

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****1,5-БИС[2-(ДИОКСИФОСФОРИЛ)-4-ЭТИЛФЕНОКСИ]-3-ОКСАПЕНТАН И ЕГО АНАЛОГИ
КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛИГАНДЫ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ КАТИОНА МЕДИ(II)****В.Е. Баулин^{1*}, Г.С. Цебрикова², Д.В. Баулин², Я.Ф. Аль Ансари³**¹Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: mager1988@gmail.com²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, 119071, Москва, Ленинский проспект 31 корп. 4.³Марийский государственный университет, 424000, Республика Мари Эл, Йошкар-Ола, пл. Ленина 1

Спектрофотометрическим, кондуктометрическим и потенциометрическим методами в воде в присутствии 5% диметилформамида изучена диссоциация и комплексообразование с катионом Cu(II) фосфорилподандов кислотного типа: четырёхосновного – 1,5-бис[2-(диоксифосфорил)-4-этилфенокси]-3-оксапентана (**L**¹), двухосновного – 1,5-бис[2-(оксизтоксифосфорил)-4-этилфенокси]-пентана (**L**²), а также их карбонильного аналога – полиэфирной дикарбоновой кислоты 1,5-бис[2-(оксикарбонилфенокси)]-3-оксапентана (**L**³). Данные спектрофотометрических и кондуктометрических титрований свидетельствуют об образовании комплексов состава 1 : 1 (M : L). Методом потенциометрического титрования определены значения констант диссоциации и получены диаграммы распределения форм ионизации изученных соединений в зависимости от pH среды, которые представляют несомненный интерес при создании бинарных экстрагентов и медицинских препаратов на основе этих соединений. Определены значения констант устойчивости комплексов с катионом Cu²⁺ состава 1 : 1 (M : L). Анализ кривых титрования позволяет сделать вывод о том, что в реакцию с Cu²⁺ вступают депротонированные формы исследуемых лигандов. Замена карбоксильных групп в молекулах ациклических полиэфиров на фосфоновые приводит к заметному увеличению устойчивости образующихся комплексов меди(II) с близкими по строению лигандами **L**³ и **L**¹.

Ключевые слова: дифосфоновые кислоты; константы диссоциации; комплексы катиона меди(II); константы устойчивости; потенциометрия; спектрофотометрия

DOI: 10.18097/BMCRM00043**ВВЕДЕНИЕ**

Водорастворимые комплексы меди с органическими лигандами представляют интерес для решения многих медико-биологических задач. В частности, соединения стабильных и радиоактивных изотопов меди с органическими лигандами являются весьма перспективными веществами для поиска новых химиотерапевтических [1] и радиофармацевтических препаратов [2-4]. Супрамолекулярные комплексы меди с органическими лигандами являются катализаторами гидролиза фосфатэфиров в физиологических средах [5] и используются в качестве модельных соединений при изучении строения центров координации металлов в протеинах [6, 7]. Результаты исследования связывания катионов меди с рядом МРТ-контрастных агентов [8] и люминесцентных маркеров [9] позволяют выявить нарушения гомеостаза этого жизненно важного элемента, которые сопутствуют болезням Альцгеймера, Паркинсона и Вильсона. Комплексообразование некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов с медью позволяет уменьшить побочные действия этих лекарств [10]. Некоторые комплексные соединения меди с органическими лигандами проявляют антимикробную [11] и фунгицидную активность [12-14].

Органические кислоты фосфора являются весьма перспективными лигандами для связывания d- и f-элементов и поэтому представляют интерес для селективного выделения этих металлов [15-19],

который стимулирует работы по синтезу и исследованию физико-химических свойств как вновь синтезированных, так и известных соединений этого класса [20-27].

В настоящей работе изучены процессы диссоциации и комплексообразования с катионом Cu(II) ряда фосфорилсодержащих подандов: четырёхосновной кислоты – 1,5-бис[2-(диоксифосфорил)-4-этилфенокси]-3-оксапентана (**L**¹), двухосновной кислоты – 1,5-бис[2-(оксизтоксифосфорил)-4-этилфенокси]-пентана (**L**²), полиэфирная цепь которого не содержит координирующего атома кислорода (рис. 1). Для сравнения аналогичные данные получены и для полиэфирной дикарбоновой кислоты (**L**³).

Соединения **L**¹, **L**² являются дифосфовыми кислотами, а соединение **L**³ дикарбоновой кислотой, и все три относятся к классу синтетически доступных ациклических аналогов краун-эфиров – подандов кислотного типа, полиэфирная цепь которых содержит два этиленгликолевых звена. Выбор диэтиленгликолевой цепи в качестве полиэфирного фрагмента обусловлен результатами изучения комплексообразующих свойств в водноспиртовой среде потенциометрическим методом ряда дифосфовых кислот – аналогов **L**¹ с различным числом полиэфирных звеньев по отношению к двухзарядным катионам металлов с близкими радиусами: Ca(II), Mg(II), Cd(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II), которые показали, что именно два этиленгликолевых



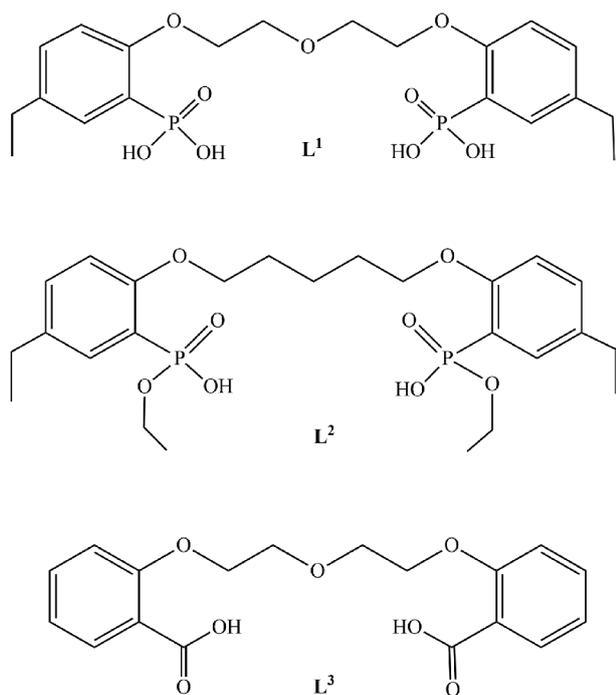


Рисунок 1. Структурные формулы изученных лигандов.

звена в производных L^1 обеспечивают наибольшую селективность связывания $Cu(II)$ в ряду катионов d-металлов – разница в значениях констант устойчивости комплексов с $Cu(II)$ по сравнению с другими металлами составляет 34 порядка [27]. Недавно установлено, что моноалкиловые полуэфир диэтиленгликолевые производные L^1 являются весьма эффективными экстрагентами, количественно извлекающими $Th(IV)$ и $U(VI)$ в присутствии лантанидов из разбавленных растворов азотной кислоты [28-29]. На основе L^1 разработаны экстракционно-хроматографические материалы импрегнированного типа для селективного извлечения промышленно значимых радионуклидов $99-Mo$ [31] и $147-Pm$ из азотнокислых растворов [32]. Более того, фосфорилподанд L^1 является весьма перспективным соединением для разработки бинарных экстрагентов для эффективного извлечения Th из азотнокислых растворов [33].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез L^1 , L^2 и L^3 осуществляли по методике, описанной в [31]. В работе использовали 0.01 М растворы фосфорилподандов в диметилформамиде (ДМФА), приготовленные по точной навеске. Раствор $CuSO_4$ (в концентрации 0.01 М) готовили растворением 5-водного сульфата меди(II) марки “ч.д.а.”; точную концентрацию ионов металла в нём устанавливали комплексонометрическим титрованием при pH 8.0, создаваемым раствором аммиака, с использованием индикатора мурексида. Раствор $NaOH$ с концентрацией 0.1 М готовили из фиксаля. Все исследования проводились в водной среде с 5% содержанием (по объёму) ДМФА при температуре 22°C.

Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре СФ-46 с использованием кюветы с толщиной поглощающего слоя, равной 1 см.

Электропроводность растворов измеряли на кондуктометре АНИОН 4100 (“Инфраспек-Аналит”, Россия).

Потенциометрические измерения проводили на ионнометре марки рН-150МА, электрод которого калибровали по буферным растворам. Постоянство ионной силы ($\mu=0.1$) поддерживали раствором KCl . Константы диссоциации определяли по данным трёх независимых титрований для каждой кислоты, константы устойчивости комплексов – по данным двух титрований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения состава комплексов (мольного соотношения металл – лиганд; $M - L$) использовали спектрофотометрический метод. При смешении растворов фосфорилподандов и сульфата меди(II) наблюдается гиперхромный эффект на длинах волн как лиганда (оба лиганда имеют полосу на 300 нм), так и металла (750 нм). Полоса 300 нм обладает гораздо большим коэффициентом экстинкции, поэтому измерения проводили на ней. В основе спектрофотометрического эксперимента лежала серия насыщения, представляющая собой серию растворов с одинаковой концентрацией ионов меди(II) и разной концентрацией поданда. Математическую обработку полученных зависимостей оптической плотности от концентрации лиганда проводили методом Бенеша-Гильдебранда [34], основанном на анализе зависимости $C_M \cdot l / A$ от $1/C_L^n$, которая для искомого n носит прямолинейный характер (C_M и C_L – исходные концентрации металла и лиганда, A – оптическая плотность, l – толщина поглощающего слоя, n – количество молекул лиганда в комплексе). Линейная зависимость (формула 1) и отсутствие линейной зависимости (формула 2) указывает на образование комплексов состава 1:1 (метод представлен на рисунке 2 на примере системы $Cu(II) - L^3$).

$$\frac{C_{Cu} \cdot l}{A} = f\left(\frac{1}{C_L}\right) \quad (1).$$

$$\frac{C_{Cu} \cdot l}{A} = f\left(\frac{1}{C_L^2}\right) \quad (2).$$

Преобразовав зависимости оптической плотности от концентрации подандов в логарифмические ($-lgA = f(-lgC_L)$), получили прямые с угловым коэффициентом $tg\alpha$, равным n [35]. Во всех трёх системах он оказался равным ~ 1 : 0.8429 (L^1), 0.8327 (L^2), 0.9173 (L^3).

Для комплекса L^1 данный состав подтверждён и методом кондуктометрического титрования раствора меди(II) раствором нейтрализованного поданда (рис. 3). Кривая титрования имеет излом при соотношении металл – лиганд = 1 : 1.

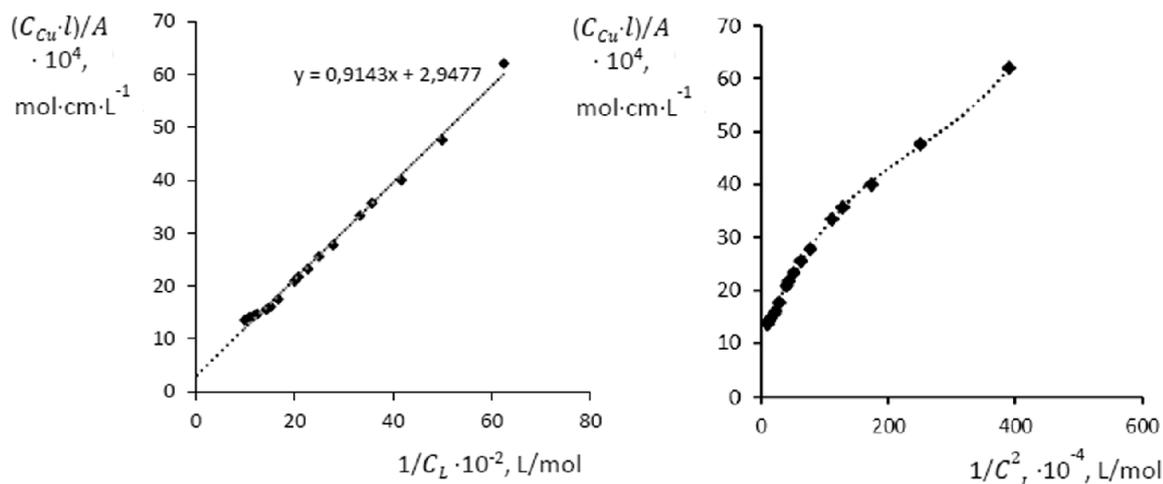


Рисунок 2. Обработка данных спектрофотометрического титрования методом Бенеси-Гильдебранда.

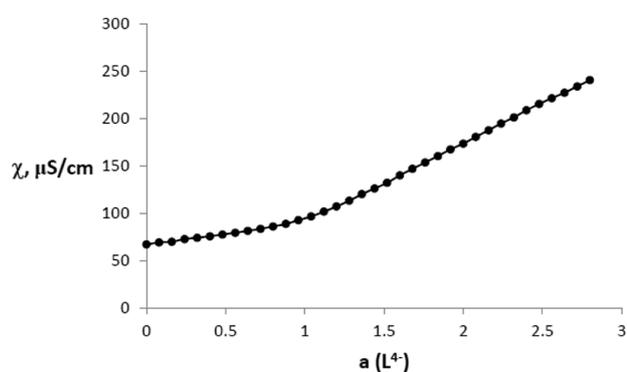


Рисунок 3. Кривая кондуктометрического титрования раствора меди(II), а - количество добавленных эквивалентов нейтрализованного лиганда L^{4+} .

Для нейтрализации использовали раствор NaOH, взятый в мольном соотношении $L^1 - NaOH = 1 : 4$. Протекающий в растворе процесс можно представить уравнением:



из которого следует, что электропроводность при комплексообразовании не должна возрастать, а наблюдаемое небольшое увеличение связано с диссоциацией комплексной частицы.

Определение констант диссоциации L^1 , L^2 и L^3 и констант устойчивости комплексов с катионом меди(II) было проведено методом потенциометрического титрования (ПМТ) растворов подандов раствором NaOH в отсутствие и присутствии ионов $Cu(II)$ при мольном соотношении металл – лиганд = 1 : 1. Результаты потенциометрического титрования лигандов и их комплексов представлены на рисунке 4. Расчёты констант устойчивости комплексов проводили с использованием метода Шварценбаха [36].

Кривые потенциометрического титрования двухосновных кислот L^3 и L^2 , имеют один скачок на двух эквивалентах добавленной щелочи, что соответствует одновременной диссоциации

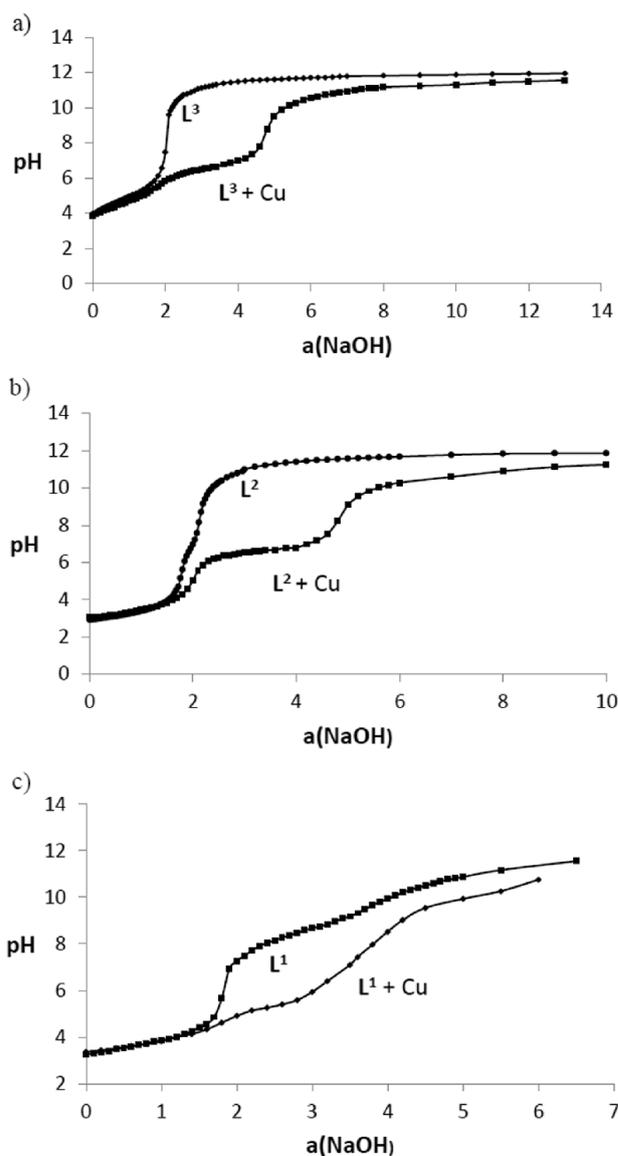


Рисунок 4. Кривые потенциометрического титрования свободных кислот и кислот в присутствии Cu^{2+} , $\mu=0.1$ (KCl), соотношение металл : лиганд = 1:1; а - число молей NaOH на 1 моль кислоты (L^3 (a), L^2 (b) и L^1 (c)).

двух протонов. На кривой титрования четырёхосновной кислоты L^1 наблюдаются два скачка: первый соответствует одновременному отрыву двух протонов, второй – соответствует диссоциации оставшихся двух протонов, что свидетельствует в пользу независимой ионизации концевых фосфоновых и карбоновых фрагментов в исследованных соединениях.

Рассчитанные значения констант диссоциации представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, кислотные свойства дикарбоновой кислоты L^3 ожидаемо несколько ниже, чем у дифосфоновой кислоты L^2 . На основе полученных значений констант диссоциации были построены диаграммы распределения форм ионизации L^1 , L^2 и L^3 в зависимости от pH среды (рис. 5), которые представляют несомненный интерес при создании бинарных экстрагентов [37] и медицинских препаратов на основе этих соединений [1-4].

Расхождение кривых титрования в присутствии и отсутствии ионов меди(II) служит доказательством протекания процессов комплексообразования во всех трёх системах и даёт возможность определить значения констант устойчивости (табл. 2). Анализ кривых потенциометрического титрования позволяет сделать вывод, что связывание катиона меди(II) соединением L^3 начинается лишь после добавления двух эквивалентов щёлочи при pH около 6, в то время как образование комплексов с катионом Cu^{2+} с фосфорилсодержащими подандами L^2 и L^1 начинаются в более кислой области при $pH > 4$. При этом в реакцию с Cu^{2+} вступают преобладающие в данной области pH депротонированные формы исследуемых лигандов (рис. 4). Замена карбоксильных групп в молекулах ациклических полиэфиринов на фосфоновые приводит к заметному увеличению устойчивости образующихся комплексов меди(II) с близкими по строению лигандами L^3 и L^1 ($\log\beta=3.91$ и $\log\beta=8.51$). Полученные значения констант устойчивости комплексов меди(II) близки к описанным в литературе значениям для подобных лигандов, полученным в воде в присутствии 3.5 об.% этанола [27].

Наличие скачка на кривой ПМТ кислоты L^1 при 5 эквивалентах NaOH свидетельствует о том, что данное соединение не насыщает полностью координационную сферу меди(II), в которой, вероятно, имеются ещё 2-3 молекулы растворителя – H_2O . Это согласуется с результатами рентгеноструктурного анализа мономерного комплекса с катионом меди(II) ближайшего аналога L^1 – 1,5-бис[2-(диоксифосфорил)-фенокси]-3-оксапентана, согласно которому катионы меди(II) находятся в искажённом плоскочастном окружении двух атомов кислорода молекул воды и двух атомов кислорода хелатного дианиона фосфорилподанда [38]. Близкие значения логарифмов констант устойчивости комплексов $[CuL^2]$ ($\log\beta=3.16$) и $[CuH_2L^1]$ ($\log\beta=3.18$) также подтверждают ранее выявленный факт [38] неучастия центрального атома кислорода полиэфирной цепи в координации с катионом меди(II).

Таблица 1. Константы диссоциации изучаемых кислот ($\mu=0.1$, KCl).

Кислота	pK_1	pK_2	pK_3	pK_4
L^3	4.16	5.66	-	-
L^2	2.71	4.16	-	-
L^1	3.09	4.43	8.19	9.24

Таблица 2. Константы устойчивости комплексов меди(II) с изучаемыми лигандами ($\mu=0.1$, KCl).

Лиганд	Комплексная частица	$\log\beta$
L^3	$[CuL^3]$	3.91
L^2	$[CuL^2]$	3.16
L^1	$[CuH_2L^1]$	3.18
	$[CuHL^1]^-$ ($2 < a < 3$)	6.82
	$[CuHL^1]^-$ ($3 < a < 4$)	5.02
	$[CuL^1]^{2-}$	8.51

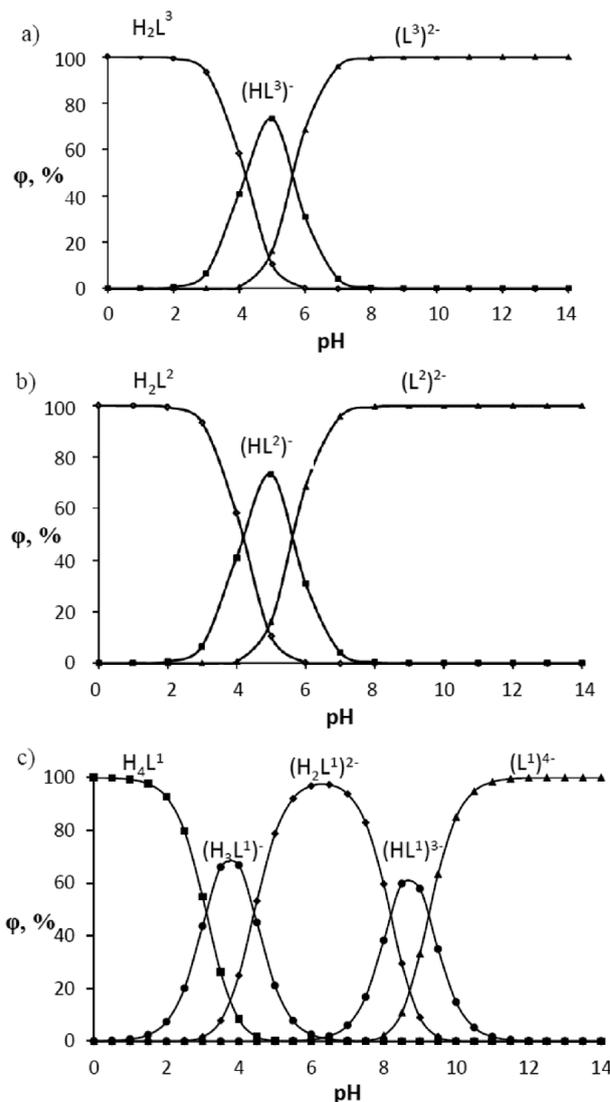


Рисунок 5. Диаграммы распределения форм ионизации кислот L^3 (a), L^2 (b) и L^1 (c) в зависимости от pH.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектрофотометрическим, кондуктометрическим и потенциометрическим методами изучена диссоциация и комплексообразование с катионом Cu(II) фосфорилподандов кислотного типа: четырёхосновного – 1,5-бис[2-(диоксифосфорил)-4-этилфенокси]-3-оксапентана (**L**¹), двухосновного – 1,5-бис[2-(оксиэтоксифосфорил)-4-этилфенокси]-пентана (**L**²), а также их карбонильного аналога – полиэфирной дикарбоновой кислоты 1,5-бис[2-(оксикарбонилфенокси)]-3-оксапентана (**L**³) в воде в присутствии 5% диметилформамида. Определены значения констант диссоциации и получены диаграммы распределения форм ионизации изученных соединений в зависимости от pH среды. Определены значения констант устойчивости комплексов с катионом Cu²⁺ состава 1 : 1 (M : L). На основании полученных результатов можно сделать вывод о перспективности использования изученных соединений в качестве компонентов радиофармацевтических препаратов на основе радионуклидов меди(II).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Государственного задания 2018 года (темы №0090-2017-0024 и 0081-2014-0015) и при частичной поддержке Программы Президиума РАН № 34 и гранта РФФИ № 18-33-00685.

ЛИТЕРАТУРА

- Wehbe, M., Leung, A.W.Y., Abrams, M.J., Orvig, C., & Bally, M.B. (2017) A perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics? *Dalton Transactions*, 46(33), 10758-10773. DOI: 10.1039/c7dt01955f
- Wadas, T.J., Wong, E.H., Weisman, G.R., & Anderson, C.J. (2010) Coordinating radiometals of copper, gallium, indium, yttrium, and zirconium for PET and SPECT imaging of disease. *Chemical Reviews*, 110(5), 2858-2902. DOI: 10.1021/cr900325h
- Cutler, C.S., Hennkens, H.M., Sisay, N., Huclier-Markai, S., & Jurisson, S.S. (2013) Radiometals for combined imaging and therapy. *Chemical Reviews*, 113(2), 858-883. DOI: 10.1021/cr3003104
- Liu, S. (2008) Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(12), 1347-1370. DOI: 10.1016/j.addr.2008.04.006
- Zulkefeli, M., Suzuki, A., Shiro, M., Hisamatsu, Y., Kimura, E., & Aoki, S. (2011) Selective hydrolysis of phosphate monoester by a supramolecular phosphatase formed by the self-assembly of a bis(Zn²⁺-cyclen) complex, cyanuric acid, and copper in an aqueous solution (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane). *Inorganic Chemistry*, 50(20), 10113-10123. DOI: 10.1021/ic201072q
- Kimura, E. (2012) Evolution of macrocyclic polyamines from molecular science to supramolecular science. *Bulletin of Japan Society of Coordination Chemistry*, 59, 26-47. DOI: 10.4019/bjcc.59.26
- Meierhofer, T., Rosnizeck, I.C., Graf, T., Reiss, K., König, B., Kalbitzer, H.R., & Spoerner, M. (2011) *Journal*

- of the American Chemical Society, 133(7), 2048-2051. DOI: 10.1021/ja108779j
- Pierre, V.C., Harris, S.M., & Pailloux, S.L. (2018) Comparing strategies in the design of responsive contrast agents for magnetic resonance imaging: a case study with copper and zinc. *Accounts in Chemical Research*, 51(2), 342-351. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00301
- Harris, S.M., Srivastava, K., League, A.B., Ziebarth, K.E., & Pierre, V.C. (2018) Achieving selectivity for copper over zinc with luminescent terbium probes bearing phenanthridine antennas. *Dalton Transactions*, 47(7), 2202-2213. DOI: 10.1039/C7DT04203E
- Puranik, R., Bao, S., Bonin, A.M., Kaur, R., Weder, J.E., Casbolt, L., Hambley, T.W., Lay, P.A., Barter, P.J., & Rye, K.-A. (2016) A novel class of copper(II)- and zinc(II)-bound non-steroidal anti-inflammatory drugs that inhibits acute inflammation *in vivo*. *Cell & Bioscience*, 6:9(1), 1-7. DOI: 10.1186/s13578-016-0076-8
- Hubin, T.J., Amoyaw, P.N.-A., Roewe, K.D., Simpson, N.C., Maples, R.D., Carder Freeman, T.N., Cain, A.N., Le, J.G., Archibald, S.J., Khan, S.I., Tekwani, B.L., Khan, M.O.F. (2014) Synthesis and antimalarial activity of metal complexes of cross-bridged tetraazamacrocyclic ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(13), 3239-3244. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.05.003
- Ibragimov, A.B., Ashurov, Z.M., & Tashpulatov, Z.Z. (2017) Synthesis, structure, and fungicidal activity of mono- and binuclear mixed-ligand copper complex with *p*-nitrobenzoic acid and monoethanolamine. *Russian Journal of Coordination Chemistry (Engl. Transl.)*, 43(6), 380-388. DOI: 10.1134/S1070328417060021
- Popova, E.V., Domnina, N.S., Vlasov, P.S., & Tyuterev, S.L. (2015) Fungistatic activity of chitosan complexes with 3-d metals. *Uspekhi meditsinskoy mikologii (Russ.)*, 14(14), 360-363.
- Chikisheva, G.E., Medvedev, Yu.A., Sapozhnikov, Yu.E., & Kolbin, A.M. (2013) Comparative antifungal activity of some derivatives of a methyl ether 2-benzimidazolylcarbamine acid concerning phytopathogenic and antropozoopathogenic mushrooms. *Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal (Russ.)*, 20(3), 108-111.
- Corbridge, D.E.C. (2013) *Phosphorus: Chemistry, Biochemistry and Technology*. New York: CRC Press.
- Hill, C. (2010) in *Ion Exchange and Solvent Extraction: A Series of Advances*, Vol. 19, (Moyer, B.A., Ed.) Boca Raton: CRC Press. p. 119.
- Nash, K.L., Barrans, R.E., Chiarizia, R., Dietz, M.L., Jensen, M.P., Rickert, P.G., Moyer, B.A., Bonnesen, P.V., Bryan, J.C., & Sachleben, R.A. (2000) Fundamental investigations of separations science for radioactive materials. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 18(4), 605-631. DOI: 10.1080/07366290008934700
- Otu, E.O., & Chiarizia, R. (2001) Temperature effects in the extraction of metal ions by dialkyl-substituted diphosphonic acids. I. The Am(III) case. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 19(5), 885-904. DOI: 10.1081/SEI-100107028
- Otu, E.O., & Chiarizia, R. (2001) Thermodynamics of the extraction of metal ions by dialkyl-substituted diphosphonic acids. II. The U(VI) and Sr(II) Case. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 19(6), 1017-1036. DOI: 10.1081/SEI-100107617
- Nishihama, S., Witty, R.P., Martin, L.R., & Nash, K.L. (2013) Thermodynamic features of benzene-1,2-diphosphonic acid complexes with several metal ions. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 31(4), 370-383. DOI: 10.1080/07366299.2013.800404

21. Zalupski, P.R., McAlister, D.R., Stepinski, D.C., & Herlinger, A.W. (2003) Metal extraction by silyl-substituted diphosphonic acids. III. Ester group substituent effects on phosphoryl oxygen basicity. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 21(3), 331-345. DOI: 10.1081/SEI-120020214
22. Ali, M.B., Ahmed, A.Ya.B.H., Attou, M., Elias, A., & Didi, M.A. (2012) *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 30(5), 469-479. DOI: 10.1080/07366299.2012.670598
23. Fu, Q., Yang, L., & Wang, Q. (2007) On-line preconcentration with a novel alkyl phosphinic acid extraction resin coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry for determination of trace rare earth elements in seawater. *Talanta*, 72(4), 1248-1254. DOI: 10.1016/j.talanta.2007.01.015
24. Lumetta, G.J., Sinkov, S.I., Krause, J.A., & Sweet, L.E. (2016) Neodymium(III) Complexes of dialkylphosphoric and dialkylphosphonic acids relevant to liquid-liquid extraction systems. *Inorganic Chemistry*, 55(4), 1633-1641. DOI 10.1021/acs.inorgchem.5b02524
25. Batchu, N.K., Hoogerstraete, T.V., Banerjee, D., & Binnemans, K. (2017) Separation of rare-earth ions from ethylene glycol (+LiCl) solutions by non-aqueous solvent extraction with Cyanex 923. *RSC Advances*, 7(72), 45351-45362. DOI 10.1039/C7RA09144C
26. Shatrava, I.O., Ovchinnikov, V.A., Gubina, K.E., Sliva, T.Yu., Severinovskaya, O.V., Grebenyuk, A.G., Shishkina, S.V., & Amirkhanov, V.M. (2018) Coordination mode of the N-[bis(diethylamino)phosphoryl]benzenesulfonamide ligand in Lu(III) and Ag(I) complexes. Mass spectra, thermal properties and DFT calculations. *Polyhedron*, 139, 98-106. DOI: 10.1016/j.poly.2017.09.038
27. Ignat'eva, T.I., Baulin, V.E., Tsvetkov, E.N., & Raevskij, O.A. (1990) Phosphorus-containing podands. Acidity and complex-forming properties of podands with dioxophosphinylphenyl terminal groups. *Zhurnal Obshchei Khimii* (Russ.), 1990, 60(7), 1503-1506.
28. Safiulina, A.M., Matveeva, A.G., Ivanets, D.V., Kudryavtsev, E.M., Grigorrev, M.S., Baulin, V.E., & Tsivadze, A.Yu. (2015) Phosphoryl-containing acidic podands as extractants for recovery of f-elements. I. Synthesis and comparison of podands different in polyether chain length and structure. *Russian Chemical Bulletin* (Engl. Transl.), 64(1), 161-168. DOI: 10.1007/s11172-015-0837-2.
29. Safiulina, A.M., Matveeva, A.G., Ivanets, D.V., Kudryavtsev, E.M., Baulin, V.E., & Tsivadze, A.Yu. (2015) Phosphoryl-containing acidic podands as extractants for recovery of f-elements. 2. Synthesis and comparison of podands different in terminal group structure. *Russian Chemical Bulletin* (Engl. Transl.), 64(1), 169-171. DOI: 10.1007/s11172-015-0838-1
30. Turanov, A.N., Karandashev, V.K., Baulin, V.E., & Tsivadze, A.Yu. (2014) Extraction of REEs(III), U(VI), and Th(IV) with acidic phosphoryl-containing podands from nitric acid solutions. *Radiochemistry* (Engl. Transl.), 56(1), 22-26. DOI: 10.1134/S1066362214010056
31. Baulin, V.E., Kovalenko, O.V., Turanov, A.N., Karandashev, V.K., Usolkin, A.N., Yakovlev, N.G., Voroshilov, Yu.A., & Tsivadze, A.Yu. (2015) Acidic phosphoryl podands as components of impregnation-type sorbents for ⁹⁹Mo recovery from nitric acid solutions. *Radiochemistry* (Engl. Transl.), 57(1), 61-68. DOI: 10.1134/S1066362215010099
32. Baulin, V.E., Kalashnikova, I.P., Kovalenko, O.V., Baulin, D.V., Usolkin, A.N., & Tsivadze, A.Yu. (2016) Acidic phosphoryl podands as components of extraction chromatography material for selective extraction of promethium-147. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, 52(6), 996-1004. DOI: 10.1134/S2070205116060083
33. Safiulina, A.M., Ivanets, D.V., & Kudryavtsev, E.M. (2018) *Zhurnal Neorganicheskoi Khimii*, Paper Code: 020/18.
34. Polle, E.G. (1974) Ultraviolet spectroscopic determination of the stabilities of weak organic complexes. *Russian Chemical Reviews* (Engl. Transl.), 43(8), 631-643. DOI: 10.1070/RC1974v043n08ABEH001840.
35. Bulatov, M.I., & Kalinkin, I.P. (1986) Practical guide on photometric methods of analysis. 5th edition, revised. Leningrad: Khimiya (Russ.).
36. Dyatlova, N.M., Temkina, V.Ya., & Kolpakova, I.D. (1970) *Complexones*. Moscow: Khimiya (Russ.).
37. Belova, V.V., Egorova, N.S., Voshkin, A.A., & Khol'kin, A.I. (2015) Extraction of rare earth metals, uranium, and thorium from nitrate solutions by binary extractants. *Theoretical Foundations of Chemical Engineering* (Engl. Transl.), 49(4), 545-549. DOI: 10.1134/S0040579515040041
38. Baulin, V.E., Kiskin, M.A., Ivanova, I.S., Pyatova, E.N., Baulin, D.V., & Tsivadze, A.Yu. (2012) Synthesis, vibrational spectra, and crystal and molecular structure of copper 1,5-bis[2-(dihydroxyphosphinyl)phenoxy]-3-oxapentane dihydrate [Cu(H₂L²)(H₂O)₂]. *Russian Journal of Inorganic Chemistry* (Engl. Transl.), 57(5), 671-675. DOI: 10.1134/S0036023612050038

Поступила: 06. 06. 2018.
Принята к публикации: 31. 08. 2018.

1,5-BIS[2-(DIOXYPHOSPHORYL)-4-ETHYLPHENOXY]-3-OXAPENTANE AND ITS ANALOGS AS PROMISING ORGANIC LIGANDS FOR COPPER(II) BINDING

V.E. Baulin^{1}, G.S. Tsebrikova², D.V. Baulin², Y.F. Al Ansary³*

¹Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: mager1988@gmail.com.

²Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, RAS, 31/4 Leninskii av., Moscow, 119071 Russia

³Mari State University, 1 Lenin Square, Republic of Mary El, Yoshkar-Ola, 424000 Russia

The dissociation and complexation ability toward Cu(II) of acidic type phosphoryl-containing podands – tetrabasic 1,5-bis[2-(dioxypophosphoryl)-4-ethylphenoxy]-3-oxapentane (**L**¹), dibasic – 1,5-bis[2-(ethoxyhydroxyphosphoryl)-4-ethylphenoxy]-pentane (**L**²) and also of their carboxylic analogue dibasic 1,5-bis[2-(oxycarbonylphenoxy)-3-oxapentane (**L**³) were investigated by spectrophotometric, conductometric and potentiometric methods in water in the presence 5% of dimethyl formamide. Spectrophotometric and conductometric titration data provided evidence for formation of 1 : 1 (M : L) complexes. The dissociation constants were determined and species distribution diagrams for studied acids were obtained by potentiometric method. These data are of interest for the design of binary extragents and medicinal drugs based on the studied ligands. The stability constants of Cu(II) 1 : 1 (M : L) complexes were estimated. Analysis of the titration curves suggests that deprotonation forms of the studied ligands react with Cu²⁺. Substitution of carboxylic groups in acyclic polyesters by phosphonic results in increased stability of the copper(II) complexes.

Key words: diphosphonic acids; dissociation constants; copper(II) complexes; stability constants; potentiometry; spectrophotometry

ACKNOWLEDGMENTS

The work was performed on the government assignments no. 0090-2017-0024 and 0081-2014-0015. A part of the work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 18-33-00685) and the Presidium of Russian Academy of Sciences - Russia (program no. 34).