

КООРДИНАЦИОННЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ

УДК 547.4;546.311;548.737

КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА 2-ОКСИ-5-
ЭТИЛФЕНИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (H₃L). КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ
СТРУКТУРА И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂]

© 2021 г. И. С. Иванова^a, Г. С. Цебрикова^{b, *}, Ю. И. Рогачева^c, А. Б. Илюхин^a,
В. П. Соловьев^b, Е. Н. Пятова^a, В. Е. Баулин^c

^aИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

^bИнститут физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,
Ленинский пр-т, 31, корп. 4, Москва, 119991 Россия

^cИнститут физиологически активных веществ РАН, Северный пр-д, 1, Черноголовка Московской обл., 142432 Россия

*e-mail: tsebrikova@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.04.2021 г.

После доработки 31.05.2021 г.

Принята к публикации 01.06.2021 г.

Взаимодействием меди(II) с 2-окси-5-этилфенилфосфоновой кислотой (H₃L) синтезирован комплекс [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] и методом РСА изучена его структура. Методом потенциометрического титрования определены константы протонирования кислоты H₃L и константы устойчивости ее комплексов с Cu²⁺ в воде. Установлено, что комплекс [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] обладает малой токсичностью и высокой анальгетической активностью.

Ключевые слова: медь(II), РСА, ИК-спектроскопия, константа протонирования кислоты, константа устойчивости комплекса металл-лиганд

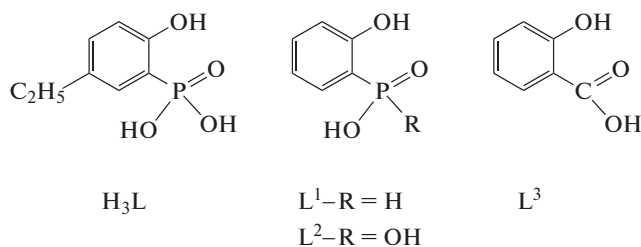
DOI: 10.31857/S0044457X21120060

ВВЕДЕНИЕ

Известно [1–7], что фосфорорганические соединения играют большую роль в органическом синтезе, катализе и биохимии, а фосфорсодержащие фенолы являются необходимыми компонентами в синтезе более сложных структур [8, 9]. Методы синтеза различных фосфорилсодержащих фенолов недавно были проанализированы авторами [10–12]. В работе [11] описан синтез 2-окси-фенилфосфонистой (L¹), 2-оксифенилфосфоновой (L²) и 2-окси-5-этилфенилфосфоновой (H₃L) кислот, которые относятся к классу 2-фосфорилфенолов. Эти соединения являются структурными аналогами салициловой кислоты (L³), в которой С(О)ОН-группа заменена на группу Р(О)(ОН)₂. Кислота L³ является хорошо известным органическим лигандом, производные которого обладают противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим действием [13] и широко используются в современной фармацевтике [14]. Известно, что комплексы органических лигандов с катионами металлов часто проявляют более высокую биологическую активность и менее токсичны, чем исходные лиганды [15–18]. Так, комплексы меди с органическими лигандами обладают широким спектром биологической

активности (противоопухолевой, антимикробной, противовоспалительной и др.) [19–26] и представляют интерес в качестве компонентов радиофармпрепаратов [27–30]. Однако данных о строении и свойствах координационных соединений катионов металлов с 2-фосфорилфенолами (фосфорильными аналогами салициловой кислоты) известно мало. Комплексы 2-фосфорилфенолов с некоторыми лантанидами(III) описаны в работе [31], в [32] представлены кристаллические структуры некоторых комплексов меди(II) с фосфорилфенолами.

В продолжение изучения [11] физико-химических, биологических свойств и строения фосфорильных аналогов салициловой кислоты в настоящей работе синтезирован комплекс 2-окси-5-этилфенилфосфоновой кислоты (H₃L) с катионом меди(II) – [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂]. Состав комплекса подтвержден методами элементного анализа, ИК-спектроскопии и термогравиметрии. Определены константы протонирования кислоты H₃L и константы устойчивости ее комплексов с Cu²⁺ в воде. Методом РСА установлена кристаллическая структура комплекса [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂]. Проведена оценка острой токсичности и анальгетической активности комплекса.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез 2-окси-5-этилфенилфосфоновой кислоты (H_3L) описан в [11]. Комплекс $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ получали взаимодействием водных растворов H_3L и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при эквимолярном соотношении исходных компонентов. Смесь растворов ярко-голубого цвета на непродолжительное время оставляли на воздухе. Выпавший светло-голубой кристаллический осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и сушили на воздухе при комнатной температуре. Варьирование соотношения реагентов и проведение реакции в присутствии 1 экв NaOH не влияет на выход и состав образующегося осадка. Комплекс малорастворим в воде и малополярных органических растворителях, но хорошо растворим в этаноле, ДМФА и ДМСО. Кристаллы для РСА получены в результате медленной кристаллизации водного раствора.

	С	Н
Найдено, %:	38.43, 38.57;	5.32, 5.34.
Для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{CuO}_{10}\text{P}_2$		
вычислено, %:	38.29;	4.82.

Элементный анализ проводили на С,Н,N-анализаторе (Carlo Erba Strumentazione, Italy) и атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой IRIS Advantage (“Thermo Jarrell Ash”, США).

ИК-спектры поглощения записывали в диапазоне $4000\text{--}550\text{ см}^{-1}$ методом НПВО на спектрометре Nexus Nicolete.

Термогравиметрические исследования проводили на дериватографе SDT Q600 в диапазоне температур от 20 до 600°C при скорости нагревания 4 град/мин в токе аргона.

Константы протонирования кислоты H_3L и константы устойчивости ее комплексов с перхлоратом меди(II) определяли методом потенциометрического титрования. Методика титрования с использованием потенциометра OP-300 Radelkis изложена в [33]. Для изучения комплексообразования использовали гексагидрат перхлората меди(II) марки “х. ч.”.

Четыре титрования H_3L , выполненные стандартным 0.1 М раствором NaOH при температуре $298 \pm 0.1\text{ К}$ и ионной силе $I = 0.1\text{ М КCl}$, включали от 41 до 54 точек. Исходная аналитическая концентрация H_3L составляла 0.62, 0.80, 0.99 и 1.57 ммоль/л. Титрование проводили в интервале рН от 3.0 до 11.2. Константы протонирования H_3L определены с помощью программы CHEMQUI с использованием трех алгоритмов [34, 35], позволяющих значительно повысить надежность оценок констант протонирования. Расчеты констант выполнены как для каждого эксперимента, так и для объединенных четырех экспериментов, обеспечивая наименьшие погрешности в оценке констант. В качестве критериев согласия предполагаемого набора равновесных реакций в растворе с экспериментальными данными использовали R -фактор Гамильтона (HRF) и коэффициент детерминации (R_{det}^2) [33]. В зависимости от эксперимента и алгоритма программы фактор HRF варьировали от 0.26 до 1.28%, а коэффициент R_{det}^2 — от 0.999 до 1.0. Всего выполнено 18 оценок констант, по которым вычислены их средние значения, за исключением, согласно правилу Томсона [36], резко отклоняющихся величин.

Титрования растворов H_3L с $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, выполненные в аналогичных условиях, включали от 49 до 50 точек. Исходные аналитические концентрации H_3L и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в трех титрованиях составляли 0.76 и 0.36; 0.69 и 0.34; 0.41 и 0.21 ммоль/л. Титрование проводили в интервале рН от 3.3 до 10.9. Медь(II) образует в воде устойчивые гидроксиды [37], поэтому оценки констант комплексообразования Cu^{2+} с изучаемыми кислотами были выполнены как с учетом реакций гидролиза меди(II), так и без их учета. В расчетах использовали следующие константы устойчивости ($\lg\beta_n$) гидроксокомплексов в воде: -6.29 и -13.10 соответственно для равновесий $\text{Cu}^{2+} + n\text{H}_2\text{O} = \text{Cu}^{2+}(\text{OH}^-)_n + n\text{H}^+$, $n = 1, 2$ [37]. Оба подхода дали близкие оценки констант комплексообразования с пересекающимися интервалами их стандартных отклонений. Константы комплексообразования H_3L с $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ были оценены с помощью программы CHEMQUI [34, 35] с использованием четырех алгоритмов: EQ, Simplex, Monte-Carlo и Genetic Algorithm [38]. В этих экспериментах фактор HRF варьировался от 0.88 до 1.68%, а R_{det}^2 — от 0.996 до 0.999. По трем титрованиям и четырем алгоритмам выполнено 12 оценок констант, по которым вычислены их средние значения, за исключением (по правилу Томсона) резко отклоняющихся величин [36]. В расчетах констант комплексообразования Cu^{2+} с протонированными формами $\text{H}_n\text{L}^{(3-n)-}$ ($n = 0, 1, 2$) константы диссоциации кислоты H_3L не варьировали,

Таблица 1. Основные структурные данные и результаты уточнения структуры I

Параметр	Значение
Соединение	I
T , К	150(2)
Сингония	Моноклинная
Пр. гр.	$C2/c$
a , Å	35.570(2)
b , Å	4.8324(3)
c , Å	12.7041(7)
β , град	110.891(2)
V , Å ³	2040.1(2)
Z	4
$\rho_{\text{выч}}$, г/см ³	1.634
μ , мм ⁻¹	1.279
Размер кристалла, мм	0.30 × 0.20 × 0.12
интервал θ , град	2.452, 30.074
Интервал индексов	$-50 \leq h \leq 50$ $-6 \leq k \leq 6$ $-17 \leq l \leq 17$
Собранных отражений	10739
Независимых отражений (R_{int})	2978, 0.0940
Полнота до $\theta = 25.242^\circ$, %	99.9%
Max, min пропускание	0.746, 0.5479
Ограничения/ параметры	0/135
GOOF	1.053
R_1, wR_2 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0644, 0.1658
R_1, wR_2 (весь массив)	0.0675, 0.1685
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$, e Å ⁻³	1.787, -0.714

они взяты как ранее оцененные в предыдущих титрованиях H_3L . Оценки констант комплексообразования могут быть несколько смещены вследствие образования осадка – помутнения раствора при $\text{pH} > 6$, что свидетельствует о малой растворимости комплексов. Смещение оценок можно считать незначительным, поскольку при варьировании (оптимизации, что возможно с помощью программы SHEMQUI) аналитической концентрации как лиганда, так и лиганда и ме-

ди(II) по результатам титрований были получены достаточно согласованные величины.

РСА. Экспериментальные данные для соединения $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (I) получены на дифрактометре Bruker SMART APEX3 ($\lambda(\text{MoK}_\alpha)$, графитовый монохроматор) [39], ЦКП ИОНХ РАН. Поглощение учтено полуэмпирическим методом по эквивалентам (программа SADABS [40]). Структура определена комбинацией прямого метода и синтезов Фурье. Кристалл оказался псевдомероздрическим двойником – матрица $0/-1/0/0/0/-1/1/0/1$ преобразует моноклинную ячейку в псевдоромбическую ($a = 4.832$, $b = 12.704$, $c = 33.232$ Å, $\alpha = 90.03^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$), соотношение доменов равно 0.72 : 0.28. Метильный фрагмент лиганда разупорядочен по двум позициям в соотношении 1 : 1. Структура уточнена полноматричным анизотропно-изотропным (разупорядоченный атом С) МНК. Атомы водорода частично локализованы из разностного синтеза Фурье, частично рассчитаны из геометрических соображений. Все расчеты выполнены по программам SHELXS и SHELXL [41].

Экспериментальные данные для структуры I депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2077739; deposit@ccdc.cam.ac.uk или <http://www.ccdc.cam.ac.uk>). Основные структурные данные приведены в табл. 1, геометрия водородных связей – в табл. 2.

Биологические испытания. Исследование острой токсичности H_3L и комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ проводили путем однократного внутрижелудочного или внутрибрюшинного введения водного/водно-крахмального раствора мышам CD1 обоего пола массой 21–24 г. Наблюдение проводили в течение 14 сут. Значения ЛД₅₀ рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона [42].

Анальгетическую активность H_3L и $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ исследовали на белых беспородных мышах обоих полов массой 18–24 г на модели корчей, вызванных внутрижелудочным введением 0.25 мл 0.75%-ного раствора уксусной кислоты на 10.00 г веса животного. Исследуемое вещество вводили однократно в виде водного/водно-крахмального раствора в соотношении 0.10 мл на 100.00 г веса мыши за 1 ч до введения уксусной кислоты. Количество корчей подсчитывали в течение 15 мин. Каждую дозу исследовали

Таблица 2. Геометрические параметры водородных связей в структуре I

D–H...A	D–H, Å	H...A, Å	D...A, Å	$\angle(\text{DHA})$, град
O(3)–H(1)···O(2) ($x, y + 1, z$)	0.90	1.60	2.498(4)	175
O(4)–H(2)···O(3) ($x, -y + 1, z - 1/2$)	0.82	2.02	2.835(5)	178
O(5)–H(3)···O(1) ($x, y - 1, z$)	0.90	1.82	2.719(5)	180
O(5)–H(4)···O(2) ($-x + 1, y, -z + 3/2$)	0.90	1.92	2.722(5)	148

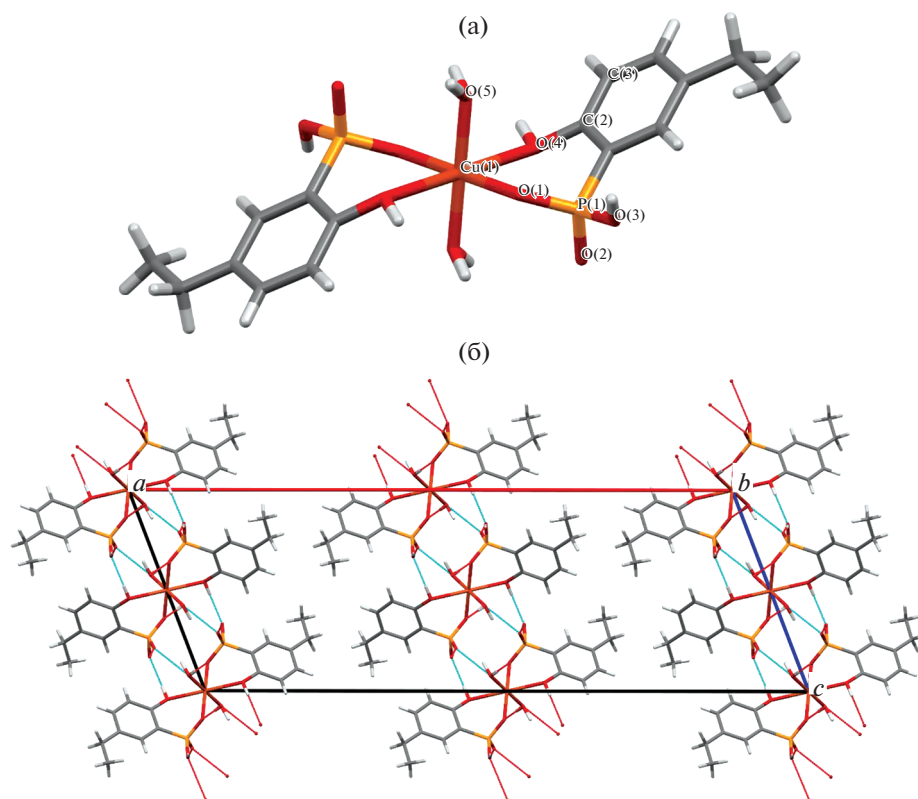


Рис. 1. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ в структуре I ($\text{Cu}(1)\text{--O}(1)$ 1.967(3), $\text{Cu}(1)\text{--O}(4)$ 2.448(3), $\text{Cu}(1)\text{--O}(5)$ 1.949(3) Å) (a) и проекция структуры I вдоль оси b (б).

на шести животных. Контрольным животным вводили соответствующий объем растворителя (вода), в случае комплекса добавляли крахмал. Активность оценивали по величине ED_{50} , т.е. дозе, вызывающей 50% эффекта (уменьшения количества корч по сравнению с контролем). В качестве препарата сравнения использовали анальгин (ООО “ГРОТЕКС”, Россия).

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура I образована центросимметричными комплексами $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (рис. 1а). Координационное окружение $4 + 2$ обычно для Cu^{2+} . Короткая водородная связь (ВС) $\text{O}(3)\text{--H}\dots\text{O}(2)$ между некоординированными атомами O фосфоновых фрагментов объединяет комплексы в 1D-цепочку, параллельную оси b , совместное действие четырех ВС приводит к образованию 2D-структуры (слои перпендикулярны оси a), т.е. в структуре I присутствуют гидрофильные и гидрофобные области (рис. 1б). Отсутствие значимых вторичных взаимодействий в гидрофобной обла-

сти приводит к разупорядоченности этильного фрагмента H_2L .

Известно, что в результате комплексообразования наибольшие изменения в ИК-спектрах испытывают частоты валентных колебаний донорных групп, принимающих участие в образовании координационных и водородных связей.

Отнесение некоторых колебательных частот донорных групп в ИК-спектрах H_3L и $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, позволяющих судить о координации лиганда, проведено с учетом совокупных спектральных и структурных исследований фосфорилподандов – производных *bis*-фосфоновых кислот, их комплексов [43–46] и ортозамещенных фенолов [47, 48], выполненных ранее.

Известно, что молекулы такого рода соединений, как кислота H_3L , в свободном состоянии ассоциированы за счет образования ВС, в результате в ИК-спектрах полосы, обусловленные колебаниями донорных групп, могут быть существенно смещены в низкочастотную область [49]. В ИК-спектре H_3L валентные колебания фенольной OH -группы $\nu(\text{OH})_{\text{ph}}$ проявляются в виде широкой полосы средней интенсивности с максимумом около 2971 см^{-1} ($\sim 3600\text{ см}^{-1}$ в спектре свободного фенола). Полосы валентных колебаний фос-

фонатных ОН-групп $\nu(\text{OH})_p$ лежат ниже, это малоинтенсивная широкая асимметричная полоса с максимумом при $\sim 2690 \text{ см}^{-1}$ и полоса около 2290 см^{-1} . Существенное смещение в низкочастотную область и уширение полос валентных колебаний всех групп ОН свидетельствуют об их участии в образовании водородных связей.

В ИК-спектре H_3L около 1230 см^{-1} присутствует полоса средней интенсивности, которая, в соответствии со спектральными исследованиями [43–46], относится к $\nu(\text{P}=\text{O})$. Полосу средней интенсивности при 1270 см^{-1} можно отнести к $\nu(\text{Ph}-\text{O})$ фенольной группы [44, 49, 50].

Полосы деформационных колебаний фосфонового фрагмента $\delta(\text{РОН})$ должны лежать около 1000 см^{-1} [49]. Действительно, в ИК-спектре H_3L в этой области наблюдаются две интенсивные полосы: дублетная при $991, 979 \text{ см}^{-1}$ и интенсивная полоса при 949 см^{-1} .

Комплексообразование приводит к незначительному понижению $\nu(\text{P}=\text{O})$ в ИК-спектре $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ по сравнению со спектром свободного H_3L ($1230 \rightarrow 1225 \text{ см}^{-1}$). Похожая ситуация, когда фосфорильные атомы кислорода не участвуют в координации катиона меди, а изменение частоты $\nu(\text{P}=\text{O})$ происходит только за счет образования водородных связей, наблюдалась в случае комплекса меди, описанного в [44]. Частота $\nu(\text{Ph}-\text{O})$ в спектре комплекса повышается до 1284 см^{-1} . В области деформационных колебаний фосфонового фрагмента в спектре комплекса появляется новая интенсивная полоса $\delta(\text{РОН})$ около 1017 см^{-1} вместо дублетной полосы ($991, 979 \text{ см}^{-1}$) в спектре H_3L .

В ИК-спектре $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ также появляется новая широкая полоса с двумя максимумами около 3314 и 3201 см^{-1} вместо полосы при 2971 см^{-1} в спектре свободного H_3L . Полоса при 3314 см^{-1} обусловлена, по-видимому, колебаниями $\nu(\text{H}_2\text{O})$ координированных молекул воды; колебания $\delta(\text{H}_2\text{O})$ проявляются около 1700 см^{-1} в виде широкой полосы средней интенсивности. Полоса при 3201 см^{-1} относится, на наш взгляд, к $\nu(\text{OH})_{\text{PH}}$, что значительно выше, чем в спектре свободного H_3L . Полосы, обусловленные валентными колебаниями ОН-групп фосфонового фрагмента $\nu(\text{OH})_p$, участвующих в образовании водородных связей, смещаются в низкочастотную область: $2690 \rightarrow 2570$ и $2290 \rightarrow 2273 \text{ см}^{-1}$.

Термогравиметрические исследования $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ показали, что при нагревании комплекса при температуре $\sim 124^\circ\text{C}$ происходит удаление двух молекул воды, что составляет 7.88% от общей массы вещества (рассчитано 7.17%), которое на кривой ДТА сопровождается соответ-

ствующим эндотермическим эффектом. Столь высокое значение температуры указывает на внутрисферный характер молекул воды. Дальнейшее повышение температуры приводит к постепенному разложению комплекса, а на кривой ДТА появляются три эндотермических эффекта при $219, 284$ и 333°C .

Методом потенциометрического титрования были определены константы протонирования кислоты H_3L (табл. 3). Ранее для 2-оксифенилфосфоновой кислоты (L^2) константы протонирования фосфоновой группы были определены методом потенциометрии, а константа протонирования фенольной группы – спектрофотометрическим методом [51]. Значения вторых констант $\lg K_2$ этих кислот близки: 6.36 ± 0.37 (H_3L) и 6.46 (L^2 [51]); значения же первой и третьей констант различаются значительно. Более низкая кислотность H_3L ($\lg K_1 = 3.20 \pm 0.74$) по сравнению с L^2 ($\lg K_1 = 1.66$ [51]) обусловлена, по-видимому, присутствием донорного этильного заместителя, который затрудняет ионизацию фосфоновой группы. Кроме того, константа $\lg K_1$ была оценена со значительной величиной стандартного отклонения в связи с тем, что полную константу $\lg \beta_3 = 21.14 \pm 0.69$ (табл. 3) не удалось определить с достаточной точностью. Более низкая кислотность фенольной группы кислоты H_3L ($\lg K_3 = 11.58 \pm 0.24$) по сравнению с величинами $\lg K_3$, равными 10.03 и 10.56 [51] соответственно для 3- и 4-оксифенилфосфоновых кислот, указывает на внутримолекулярную водородную связь кислоты H_3L . Наличие этой связи в молекуле H_3L подтверждено данными ИК-спектроскопии. Значение $\lg K_3 = 15.40$ [51] для L^2 представляется завышенным: маловероятно, чтобы в воде внутримолекулярная водородная связь изменила значение K_3 на пять порядков по сравнению с K_3 3- и 4-оксифенилфосфоновых кислот.

Диаграмма распределения протонированных форм $\text{H}_n\text{L}^{(3-n)-}$ ($n = 0, 1, 2, 3$) кислоты H_3L в зависимости от рН представлена на рис. 2. При физиологическом значении рН 7.4 в воде преобладает анион HL^{2-} при миллимолярных концентрациях кислоты. В интервале рН от 3 до 5.5 кислота находится преимущественно в форме аниона H_2L^- .

Константы устойчивости комплексов Cu^{2+} с депротонированными формами кислоты H_3L определены методом потенциометрии с помощью программы CHEMQUI (табл. 4). Согласно диаграмме распределения комплексов Cu^{2+} с кислотой H_3L (рис. 3), в растворе образуются комплексы состава $\text{Cu} : \text{L} = 1 : 2$ и в гораздо меньшем количестве комплексы $\text{Cu} : \text{L} = 1 : 1$, что согласуется с преимущественной кристаллизацией ком-

Таблица 3. Ступенчатые и полные константы протонирования кислоты H_3L в воде при температуре 298 К и ионной силе 0.1 М КСI^a

<i>i</i>	Равновесие	$\lg K_i \pm sd$ ^b	Равновесие	$\lg \beta_i \pm sd$ ^b
1	$H_2L + H = H_3L$	3.20 ± 0.74	$L + H = HL$	11.58 ± 0.24
2	$HL + H = H_2L$	6.36 ± 0.37	$L + 2H = H_2L$	17.94 ± 0.28
3	$L + H = HL$	11.58 ± 0.24	$L + 3H = H_3L$	21.14 ± 0.69

^a Для простоты представления равновесий заряды химических форм не указаны: вместо $H^+ + L^{3-} = HL^{2-}$ приведено $H + L = HL$ и т.д. ^b $\lg K_i$ и sd – ступенчатые константы равновесий и их стандартные отклонения, вычисленные по результатам нескольких титрований и расчетов (см. экспериментальную часть) с использованием закона сложения случайных ошибок и стандартных отклонений для полных констант равновесий $\lg \beta_i$. ^c $\lg \beta_i$ и sd – полные константы равновесий и их стандартные отклонения, рассчитанные с помощью программы CHEMQUI.

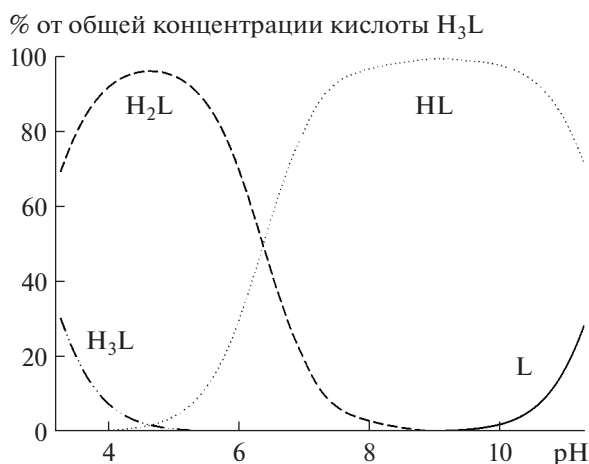
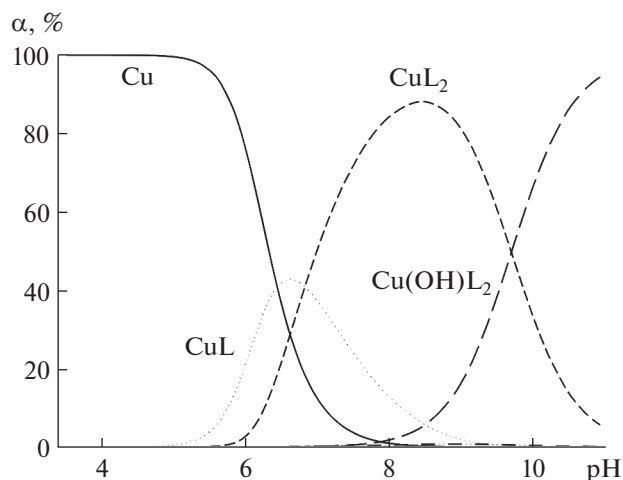
Таблица 4. Ступенчатые и полные константы устойчивости комплексов Cu^{2+} с кислотой H_3L в воде при температуре 298 К и ионной силе 0.1 М КСI

<i>i</i>	Равновесие	$\lg K_i \pm sd$	Равновесие	$\lg \beta_i \pm sd$
1	$Cu + L = CuL$	8.91 ± 0.06	$Cu + L = CuL$	8.91 ± 0.06
2	$CuL + L = CuL_2$	8.39 ± 0.08	$Cu + 2L = CuL_2$	17.30 ± 0.05
3	$CuL + OH = Cu(OH)L$	4.48 ± 0.12	$Cu + L + OH = Cu(OH)L$	13.39 ± 0.11
4	$CuL_2 + OH = Cu(OH)L_2$	4.46 ± 0.44	$Cu + 2L + OH = Cu(OH)L_2$	21.76 ± 0.44

плекса $[Cu(H_2L)_2(H_2O)_2]$. При начальных концентрациях реагентов ~ 0.5 ммоль/л максимумы концентраций комплексов наблюдаются при рН 6.6 (CuL^-) и рН 8.5 (CuL_2^{4-}). При рН > 8 происходит образование и рост доли гидроксилсодержащих комплексов $Cu(OH)L^{2-}$ и $Cu(OH)L_2^{5-}$ (рис. 3).

Первая из констант устойчивости ($\lg K_1 = 8.91$ и $\lg K_2 = 8.39$) комплексов CuL^- и CuL_2^{4-} оказалась ниже соответствующей константы комплексов

салициловой кислоты с Cu^{2+} ($\lg K_1 = 10.83$ и $\lg K_2 = 8.05$ [52, 53]). Очевидно, это связано с тем, что фенольный кислород лиганда H_3L в меньшей степени участвует в комплексообразовании, чем кислород фосфорильной группы. Согласно структурным данным, длины связей $Cu-OPh$ (2.448(3) Å) и $Cu-OP(O)(OH)Ph$ (1.967(3) Å) существенно различаются (см. рис. 1), т.е. эффект кооперативного связывания двумя координаци-

**Рис. 2.** Распределение химических форм кислоты H_3L в зависимости от рН в воде при 298 К, ионной силе 0.1 М и аналитической концентрации 1.0 ммоль/л. Для упрощения заряды не включены в формулы анионов кислот.**Рис. 3.** Диаграмма распределения комплексов Cu^{2+} с кислотой H_3L в зависимости от рН в воде при 298 К, ионной силе 0.1 М и начальных концентрациях реагентов 0.69 (H_3L) и 0.34 ммоль/л (Cu^{2+}). Для упрощения заряды не включены в формулы, α – доля в процентах относительно общей концентрации Cu^{2+} .

онными центрами лиганда незначительный, в отличие, например, от 4-метоксисалициловой кислоты, для которой связи Cu–O_{Ph} (1.899 Å) и Cu–OC(O)Ph (1.889 Å) близки по длине [54]. Тем не менее значение lgK₁ комплекса Cu²⁺ с H₃L (табл. 4) несколько выше соответствующих констант (lgK_{CuL} = 8.51 [55], 7.69 [56], 7.27 [56]) комплексов Cu²⁺ с поддандами 1,5-бис[2-(диоксифосфорил)-4-этилфеноксид]-3-оксапентаном, 1,5-бис[2-(диоксифосфорил)феноксид]-3-оксапентаном и 1,8-бис[2-(диоксифосфорил)феноксид]-3,6-диоксаоктаном, являющимися алкилированными аналогами 2-оксифенилфосфоновой кислоты. Это косвенно указывает на определенное участие фенольной группы кислоты H₃L в комплексообразовании с Cu²⁺ с учетом того, что, согласно данным РСА [44, 46], в связывании с катионом меди(II) участвуют только фосфорильные группы указанных подандов.

Предсказание устойчивости комплексов Cu²⁺ на основе ранее полученных моделей структура лиганда–устойчивость комплекса [57] дает согласующиеся с экспериментальными оценки констант lgK₁ и lgK₂ с учетом их погрешностей: 6.5 ± 1.1 (73) и 7.7 ± 1.1 (55). В скобках указано число моделей структура–свойство, вовлеченных в предсказание.

Известно, что одними из самых распространенных противовоспалительных препаратов являются производные салициловой кислоты, обладающие как противовоспалительным, так и анальгетическим действием [58]. Однако их передозировка может привести к серьезным побочным эффектам [59, 60]. Салицилатные комплексы Cu(II) оказались более эффективными лекарственными средствами с меньшим токсическим воздействием [61, 62]. Ранее [23] нами было показано, что 2-оксифенилфосфонистая кислота (L¹) обладает низкой токсичностью и заметной анальгетической и противовоспалительной активностью. Поскольку биологическая активность H₃L и [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] не исследовалась, была проведена оценка острой токсичности и анальгетической активности этих соединений.

Установлено, что при внутрижелудочном введении H₃L и комплекса [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] для мышей обоего пола значения ЛД₅₀ ≥ 2000 мг/кг. При внутрибрюшинном способе введения H₃L существует гендерное различие, а именно: для мышей самок LD₅₀ составляет 350 мг/кг, для самцов – 400 мг/кг. Тем не менее при обоих способах введения по своим основным токсикометрическим параметрам H₃L относится к 4 классу токсичности – малотоксичным соединениям.

Проверка анальгетической активности показала, что введение [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] вызывает у мышей дозозависимое уменьшение количества

Таблица 5. Острая токсичность и анальгетическая активность H₃L, [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] и анальгина

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	Анальгетическая активность	
		ED ₅₀ , мг/кг	TI
H ₃ L	2000	70	28.6
[Cu(H ₂ L) ₂ (H ₂ O) ₂]	2000	5.8	344.8
Анальгин	3390	42	80.7

корчей, вызванных внутрижелудочным введением уксусной кислоты. Результаты проверки острой токсичности и анальгетической активности комплекса [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] в сравнении с H₃L [11] и анальгином приведены в табл. 5.

Анализ результатов показал, что при малой токсичности анальгетический эффект комплекса [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] на моделях уксусных корчей значительно выше, чем у анальгина и свободной H₃L, и даже выше анальгетического эффекта 2-оксифенилфосфонистой кислоты (L¹) (ED₅₀ = 18; TI = 194), о которой говорилось в [11]. Результаты вскрытия лабораторных животных не показали ulcerогенного воздействия кислоты H₃L в дозах, соответствующих ED₅₀.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа продолжает изучение 2-оксифенилфосфоновых кислот – фосфорильных аналогов салициловой кислоты. При комплексообразовании 2-окси-5-этилфенилфосфоновая кислота (H₃L) выступает в роли сильной кислоты в качестве хелатирующего лиганда. В координации с катионом меди(II) участвуют атомы кислорода фенольной и депротонированной фосфорильной групп. Впервые получены константы протонирования 2-окси-5-этилфосфоновой кислоты и константы устойчивости ее комплексов с Cu²⁺ в воде. Результаты биологических исследований показали, что комплекс [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] обладает высокой анальгетической активностью, при этом оба соединения не обладают ulcerогенным действием в дозах, соответствующих ED₅₀. По своим основным токсикометрическим параметрам кислота H₃L и комплекс [Cu(H₂L)₂(H₂O)₂] относятся к малотоксичным веществам.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Института физической химии и

электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН и Института физиологически активных веществ РАН (тема № 0090-2019-0008) и при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00294, расчеты констант; проект № 21-43-00020, тестирование биологической активности).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Quin L.D.* A Guide to Organophosphorus Chemistry. New York: Wiley-Interscience, 2000. 408 p.
2. Best Synthetic Methods: Organophosphorus (V) Chemistry / Ed. Timperley C.M. London: Academic Press, 2013. 786 p.
<https://doi.org/10.1016/C2011-0-04165-0>
3. *De Clercq E.* // *Biochem. Pharmacol.* 2011. V. 82. № 2. P. 99.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.03.027>
4. *Pradere U., Garnier-Amblard E.C., Coats S.J. et al.* // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. № 18. P. 9154.
<https://doi.org/10.1021/cr5002035>
5. *Queffelec C., Petit M., Janvier P. et al.* // *Chem. Rev.* 2012. V. 112. № 7. P. 3777.
<https://doi.org/10.1021/cr2004212>
6. *Shameem M.A., Orthaber A.* // *Chem. - A Eur. J.* 2016. V. 22. № 31. P. 10718.
<https://doi.org/10.1002/chem.201600005>
7. *Dutartre M., Bayardon J., Jugé S.* // *Chem. Soc. Rev.* 2016. V. 45. № 20. P. 5771.
<https://doi.org/10.1039/C6CS00031B>
8. *Ivanova I.S., Plyukhin A.B., Tsebrikova G.S. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2019. V. 497. P. 119095.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119095>
9. *Иванова И.С., Баулин В.Е., Полякова И.Н. и др.* // *Журн. общ. химии.* 2017. Т. 87. № 11. С. 1833. [*Ivanova I.S., Baulin V.E., Polyakova I.N. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. V. 87. № 11. P. 2574.
<https://doi.org/10.1134/S107036321711010X>]
10. *Zhang M., Jia X., Zhu H. et al.* // *Org. Biomol. Chem.* 2019. V. 17. № 11. P. 2972.
<https://doi.org/10.1039/C9OB00129H>
11. *Баулин В.Е., Калашиникова И.П., Вихарев Ю.Б. и др.* // *Журн. общ. химии.* 2018. Т. 88. № 9. С. 1438. [*Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Vikharev Y.B. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 9. P. 1786.
<https://doi.org/10.1134/S1070363218090049>].
<https://doi.org/10.1134/s00444460x18090044>
12. *Иванова И.С., Баулин В.Е., Пятова Е.Н. и др.* // *Журн. общ. химии.* 2018. Т. 88. № 9. С. 1524. [*Ivanova I.S., Baulin V.E., Pyatova E.N. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 9. P. 1867.
<https://doi.org/10.1134/S1070363218090177>]
<https://doi.org/10.1134/s00444460x18090172>
13. *Weder J.E., Dillon C.T., Hambley T.W. et al.* // *Coord. Chem. Rev.* 2002. V. 232. № 1–2. P. 95.
[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00086-3)
14. *Novak E., Osborne D.W., Matheson L.E. et al.* // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1991. V. 17. № 3. P. 373.
<https://doi.org/10.3109/03639049109043833>
15. *Hambley T.W.* // *Dalton Trans.* 2007. № 43. P. 4929.
<https://doi.org/10.1039/b706075k>
16. *van Rijt S.H., Sadler P.J.* // *Drug Discov. Today.* 2009. V. 14. № 23–24. P. 1089.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.09.003>
17. *Ronconi L., Sadler P.J.* // *Coord. Chem. Rev.* 2007. V. 251. № 13–14 spec. iss. P. 1633.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.11.017>
18. *Thompson K.H., Orvig C.* // *Science.* 2003. V. 300. № 5621. P. 936.
<https://doi.org/10.1126/science.1083004>
19. *Wehbe M., Leung A.W.Y., Abrams M.J. et al.* // *Dalton Trans.* 2017. V. 46. № 33. P. 10758.
<https://doi.org/10.1039/c7dt01955f>
20. *Eshaghi Malekshah R., Salehi M., Kubicki M. et al.* // *J. Coord. Chem.* 2018. V. 71. № 7. P. 952.
<https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1447668>
21. *Sadhu M.H., Kumar S.B., Saini J.K. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2017. V. 466. P. 219.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.06.006>
22. *Ndagi U., Mhlongo N., Soliman M.E.* // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017. V. 11. P. 599.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>
23. *Shabbir M., Akhter Z., Ismail H. et al.* // *J. Mol. Struct.* 2017. V. 1146. P. 57.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.127>
24. *Piri Z., Moradi-Shoeili Z., Assoud A.* // *Inorg. Chem. Commun.* 2017. V. 84. P. 122.
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2017.08.005>
25. *Jayamani A., Sengottuvelan N., Chakkaravarthi G.* // *Polyhedron.* 2014. V. 81. P. 764.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.05.076>
26. *Uzun N., Colak A.T., Emen F.M. et al.* // *J. Coord. Chem.* 2015. V. 68. № 6. P. 949.
<https://doi.org/10.1080/00958972.2014.1003371>
27. *Ling X., Cutler C.S., Anderson C.J.* The Radiopharmaceutical Chemistry of the Radioisotopes of Copper Springer Nature Switzerland AG 2019, 2019. P. 335.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-98947-1_19
28. *Bandara N., Sharma A.K., Krieger S. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 36. P. 12550.
<https://doi.org/10.1021/jacs.7b05937>
29. *Орлова М.А., Трофимова Т.П., Золотова Н.С. и др.* // *Изв. АН Сер. хим.* 2019. № 10. С. 1933. [*Orlova M.A., Trofimova T.P., Zolotova N.S. et al.* // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2019. V. 68. № 10. P. 1933.
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2649-2>]
30. *McInnes L.E., Noor A., Kysenius K. et al.* // *Inorg. Chem.* 2019. V. 58. № 5.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b03466>
31. *Shuvaev S., Kotova O., Utochnikova V. et al.* // *Inorg. Chem. Commun.* 2012. V. 20. P. 73.
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2012.02.020>
32. *Shuvaev S., Bushmarinov I.S., Sinev I. et al.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013. № 27. P. 4823.
<https://doi.org/10.1002/ejic.201300540>
33. *Цебрикова Г.С., Барсамян Р.Т., Соловьев В.П. и др.* // *Изв. АН Сер. хим.* 2018. № 12. С. 2184. [*Tsebrikova G.S.,*

- Barsamian R.T., Solov'ev V.P. et al.* // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2018. V. 67. № 12. P. 2184. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2352-8>
34. *Соловьев В.П.* Программа ChemEqui для расчета констант химических равновесий и сопутствующих параметров, исходя из экспериментальных результатов физико-химических методов, таких как УФ, ИК и ЯМР спектроскопия, калориметрия, потенциометрия и кондуктометрия. <http://vr-solovev.ru/programs/> (12 августа 2020).
35. *Solov'ev V.P., Tsvadze A.Y.* // Prot. Met. Phys. Chem. Surfaces. 2015. V. 51. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1134/S2070205115010153>
36. *Muller P.H., Neumann P., Storm R.* Tafeln der mathematischen Statistik. Leipzig: VEB Fachbuchverlag, 1979.
37. *Bandyopadhyay S., Das A., Mukherjee G.N. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2004. V. 357. № 12. P. 3563. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.05.010>
38. *Ali M., Pant M., Abraham A.* // Trans. Inst. Meas. Control. 2012. V. 34. № 6. P. 691. <https://doi.org/10.1177/0142331211403032>
39. Bruker AXS Inc. // APEX3 and SAINT 2016.
40. *Sheldrick G.M.* // SADABS, Programs Scaling Absorpt. Correct. Area Detect. Data. 1997.
41. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem. 2015. V. 71. № 1. P. 3. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
42. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медицинская литература, 1963. 146 с.
43. *Tsebrikova G.S., Polyakova I.N., Solov'ev V.P. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2018. V. 478. P. 250. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.04.007>
44. *Баулин В.Е., Кискин М.А., Иванова И.С. и др.* // Журн. неорган. химии. 2012. Т. 57. № 5. С. 739. [*Baulin V.E., Kiskin M.A., Ivanova I.S. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2012. V. 57. № 5. P. 671. <https://doi.org/10.1134/S0036023612050038>]
45. *Баулин В.Е., Миначева Л.Х., Иванова И.С. и др.* // Журн. неорган. химии. 2011. Т. 56. № 8. С. 1293. [*Baulin V.E., Minacheva L.K., Ivanova I.S. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2011. V. 56. № 8. P. 1222. <https://doi.org/10.1134/S0036023611080043>]
46. *Баулин В.Е., Миначева Л.Х., Иванова И.С. и др.* // Журн. неорган. химии. 2011. Т. 56. № 8. С. 1303. [*Baulin V.E., Minacheva L.K., Ivanova I.S. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2011. V. 56. № 8. P. 1232. <https://doi.org/10.1134/S0036023611080055>]
47. *Демин С.В., Неведов С.Е., Баулин В.Е. и др.* // Ко-орд. химия. 2013. Т. 39. № 4. С. 223. [*Demin S.V., Nefedov S.E., Baulin V.E. et al.* // Russ. J. Coord. Chem. 2013. V. 39. № 4. P. 333. <https://doi.org/10.1134/S1070328413040052>]
<https://doi.org/10.7868/s0132344x13040051>
48. *Полякова И.Н., Баулин В.Е., Иванова И.С. и др.* // Кристаллография. 2015. Т. 60. № 1. С. 63. [*Polyakova I.N., Baulin V.E., Ivanova I.S. et al.* // Crystallogr. Reports. 2015. V. 60. № 1. P. 57. <https://doi.org/10.1134/S1063774515010162>]
<https://doi.org/10.7868/s0023476115010166>
49. *Беллами Л.* Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Изд-во иностр. литер., 1963. 590 с. [*Bellamy L.J.* The Infra-Red Spectra of Complex Molecules. London—New York: Methuen & Co. LTD, JHN Wiley & Sons, Inc., 1954.]
50. *Наканиси К.* Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965. 216 с. [*Nakanishi K.* Infrared Absorption Spectroscopy. San Francisco: Holden-Day, Inc.; Tokyo: Nankodo Company Limited, 1962].
51. *Nualláin C.Ó.* // J. Inorg. Nucl. Chem. 1974. V. 36. № 2. P. 339. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(74\)80020-5](https://doi.org/10.1016/0022-1902(74)80020-5)
52. *Lajunen L.H.J., Portanova R., Piispanen J. et al.* // Pure Appl. Chem. 1997. V. 69. № 2. P. 329. <https://doi.org/10.1351/pac199769020329>
53. *Venkatnarayana G., Swamy S., Lingaiah P.* // Indian J. Chem. 1984. V. 23A. № 6. P. 501.
54. *Puchoňová M., Matejová S., Jorík V. et al.* // Polyhedron. 2018. V. 151. P. 152. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.05.036>
55. *Аль Ансари Я.Ф., Баулин В.Е.* // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 4. С. 445. [*Al Ansari Y.F., Baulin V.E.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 4. P. 550. <https://doi.org/10.1134/S0036023619040028>]
<https://doi.org/10.1134/s0044457x19040020>
56. *Игнатъева Т.И., Баулин В.Е., Цветков Е.Н., Раевский О.А.* // Журн. общ. химии. 1990. Т. 60. № 7. С. 1503.
57. *Solov'ev V., Varnek A., Tsvadze A.* // J. Comput. Aided. Mol. Des. 2014. V. 28. № 5. P. 549. <https://doi.org/10.1007/s10822-014-9741-3>
58. *Doutremepuich C.* // Thrombosis. 2012. V. 2012. Special Issue. P. 1. <https://doi.org/10.1155/2012/626289>
59. *Turnbull C.M., Rossi A.G., Megson I.L.* // Expert Opin. Ther. Targets. 2006. V. 10. № 6. P. 911. <https://doi.org/10.1517/14728222.10.6.911>
60. *Buttgereit F., Burmester G.R., Simon L.S.* // Am. J. Med. 2001. V. 110. № 3 Suppl. 1. P. 13. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00728-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00728-2)
61. *Jacka T., Bernard C.C.A., Singer G.* // Life Sci. 1983. V. 32. № 9. P. 1023. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90934-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90934-7)
62. *O'Connor M., Kellett A., McCann M. et al.* // J. Med. Chem. 2012. V. 55. № 5. P. 1957. <https://doi.org/10.1021/jm201041d>