

УДК 661.898+543.48+543.429.23

**В.І.Пехньо, О.М.Козачкова, Н.В.Царик, І.П.Куценко, В.В.Трачевський,  
Н.І.Шарикіна, Г.Б.Толсторожев****ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ПАЛАДІЮ(II)  
З БІСФОСФОНОВИМИ КИСЛОТАМИ\***

Методами рН-потенціометрії, електронної та ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопії досліджено комплексоутворення  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$  з метилендифосфоновою (МДФ), 1-гідроксиетиліден-1,1-дифосфоновою (ОЕДФ), 3-аміно-1-гідроксипропіліден-1,1-дифосфоновою (АГПрДФ), 1-аміноетиліден-1,1-дифосфоновою (АЕДФ), 1-аміноциклопропілметилен-1,1-дифосфоновою (АЦПрМДФ), 1-амінобутиліден-1,1-дифосфоновою (АБДФ), 1-амінопенталіден-1,1-дифосфоновою (АПДФ), 1-аміно-2-метилпропіліден-1,1-дифосфоновою (АМПрДФ) та 1-гідрокси-2(1Н-імідазол-1-іл)етиліден-1,1-дифосфоновою (Zol) кислотами в водних розчинах при фізіологічній концентрації аніонів хлору (0.15 моль/л  $\text{KCl}$ ). Встановлено склад, будову, стійкість та області рН утворення комплексів паладію (II) з бісфосфоновими кислотами. Визначено різний спосіб координації бісфосфонових кислот до паладію (II). Виявлено залежність біологічної активності бісфосфонатів паладію (II) від їх будови та складу.

*ВСТУП.* Бісфосфонові кислоти та солі на їх основі є новим класом лікарських препаратів, що застосовується для лікування хвороб кісткової системи, які обумовлені порушенням метаболізму кальцію в організмі, та для профілактики розвитку кісткових метастазів у хворих з формами раку, які метастазують у кістки [1—6]. Наведені факти свідчать про актуальність синтезу, дослідження хімічних та біологічних властивостей нових похідних бісфосфонових кислот та комплексних сполук на їх основі для створення ефективних протипухлинних препаратів.

Нові дані про високу протипухлинну активність ряду комплексів паладію та меншу токсичну дію, ніж аналогічних сполук платини, обумовлюють доцільність вивчення комплексів паладію (II) з новими біологічно активними сполуками [7, 8]. Поєднання в складі однієї сполуки менш токсичного металу протипухлинної дії з біологічно активними лігандами — похідними фосфонових кислот — може забезпечити підвищення протипухлинної активності сполуки в цілому з одночасним зменшенням токсичності в

порівнянні з тими, що застосовуються.

Наведена в літературі незначна кількість даних про комплексні сполуки паладію (II) з фосфоновими та бісфосфоновими кислотами не дозволяє встановити залежність між проявом біологічної активності та їх складом і будовою [7, 9—11]. Тому основне завдання роботи — дослідження комплексоутворення паладію з рядом бісфосфонових кислот, зокрема з тими, що нині застосовуються в медицині, та встановлення зв'язку між будовою комплексів та їх біологічною активністю.

*ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.* рН-потенціометричне титрування бісфосфонових кислот проводили 0.1 моль/л розчином  $\text{KOH}$ , вільним від карбонатів, при  $20 \pm 0.1$  °С. Концентрація бісфосфонові кислоти у вихідному розчині —  $2.5 \cdot 10^{-3}$  моль/л, початковий об'єм розчинів, що титрували, — 20 мл, іонна сила — 0.15 моль/л  $\text{KCl}$ .

Спектрофотометричне та рН-потенціометричне вивчення комплексоутворення в системах  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ —бісфосфорова кислота проводили для серії розчинів з постійною концентрацією  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$  та змінною концентрацією ліганду. Дослід-

\* Роботу виконано при частковій фінансовій підтримці по гранту № 5.16.3.19 згідно із Державною цільовою науково-технічною програмою “Нанотехнології та наноматеріали” на 2010—2014 роки та гранту № Ф54.3/002 відповідно до конкурсу спільних наукових проектів Державного фонду фундаментальних досліджень України і Білоруського республіканського фонду фундаментальних досліджень “ДФФД—БРФФД” (Ф54).

жували також серії розчинів, що містили  $K_2[PdCl_4]$  і бісфосфонову кислоту у співвідношенні 1:1 та 1:2, при зростанні рН. Усі ці розчини мали постійну іонну силу ( $I=0.15$  моль/л КСl).

Визначення рН та запис електронних спектрів поглинання здійснювали через 24 год після приготування розчинів. рН розчинів вимірювали на рН-метрі 827 рН lab фірми Metrohm при  $20 \pm 0.1$  °С. Калібрування рН-метру проводили з використанням стандартних буферних розчинів з рН 1.68, 4.01, 6.86 і 9.18 з урахуванням залежності їх рН від температури. Електронні спектри поглинання записували на спектрофотометрі Specord-M40 у кварцевій кюветі ( $l=1$  см).

Константи протонування бісфосфонових кислот, константи утворення комплексів паладію (II) та їх рівноважні концентрації розраховували за програмою PSEQUAD [12] з використанням даних рН-потенціометрії та електронної спектроскопії за формулами:

$$\beta_{HzL} = [HzL]/[L][H]^z;$$

$$\beta = [M_xL_yH_zCl_q]/[M]^x[L]^y[H]^z[Cl]^q.$$

У розрахунках використовували константи утворення хлораквакомплексів Pd(II):  $\lg\beta[PdCl]^+ = 4.47$ ,  $\lg\beta[PdCl_2] = 7.76$ ,  $\lg\beta[PdCl_3] = 10.17$ ,  $\lg\beta[PdCl_4]^{2-} = 11.54$  ( $I=1$  моль/л  $HClO_4 + NaClO_4$ ,  $t=25$  °С) [13].

Спектри ЯМР  $^{31}P$  з пригніченням спин-спінової взаємодії з протонами для серії розчинів, що містили  $K_2[PdCl_4]$  та бісфосфонову кислоту, записували на спектрометрі AVANCE 400 фірми Bruker (161.98 МГц для ядер  $^{31}P$ ) та реєстрували їх без дейтерієвої стабілізації умов резонансу. Величини хімічних зсувів сигналів  $^{31}P$   $\delta$  (м.ч.) визначені відносно 85 %  $H_3PO_4$  (0 м.ч.).

Т а б л и ц я 1

Кислотно-основні властивості бісфосфонових кислот

Бісфосфонові кислоти	Молекулярна будова	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK <sub>3</sub>	pK <sub>4</sub>
Метилендифосфокислота (МДФ, медронова кислота)		<2	3.16	6.85	9.36
1-Гідроксиетиліде 1,1-дифосфоновата (ОЕДФ, етинова кислота)		<2	2.91	7.15	11.54
3-Аміно-1-гідроксипропіліден-1,1-дифосфоновата (АГПрДФ, паміднова кислота)		2.77	6.00	9.65	10.36
1-Аміноетилідендифосфоновата (АЕДФ)		<2	5.44	8.68	11.64
1-Аміноциклопропіл метилен-1,1-дифосфоновата (АЦПрМДФ)		<2	5.35	8.35	11.00
1-Амінобутиліде 1,1-дифосфоновата (АБДФ)		<2	5.39	9.36	11.59
1-Амінопенталіде 1,1-дифосфоновата (АПДФ)		<2	5.53	9.13	11.36
1-Аміно-2-метилпропілідендифосфоновата (АМПрДФ)		<2	5.14	9.14	11.80
1-Гідрокси-2(1H-імідазол-1-іл)етиліден-1,1-дифосфоновата (Зоїледронова)		2.50	6.00	8.18	11.07

**ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.** У табл. 1 наведено формули та розраховані константи дисоціації досліджених бісфосфонових кислот. Слід відмітити, що амінодифосфонові кислоти (АЦПрМДФ, АМПрДФ, АБДФ та АПДФ) синтезовані та досліджені вперше. Їх структури визначено методом рентгеноструктурного аналізу (РСА) [14—18]. За результатами проведених досліджень встановлено, що за способом координації до центрального атома наведені бісфосфонові кислоти умовно можна поділити на три групи. В першу входять бісфосфонові кислоти, що не містять у своєму складі атома азоту, або містять аміногрупу, що віддалена від гемінального вузла і не зв'язана безпосередньо з атомом вуглецю в  $\alpha$ -положенні (МДФ, ОЕДФ та АГПрДФ) [19—21]. Друга група — це  $\alpha$ -амінобісфосфонові кислоти, що відрізняються природою вуглецевого бічного ланцюга (АЕДФ, АЦПрМДФ, АМПрДФ, АБДФ та АПДФ) [22, 23]. Третій спосіб координації виявлено в комплексах паладію з Zol [24].

Згідно з даними рН-потенціометрії, спектрофотометрії та спектроскопії ЯМР  $^{31}\text{P}$ , при комплексоутворенні паладію з МДФ, ОЕДФ та АГПрДФ у розчинах з фізіологічною концентрацією аніонів хлору (0.15 моль/л) формуються комплекси еквімолярного складу, для яких розраховані константи утворення (табл. 2) та побудовано діаграми розподілу їх рівноважних концентрацій в залежності від рН розчину (рис. 1).

З діаграми розподілу системи  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ —МДФ (рис. 1,а) та подібної до неї діаграми системи  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ —ОЕДФ видно, що при рН близько 3 починає утворюватися комплекс складу  $[\text{PdHLC}_2]^{3-}$ , при збільшенні рН розчинів вище

Т а б л и ц я 2

**Константи утворення та спектральні характеристики комплексів Pd(II) з МДФ, ОЕДФ та АГПрДФ**

Ліганд	$\lg\beta_{\text{PdHLC}_2}^{3-}$	$\lg\beta_{\text{PdLC}_2}^{4-}$	$\delta^{31}\text{P}$ , м.ч.	
			координувана $\text{PO}_3$	вільна $\text{PO}_3$
МДФ	23.23(10)	17.99(8)	40.9–40.0	17.2–17.4
ОЕДФ	25.13(4)	20.84(3)	42.2–42.0	19.6–19.0
АГПрДФ	30.2 (6)	—	40.5–40.3	40.5–40.3

П р и м і т к а. Для всіх лігандів  $\nu_{\text{макс}}=24600 \text{ см}^{-1}$ .

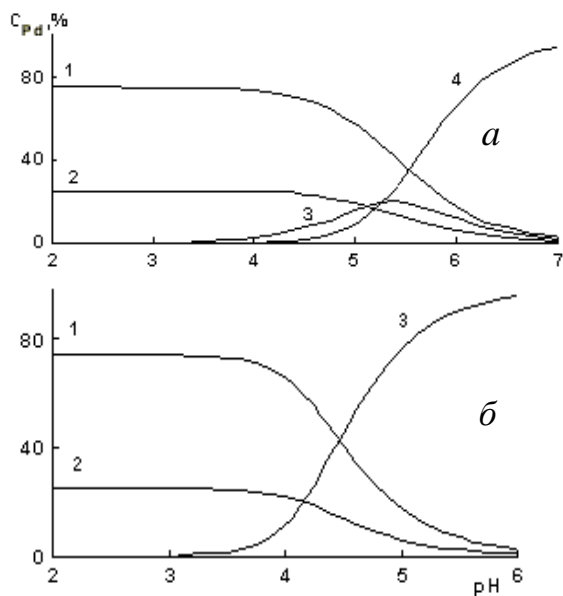
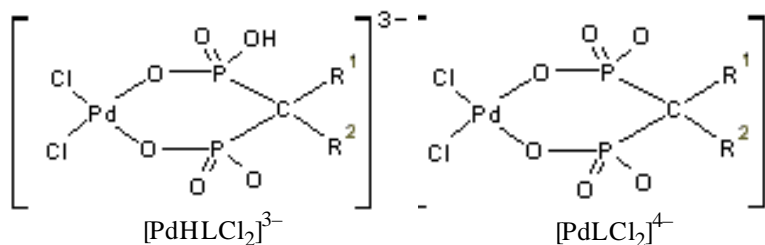


Рис. 1. Діаграми розподілу рівноважних концентрацій комплексів  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ :МДФ=1:1 (а);  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ :АГПрДФ=1:1 (б) в 0.15 моль/л КСl: 1 —  $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ ; 2 —  $[\text{PdCl}_3(\text{H}_2\text{O})]^-$ ; 3 —  $[\text{PdHLC}_2]^{3-}$ ; 4 —  $[\text{PdLC}_2]^{4-}$ .

4 відбувається відщеплення протону і формування комплексу складу  $[\text{PdLC}_2]^{4-}$ , який переважає при наближених до фізіологічних значеннях рН. При взаємодії  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$  з АГПрДФ домінуючим при фізіологічних значеннях рН є комплекс складу  $[\text{PdHLC}_2]^{3-}$  (рис. 1,б). Висновки про спосіб координації лігандів до Pd(II) зроблено за даними електронної та ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопії. В електронних спектрах поглинання (ЕСП) систем при співвідношенні метал:ліганд 1:1, 1:2 та підвищенні рН спостерігався зсув максимуму смуги поглинання ( $\nu_{\text{макс}}$ ) від  $21400 \text{ см}^{-1}$ , що співвідноситься з вихідними хлороаквакомплексами паладію, до  $24600 \text{ см}^{-1}$  (рис. 2). Такий зсув відповідає утворенню комплексів з хромофором  $[\text{Pd}; 2\text{Cl}; 2\text{O}_{\text{фосфон}}]$ , в яких ліганд координувано до Pd(II) двома атомами кисню двох фосфонових груп при замиканні шестичленного  $[\text{Pd}, \text{O}, \text{P}, \text{C}, \text{P}, \text{O}]$  циклу (схема на с. 26).

Запропонована будова комплексів підтверджена на основі результатів дослідження взаємодії Pd(II) з МДФ, ОЕДФ та АГПрДФ у залежності від рН середовища та співвідношення метал—ліганд методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  (табл. 2). Таким чином, при взає-



де  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$  (МДФ);  $\text{R}^1=\text{OH}, \text{R}^2=\text{CH}_3$  (ОЕДФ);  
 $\text{R}^1=\text{OH}, \text{R}^2=\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+$  (АГПрДФ).

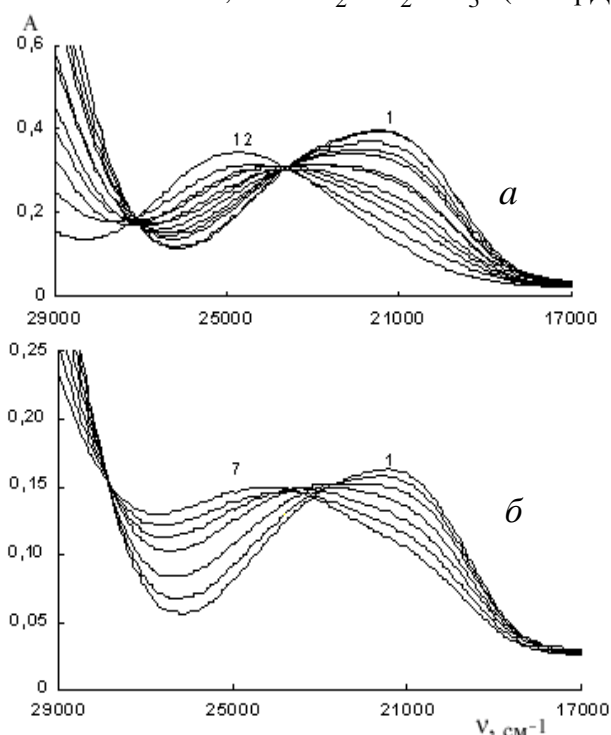


Рис. 2. ЕСП систем: *a* —  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ : МДФ=1:1 ( $C_{\text{Pd(II)}}=C_{\text{H}_4\text{L}}=2.5 \cdot 10^{-3}$  моль/л у 0.15 моль/л КСІ; рН: 1 – 2.56; 2 – 4.34; 3 – 4.76; 4 – 4.89; 5 – 4.95; 6 – 5.09; 7 – 5.14; 8 – 5.27; 9 – 5.37; 10 – 5.48; 11 – 5.69; 12 – 6.01); *б* —  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ : АГПрДФ=1:1 в 0.15 моль/л КСІ ( $C_{\text{Pd(II)}}=C_{\text{H}_4\text{L}}=1 \cdot 10^{-3}$  моль/л; рН: 1 – 3.25; 2 – 3.39; 3 – 3.59; 4 – 3.92; 5 – 4.21; 6 – 4.38; 7 – 4.49).

модії Pd(II) з дифосфоновими кислотами, які не містять у своєму складі атома азоту або містять аміногрупу, що віддалена від гемінального вузла, при фізіологічній концентрації аніонів хлору утворюються еквімолярні аніонні комплекси зі складом хромофору  $[\text{Pd}; 2\text{Cl}; 2\text{O}_{\text{фосфон}}]$ , в яких ліганд координовано до центрального іона двома атомами кисню двох різних фосфонових груп.

При взаємодії Pd(II) з  $\alpha$ -амінобісфосфо-

ними кислотами в ЕСП спостерігався зсув максимуму поглинання до  $25200 \text{ cm}^{-1}$  (метал : ліганд = 1:1) (рис. 3, *a*) та до  $29400 \text{ cm}^{-1}$  при співвідношенні метал : ліганд = 1:2 (рис. 3, *б*). Положення максимуму смуги поглинання при  $25200 \text{ cm}^{-1}$  відповідає утворенню комплексу з хромофором  $[\text{Pd}; 2\text{Cl}; \text{N}_{\text{амін}}; \text{O}_{\text{фосфон}}]$  при бідентатній координації ліганду до Pd(II) атомами азоту аміногрупи та кисню фосфонові групи із замиканням п'ятичленного  $[\text{Pd}, \text{N}, \text{C}, \text{P}, \text{O}]$ -циклу. Зсув положення максимуму смуги поглинання до  $29400 \text{ cm}^{-1}$  обумовлений формуванням біслігандного комплексу з хромофором  $[\text{Pd}; 2\text{N}_{\text{амін}}; 2\text{O}_{\text{фосфон}}]$  при координації другої молеку-

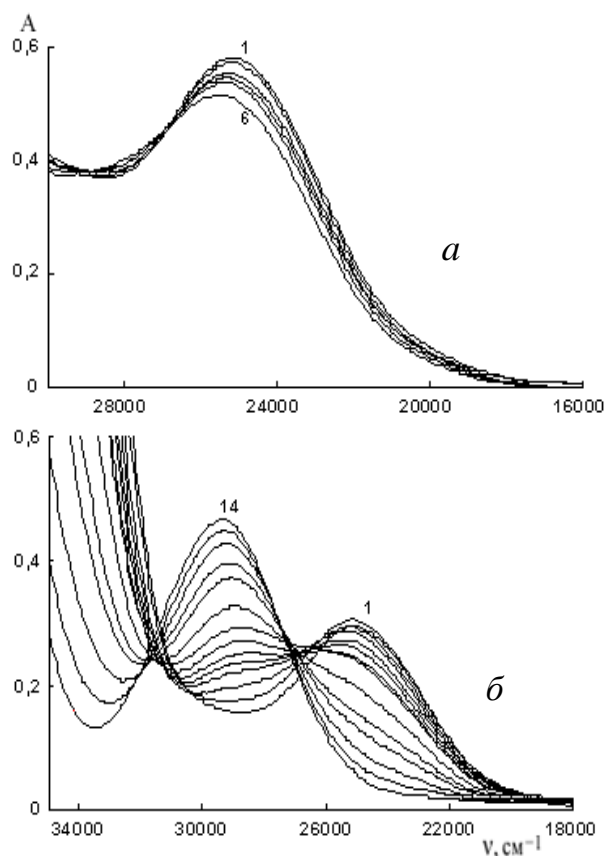
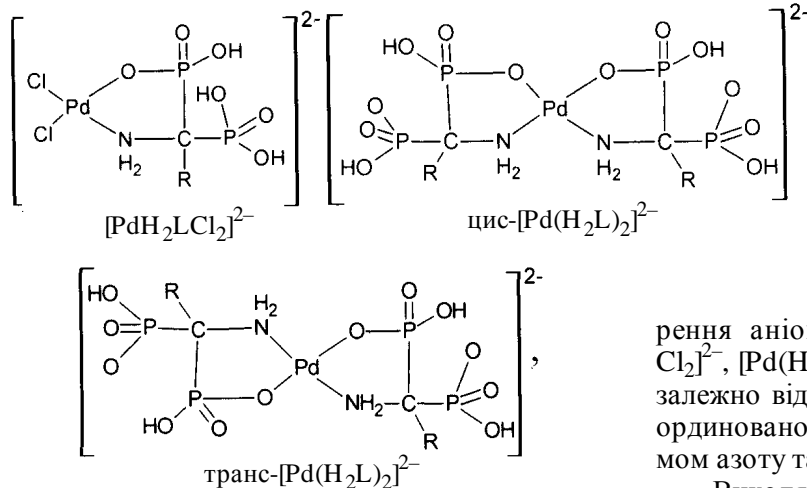


Рис. 3. ЕСП систем  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ : АЕДФ=1:1 (*a*) та 1:2 (*б*) в 0.15 моль/л КСІ. *a* —  $C_{\text{Pd(II)}}=C_{\text{H}_4\text{L}}=2.5 \cdot 10^{-3}$  моль/л; рН: 1 – 3.76; 2 – 3.85; 3 – 4.14; 4 – 4.35; 5 – 4.49; 6 – 4.79; *б* —  $C_{\text{Pd(II)}}=1.25 \cdot 10^{-3}$ ,  $C_{\text{H}_4\text{L}}=2.5 \cdot 10^{-3}$  моль/л; рН: 1 – 2.64; 2 – 2.79; 3 – 2.99; 4 – 3.14; 5 – 3.23; 6 – 3.31; 7 – 3.41; 8 – 3.49; 9 – 3.70; 10 – 3.97; 11 – 4.14; 12 – 4.47; 13 – 4.87; 14 – 6.21.

ли  $\alpha$ -амінодифосфонової кислоти із замиканням другого п'ятичленного [Pd, N, C, P, O]-циклу:



де R =  $-\text{CH}_3$  (АЕДФ),  $-\text{HC} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{matrix}$  (АЦПрМДФ),  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$  (АБДФ),  $-\text{C} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{matrix} \text{CH}_3$  (АПДФ),  $-\text{HC} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{matrix} \text{CH}_3$  (АМПДФ).

За даними спектрофотометрії та рН-потенціометрії розраховані константи утворення комплексів Pd(II) з рядом  $\alpha$ -амінобісфосфонових кислот, які наведені у табл. 3.

На прикладі побудованої діаграми розподілу рівноважних концентрацій комплексів Pd(II) з АЕДФ видно, що домінуючим при фізіологічних значеннях рН є білігандний комплекс (рис. 4).

У спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  системи  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ — $\alpha$ -амінобісфосфонова кислота при співвідношенні метал : ліганд 1:1 та 1:2 зафіксовано сигнали із зна-

ченням  $\delta_p$  у межах 41—37 та 38—34 м.ч., що відносяться до координованих фосфонових груп у комплексах еквімолярного та білігандного складу відповідно, і сигнали в області 15—13 м.ч., що відповідають некоординованим фосфоновим групам лігандів (табл. 4). Таким чином, при взаємодії  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$  з  $\alpha$ -амінобісфосфоновими кислотами при співвідношенні метал : ліганд 1:1 та 1:2 у водних розчинах у залежності від рН доведено утворення аніонних комплексів складу  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}_2]^{2-}$ ,  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L})_2]^{2-}$  та  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})]^{3-}$ , в яких незалежно від ступеня депротонування ліганд координовано до центрального атома металу атомом азоту та кисню фосфонової групи.

Виходячи з будови золедренової кислоти та положення максимуму смуги поглинання комплексу в електронному спектрі при  $24200 \text{ см}^{-1}$  (рис. 5), можна припустити утворення як комплексу з хромофором  $[\text{Pd}; 2\text{O}_{\text{фосфон}}; 2\text{Cl}]$  при бідентатній координації ліганду двома атомами кисню фосфонових груп, так і комплексу, де ліганд координовано монодентатно атомом азоту імідазольного кільця, з хромофором  $[\text{Pd}; \text{N}_{\text{імід}}; 3\text{Cl}]$ . Одно-

Т а б л и ц я 3

Константи утворення комплексів Pd(II) з  $\alpha$ -амінобісфосфоновими кислотами

Бісфосфонова кислота	$\lg\beta[\text{PdH}_2\text{LCl}_2]^{2-}$	$\lg\beta[\text{Pd}(\text{H}_4\text{L}_2)]^{2-}$	$\lg\beta[\text{Pd}(\text{H}_3\text{L}_2)]^{3-}$
АЕДФ	36.48(0.07)	60.73(0.06)	56.24(0.06)
АЦПрМДФ	35.22(0.06)	57.83(0.07)	53.84(0.04)
АБДФ	36.87(0.06)	60.68(0.09)	57.19(0.04)
АПДФ	36.59(0.02)	60.82(0.09)	56.34(0.08)
АМПДФ	36.76(0.06)	61.78(0.04)	57.22(0.1)

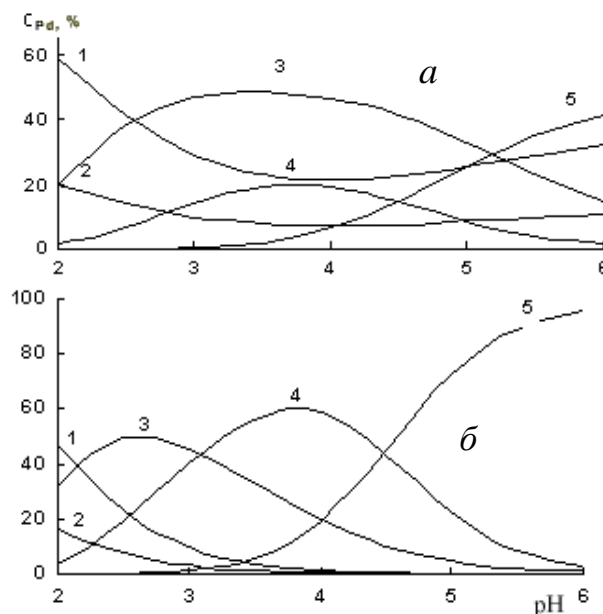


Рис. 4. Діаграми розподілу рівноважних концентрацій комплексів у системі  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$  : АЕДФ=1:1 (а) та 1:2 (б) у 0.15 моль/л КСІ: 1 –  $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ ; 2 –  $[\text{PdCl}_3(\text{H}_2\text{O})]^-$ ; 3 –  $[\text{PdH}_2\text{LCl}_2]^{2-}$ ; 4 –  $[\text{Pd}(\text{H}_4\text{L}_2)]^{2-}$ ; 5 –  $[\text{Pd}(\text{H}_3\text{L}_2)]^{3-}$ .

Т а б л и ц я 4

Хімічні зсуви в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  розчинів систем Pd(II)—а-бісфосфорова кислота

Система	рН	$\delta^{31}\text{P}$ , м.ч.	
		Координована $\text{PO}_3$	Не координована $\text{PO}_3$
Pd(II) : АЕДФ=1:1	3.39	40.66; 37.68	13.73
Pd(II) : АЕДФ=1:2	7.70	37.63; 35.45	16.47; 16.05
Pd(II) : АЦПрМДФ=1:1	2.21	36.68	14.23; 13.04
Pd(II) : АЦПрМДФ=1:2	5.23	36.90; 34.50	15.31
Pd(II) : АБДФ=1:1	3.09	40.76; 37.60	13.24
Pd(II) : АБДФ=1:2	6.23	37.93; 35.32	16.04; 15.40
Pd(II) : АПДФ=1:1	2.92	41.16; 37.88	13.87
Pd(II) : АПДФ=1:2	4.02	39.89; 37.07	14.33; 13.35
Pd(II) : АМПРДФ=1:1	5.05	37.56; 34.28	15.30; 12.74
Pd(II) : АМПРДФ=1:2	4.87	38.36; 35.07	14.95; 12.87

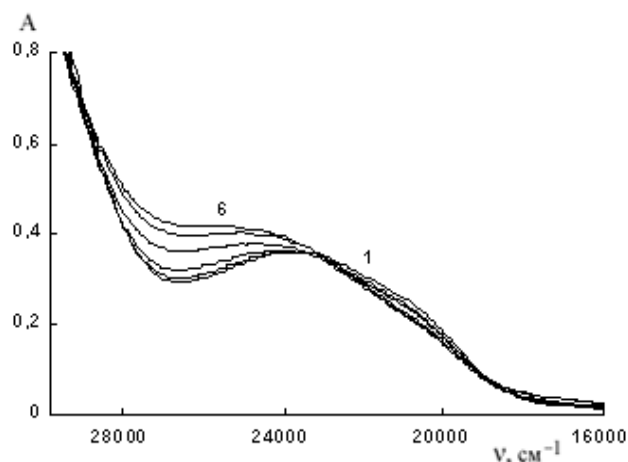
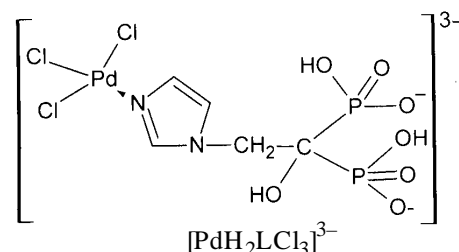


Рис. 5. ЕСП системи  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4] : \text{Zol}=1:1$ .  $C_{\text{Pd(II)}} = C_{\text{Zol}} = 2.5 \cdot 10^{-3}$  моль/л у 0.15 моль/л КСl. рН: 1 – 2.76; 2 – 2.84; 3 – 2.94; 4 – 3.17; 5 – 3.28; 6 – 3.43.

значно спосіб координації Zol у комплексі з Pd(II) встановлено методом спектроскопії ЯМР  $^{31}\text{P}$  (табл. 5).

Наявність у спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  сигналів ядер фосфору в складі фосфонових груп вільної кислоти з  $\delta^{31}\text{P}$  14.4—13.9 м.ч. та ядер фосфору некоординованих фосфонових груп зв'язаної в комплекс кислоти з  $\delta^{31}\text{P}$  15.2—14.8 м.ч. одночасно з відсутністю сигналу ядер фосфору координованих до Pd(II) фосфонових груп в області 40 м.ч. свідчать про монодентатний спосіб

координації Zol до Pd(II) атомом азоту імідазольного кіл ця, а фосфонові групи ліганду не приймають участі в формуванні координаційної сфери комплексу:



За даними спектрофотометрії та рН-потенціометрії розраховано константу утворення комплексу еквімолярного складу  $[\text{PdH}_2\text{LCl}_3]^{3-}$  ( $\lg \beta = 37.82(0.09)$ ) та діаграму розподілу рівноважних концентрацій комплексів Pd(II) в залежності від рН (рис. 6). Як видно з рисунку, координація зольдронної кислоти до Pd(II) відбувається в кислому середовищі при рН ~2. За співвідношенням інтегральних інтенсивностей сигналів ядер

Т а б л и ц я 5

Відношення інтегральних інтенсивностей (%) сигналів ядер фосфору в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  системи Pd(II) — Zol у залежності від рН та співвідношення реагентів

рН	$I_1$	$I_2$	$I_1/I_2^*$
$\text{K}_2[\text{PdCl}_4] : \text{Zol}=1:1$ ( $C_{\text{Pd(II)}}=0.01$ моль/л)			
2.04	55.1	44.9	1.2
2.26	67.0	33.0	2.0
$\text{K}_2[\text{PdCl}_4] : \text{Zol}=1:2$ ( $C_{\text{Pd(II)}}=0.005$ моль/л)			
2.46	51.0	49.0	1.0
7.14	100.0	—	—
$\text{K}_2[\text{PdCl}_4] : \text{Zol}=1:3$ ( $C_{\text{Pd(II)}}=0.0025$ моль/л)			
3.11	53.0	47.0	1.1
7.18	100.0	—	—
$\text{K}_2[\text{PdCl}_4] : \text{Zol}=1:4$ ( $C_{\text{Pd(II)}}=0.0025$ моль/л)			
3.29	56.1	43.9	1.3
8.02	100	—	—
$\text{K}_2[\text{PdCl}_4] : \text{Zol}=1:5$ ( $C_{\text{Pd(II)}}=0.0016$ моль/л)			
3.15	51.0	49.0	1.0
7.10	82.0	18.0	4.6
$\text{K}_2[\text{PdCl}_4] : \text{Zol}=1:6$ ( $C_{\text{Pd(II)}}=0.0016$ моль/л)			
3.64	45.2	54.8	0.8
7.09	70.5	29.5	2.4

\*  $I_1$  — інтегральна інтенсивність сигналу ядер фосфору фосфонових груп координованої Zol ( $\delta^{31}\text{P}$  15.2—14.8 м.ч.),  $I_2$  — вільної Zol ( $\delta^{31}\text{P}$  14.4—13.9 м.ч.).

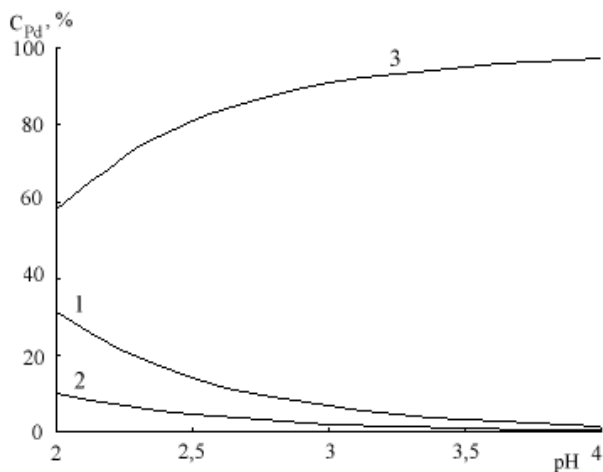


Рис. 6. Діаграма рівноважних концентрацій комплексів у системі  $K_2[PdCl_4]:Zol=1:1$  в  $0.15$  моль/л  $KCl$ : 1 –  $[PdCl_4]^{2-}$ ; 2 –  $[PdCl_3(H_2O)]^-$ ; 3 –  $[PdH_2LCl_3]^{3-}$ .

Т а б л и ц я 6

**Пряма цитотоксична дія на ракові клітини лінії MCF-7S та токсичність бісфосфонатів Pd(II)**

Бісфосфонат Pd(II)	IC <sub>50</sub> *, мкг/мл	ЛД <sub>50</sub> *, мг/кг
Pd(II)—ОЕДФ	15.3	27.3
Pd(II)—МДФ	12.5	54.0
Pd(II)—АГПрДФ	1.95	8.7
Pd(II)—АЕДФ	31.3	11.7
Pd(II)—2АЕДФ	41.7	12.0
Pd(II)—АМПрДФ	12.5	12.4
Pd(II)—АБДФ	41.7	11.0
Pd(II)—Zol	3.1	16.7
Цисплатин	4.0	8.42

\* У перерахунку на Pd або Pt.

фосфору в складі фосфонових груп координованої та вільної кислоти встановлено утворення комплексів Pd(II) при монодентатній координації від 1 до 4 молекул Zol.

Проведено дослідження цитотоксичної активності (IC<sub>50</sub> — концентрація, при якій гине 50 % клітин пухлини) та гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub> — доза, при якій гине 50 % піддослідних тварин) розчинів бісфосфонатів Pd(II) (табл. 6). Протипухлинну активність визначали в системі *in vitro* на клітинах лінії MCF-7S (клітинна лінія, яка отримана з ракової пухлини молочної залози людини). При визначенні середньої леталь-

ної дози (ЛД<sub>50</sub>) розчини бісфосфонатів Pd(II) вводили білим мишам внутрішньочеревинно одноразово до годування в різних дозах.

Наведені в табл. 6 результати дали змогу встановити залежність між будовою бісфосфонатів Pd(II) та їх протипухлинною активністю і токсичністю. Встановлено, що досліджені системи Pd(II)—МДФ та Pd(II)—ОЕДФ, в яких утворюються еквімолярні комплекси при бідентатній координації лігандів до Pd(II) атомами кисню фосфонових груп, проявляють меншу, ніж у цисплатина, цитотоксичну активність при відповідній в 6.5 і 3.2 разів нижчий токсичності. Слід відмітити, що в системі Pd(II)—АГПрДФ з таким же способом координації молекул ліганду до Pd(II) протипухлинна активність вища, ніж у цисплатина, при майже однаковій токсичності. Високу цитотоксичність проявляє і комплекс Pd(II) із золедроновіою кислотою, в якому встановлено монодентатну координацію ліганду атомом азоту імідазольного кільця. Дещо нижчу цитотоксичну активність та вищу токсичність виявлено в системах Pd(II)— $\alpha$ -амінобісфосфоновіа кислота зі співвідношенням Pd(II) : ліганд 1:1 та 1:2, в яких утворюються еквімолярні та біслігандні комплекси, з координацією однієї чи двох молекул ліганду до паладію атомами азоту аміногрупи та кисню фосфоновіою групи.

Результати досліджень свідчать про можливість створення нового протипухлинного препарату на основі бісфосфонатів Pd(II). Очікується, що найкращі терапевтичні властивості будуть проявляти комплекси Pd(II) з бісфосфоновими кислотами МДФ, ОЕДФ, АГПрДФ та Zol, які за своїми протипухлинними властивостями близькі до цисплатину.

**РЕЗЮМЕ.** Методами рН-потенциометрії, електронної спектроскопії та спектроскопії ЯМР <sup>31</sup>P досліджено комплексобразование  $K_2[PdCl_4]$  з метилендифосфоновіою (МДФ), 1-гідроксиетиліден-1,1-дифосфоновіою (ОЕДФ), 3-аміно-1-гідроксипропіліден-1,1-дифосфоновіою (АГПрДФ), 1-аміноетиліден-1,1-дифосфоновіою (АЕДФ), 1-аміноциклопропілметиліден-1,1-дифосфоновіою (АЦПрМДФ), 1-амінобутиліден-1,1-дифосфоновіою (АБДФ), 1-амінопентиліден-1,1-дифосфоновіою (АПДФ), 1-аміно-2-метилпропіліден-1,1-дифосфоновіою (АМПрДФ) і [1-гідрокси-2(1H-імідазол-1-іл)етиліден]-1,1-дифосфоновіою (Zol) кислотами в водних розв'язках при фізіологічеської концентрації аніонів хлора (0.15

моль/л KCl). Установлено склад, будова, стійкість і області рН утворення комплексів палладію (II) з бисфосфоновими кислотами. Визначено різний спосіб координації бисфосфонових кислот до палладію (II). Виявлено залежність біологічної активності бисфосфонатів палладію від їх будови, складу і способу координації лігандів до центрального іону металу.

**SUMMARY.** By means of pH-potentiometric, spectrophotometric and NMR  $^{31}\text{P}$  spectroscopic methods the complex formation of  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$  with methylenediphosphonic (MDP), 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic (HEDP), 3-amino-1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic (ANPrDP), 1-aminoethylidene-1,1-diphosphonic (AEDP), 1-aminocyclopropanemethylene-1,1-diphosphonic (ACPrMDP), 1-aminobutylidene-1,1-diphosphonic (ABDP), 1-aminopentylidene-1,1-diphosphonic (APDP), 1-amino-2-methylpropylidene-1,1-diphosphonic (AMPrDP), [1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]bisphosphonic (zoledronic, Zol) acids in aqueous solutions at physiological chloride ion concentration (0.15 mol/l KCl) has been studied. The structure, composition, stability and pH range of existence of palladium (II) complexes with bisphosphonic acids have been determined. A different mode of coordination of bisphosphonic acids to palladium (II) has been established. A dependence of the biological activity of palladium bisphosphonates on their structure, composition and mode of ligand coordination to the central metal ion has been discovered.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А. Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. -М.: Химия, 2001.
2. Zhang S., Gangal G., Uludag H. // Chem. Soc. Rev. -2007. -№ 36. -Р. 507—531.
3. Widler L., Jaeggi K. A., Glatt M. et al. // J. Med. Chem. -2002. -45. -Р. 3721—3738.

4. Жабина А.С. // Практическая онкология. -2011. -12, № 3. -С. 124—131.
5. Иванов В.Г., Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М. и др. // Онкология. -2007. -152, № 18. -С. 23—28.
6. Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. // Практическая онкология. -2000. -№ 2. -С. 41—45.
7. Abu-Surrah A. S., Al-Sa'doni H.Y., Abdalla M.Y. // Cancer Therapy. -2008. -№ 6. -Р. 1—9.
8. Juribasic M., Molcanov K., Kojic-Prodic B. et al. // J. Inorg. Biochem. -2011. -№105(6). -Р. 867—879.
9. Pat. USA, № 7342122. -Publ. 11.03.2008.
10. Tusek-Bozic L., Frausin F., Scarcia V., Furlani A. // J. Inorg. Biochem. -2003. -№ 95. -Р. 259—269.
11. Tusek-Bozic L., Curic M., Traldi P. // Inorg. Chim. Acta. -1997. -№ 254. -Р. 49—55.
12. Zekany L., Nagypal I. // Computational methods for the determination of formation constants / Ed. by P.J.Leggett. -New York: Plenum, 1985. -Р. 291.
13. Elding L.I. // Inorg. Chim. Acta. -1972. -6, № 4. -Р. 647.
14. Дудко А.В., Бонь В.В., Козачкова и др. // Укр. хим. журн. -2008. -72, № 9—10. - С.104—108.
15. Пат. на корисну модель №47927, Україна, МПК C07F 9/00, u200910180. -Опубл. 25.02.2010; Бюл. № 4.
16. Dudco A., Bon V., Kozachkova A., Pekhnyo V. // Acta Cryst. -2009. -E65. -Р. o1961.
17. Bon V.V., Dudko A.V., Kozachkova A.N., Pekhnyo V.I. // Ibid. -2008. -E64. -Р. o2436.
18. Bon V.V., Dudko A.V., Kozachkova A.N., Pekhnyo V.I. // Ibid. -2008. -E64. -Р. o2340.
19. Козачкова А.Н., Царик Н.В., Пехньо В.И. и др. // Укр. хим. журн. -2012. -78, № 3. -С. 15—20.
20. Царик Н.В., Козачкова А.Н., Костромина Н.А., Пехньо В.И. // Там же. -2006. -72, № 1. -С. 19—22.
21. Царик Н.В., Козачкова А.Н., Трачевский В.В. и др. // Координац. химия. -2008. -34, №7. -С. 500—505.
22. Козачкова А.Н., Дудко А.В., Царик Н.В. и др. // Журн. неорган. химии. -2011. -56, № 9. -С. 1571.
23. Козачкова А.Н., Дудко А.В., Царик Н.В. и др. // Координац. химия -2011. -37, № 12. -С. 943—949.
24. Козачкова А.Н., Царик Н.В., Куценко И.П. и др. // Укр. хим. журн. -2013. -79, № 11. -С. 27—32.

Інститут загальної та неорганічної хімії  
ім. В.І.Вернадського НАН України, Київ  
Інститут металофізики ім. Г.В.Курдюмова  
НАН України, Київ  
ДУ "Інститут фармакології та токсикології"  
НАМН України, Київ  
Інститут фізики ім. Б.І.Степанова  
НАН Білорусі, Мінськ

Надійшла 07.05.2014