ in Electrolyte Solutions. *Inorganic Chemistry*. 1962. **1** (4): 839.
15. Yatsimirskii K.B., Kozachkova A.N. Determination of chromophores composition of palladium (II) complexes based on spectroscopy data. The Proceeding of the Ukrainian Academy of Science. Section B. 1989: 57.
16. Kozachkova A.N., Tsaryk N.V., Kostromina N.A., Pekhnyo V.I. Cis-diaminodichloropalladium (II) and hydroxyethylidenediphosphonic acid interaction. *Ukrainian Chemistry Journal*. 2007. **73** (10): 15
17. Grinberg A.A. An Introduction to the Chemistry of Complex Compounds. (Leningrad: Khimiya, 1966).

Поступила 10.10.2019