

Академия наук СССР
Ордена Ленина Институт общей и неорганической химии
им. Н. С. Курнакова

На правах рукописи
Для служебного пользования
Экз. № 004672

УДК 541.49.546.922.98

ГАСАНОВ ХУДАЯР ИСМАЙЛ ОГЛЫ

**КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПЛАТИНЫ (II) И
ПАЛЛАДИЯ (II) С СЕРУ- И АЗОТ- СОДЕРЖАЩИМИ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ЛИГАНДАМИ**

Специальность 02.00.01 — неорганическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

№ 2461 ДСП от 24.11.87 г.

Москва — 1987

Работа выполнена в ордена Ленина Институте общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова АН СССР.

Научные руководители: доктор химических наук **Захарова И. А.**; кандидат химических наук **Курбакова А. П.**

Официальные оппоненты: доктор химических наук **Кукушкин Ю. Н.**; доктор химических наук **Варгафтик М. Н.**

Ведущая организация — Московский ордена Трудового Красного Знамени институт тонкой химической технологии имени М. В. Ломоносова.

Защита диссертации состоится 12 января 1988 г. в 10 часов на заседании специализированного совета по присуждению ученой степени кандидата наук К 002.37.01 в ордена Ленина Институте общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова АН СССР по адресу: 117907, ГСП-1, Москва В-71, Ленинский пр., 31.

С диссертацией можно ознакомиться у ученого секретаря специализированного совета.

Автореферат разослан 10 декабря 1987 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат химических наук

И. Ф. АЛЕНЧИКОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние десятилетия выявился все возрастающий интерес к изучению биологической активности соединений платиновых металлов. Это объясняется не только расширением сфер использования соединений платиновых металлов в промышленности и технике, но и в большей степени - открытием нового класса противоопухолевых препаратов на основе платины.

С учетом имеющихся данных по ингибированию различных биохимических процессов и ферментативных систем соединениями платины и палладия, по алергизующему воздействию этих соединений при попадании их в организм становится очевидной целесообразность и актуальность исследований координационных соединений платины и палладия с лигандами, содержащими различные сочетания функциональных групп биологических систем, установление состава и особенностей строения этих соединений и возможностей их практического использования.

Принимая во внимание высокое сродство платины и палладия к атому серы, для исследования были выбраны такие лиганды, как тиодиксусная кислота, пеницилламин, цистамин, имеющие в своем составе различные по характеру атомы серы ($S<$, $-S-S-$, S^-) в комбинации с кислород- и азот- содержащими функциональными группами. Исследование взаимодействия выбранных биоллигандов с соединениями платины(II) и палладия(II) позволяет смоделировать координационные узлы, формирующиеся при попадании платины и палладия в организм, и проследить их взаимные превращения при изменении условий.

Настоящая работа является частью систематических исследований, проводимых лабораторией химии биологически активных координационных соединений ИОНХ АН СССР, по изучению взаимодействия соединений платиновых металлов с биологически активными лигандами.

Диссертационная работа выполнена в рамках темы "Синтез и исследование строения и свойств координационных соединений платиновых металлов с целью поиска новых биологически активных соединений" (№ гос. регистрации 01860043316), по программе Государственного комитета СССР по науке и технике по решению научно-технической проблемы 001429, по Координационному плану Научного совета по неорганической химии АН СССР, секции бионеорганической химии на 1981-1985 г.г., по разделу 04 "Научные основы синтеза новых лекарственных препаратов и материалов для медицины", комплексной программы АН СССР и АМН СССР на 1981-1985 г.г. "Фундаментальные науки - медицине", а также в соответствии с Дополнением к приказу Минхимпро-

ма СССР и АН СССР от 13.08.81 г. № 470/101, задание I.07.42.05.

Цель работы состояла в изучении координационных возможностей тиодисульфидной кислоты, пенициллина, цистамина при взаимодействии их с ацидокомплексами платины и палладия и выяснении влияния природы центрального атома на способ координации этих лигандов.

Для достижения указанной цели: а) разработаны методы синтеза комплексов палладия(II), платины(II) и платины(IV) с такими лигандами, как тиодисульфидная кислота, пенициллин, цистамин, меркамин, гистамин, сульфаниламид, новокаин и др.; б) изучены строение и способы координации лигандов в синтезированных комплексах; в) для некоторых из них проведено исследование биологической активности.

Для решения поставленных задач использованы такие физико-химические методы, как ИК- и КР- спектроскопия, РЭС, рентгеноструктурный анализ.

Научная новизна работы. Синтезировано 50 неописанных в литературе комплексных соединений платины и палладия, изучены их строение и способ координации лигандов в этих комплексах.

При этом впервые:

- обнаружена реакция гетеролитического расщепления дисульфидной связи в цистамине при его координации с соединениями палладия(II) ($\text{pH}=1-7$) и платины(II) ($\text{pH}=9-14$), моделирующая процесс расщепления этой связи в организме. В зависимости от условий проведения реакции в биядерных комплексах осуществляется как монодентатная координация образующегося при расщеплении β -меркаптоэтиламина с его мостиковым или концевым положением, так и бидентатная координация этого лиганда. В трехядерных комплексах платины(II) реализовано мостиковое положение бидентатно связанного β -меркаптоэтиламина;
- синтезированы четырехядерные комплексы палладия(II) и платины(II) с пенициллином, в которых мостиковое положение занимают как атомы хлора, так и атомы серы бидентатно координированного лиганда;
- показано, что в комплексах палладия(II) и платины(II) с тиодисульфидной кислотой удалось реализовать монодентатную по атому серы координацию двух лигандов с цис- и транс- расположением их в комплексах платины и палладия соответственно;
- найдено, что хелатирование тиодисульфидной кислоты при координации лиганда с платиной приводит к образованию связи платина-кислород аномальной длины (2,5 Å), обуславливающей лабильность этой связи

при взаимодействии с аминами. Следствием этого является вытеснение аммиаком, гистамином, β -меркаптоэтиламино из координационной сферы платины и палладия тиодиккусовой кислоты, координированной по атому серы;

- разработан принципиально новый метод формирования тетрацидоаниона палладия в неводных средах в отсутствии концентрированных кислот, открывающий возможность синтеза координационных соединений палладия со слабыми основаниями, сильными восстановителями - в катионе, со смешанными ацидолигандами в анионе;
- синтезирован первый представитель класса соединений на основе палладия(II) - N -метил- N -(I-окси-I-фенилизопропил)аммоний тетрахлолопалладиевокислый ("Эфазол"), проявляющий способность защищать организм от действия проникающей радиации. Способ получения защищен авторским свидетельством.

Практическое значение работы. На основании полученных в диссертационной работе данных разработана технология производства "Эфазола" на химическом заводе им.Войкова. Акт об использовании разработок по синтезу "Эфазола" прилагается в диссертации.

Данные по радиопротекторной активности "Эфазола" является основой для разработки нового класса радиопротекторов для использования при лечении злокачественных новообразований методом комплексной химио- и радиотерапии.

Апробация работы. Основные результаты доложены на втором Всесоюзном совещании по химии и применению комплексонов и комплексонов металлов (Москва, 1983 г.), на выездной сессии АН СССР по неорганической химии секции бионеорганической химии (Новосибирск, 1984 г.), на УП-Чехословацкой конференции по спектроскопии и УШ-конференции по аналитической атомной спектроскопии (СССР, Вудеовицы, 1984 г.), на У1-ом Йенском микросимпозиуме по координационной и элементоорганической химии (ГДР, Эйзенах, 1985 г.), на XV-ом Всесоюзном Чугаевском совещании по химии комплексных соединений (Киев, 1985 г.), на X-ом Всесоюзном научном совещании по применению колебательных спектров к исследованию неорганических и координационных соединений (Москва, 1985 г.), на XIII-ом Всесоюзном Черняевском совещании по химии, анализу и технологии платиновых металлов (Свердловск, 1986 г.), на 25 Международной конференции по координационной химии (Китай, Нанкин, 1987 г.). Отдельные части работы отмечены первой и второй премиями на конкурсах научных работ ИОНХ АН СССР в 1985 и 1986 г.г.

Публикации. По теме диссертации вышли из печати 2 статьи, 8 тезисов, получено авторское свидетельство.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 153 стр. машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, обсуждения результатов и выводов. Каждая глава содержит собственный обзор литературы. В работе приведено 16 рис., 15 таблиц. Список цитируемой литературы насчитывает 118 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Основное содержание работы

Во введении дано обоснование выбора темы, отмечена ее актуальность, сформулирована цель работы.

Глава I. Исходные соединения и методы исследования.

В первой главе описан синтез исходных соединений Pd (II), Pt (II) и Pt (IV).

ИК- спектры исходных веществ и комплексов были измерены на Фурье-спектрометрах „Becker IFS-113V”, „Becker IFS-45” в спектральном диапазоне 50-4000 см⁻¹, в виде суспензии в вазелиновом или фторированном масле, или в виде таблеток с KBr и CsI. Спектры КР-порошков и водных растворов зарегистрированы на спектрометре „Ramalog HG-2S” в диапазоне 50-4000 см⁻¹, в качестве источника возбуждения использовался аргоновый лазер с λ = 514,5 нм. Мощность лазерного возбуждения составляла 50-200 мВт. Рентгеновские фотоэлектронные спектры (РЭС) были получены в лаборатории строения неорганических соединений ИОНХ АН СССР на спектрометре „VaciamVIEE-15”. В качестве стандарта применялся C_{1s} -285,0 эВ. Воспроизводимость значения энергии отрыва электрона составляет ±0,1 эВ. Рентгеноструктурное исследование комплексов проводилось в лаборатории кристаллохимии и лаборатории рентгеноструктурного анализа ИОНХ АН СССР. Данные получены на автоматическом дифрактометре „Syntax P21” по стандартной методике (λ Mo, графитовый монохроматор, θ/2θ -сканирование, 20 max= от 4 до 60°). Расчеты структуры проводились на ЭВМ „NOVA-I200”.

Глава 2. Взаимодействие соединений Pt (II) и Pd (II) с тиодиуксусной кислотой.

Тиодиуксусная кислота (
$$H_2L = S \begin{pmatrix} CH_2COOH \\ | \\ CH_2COOH \end{pmatrix}$$
) является представителем хелатных лигандов с S -донорной функциональной группой, при координации с металлом она способна проявлять себя как моно-, ди- и три-дентатный лиганд. В работе синтезировано 10 неописанных в

литературе комплексов Pt (II) и Pd (II) с тиодиуксусной кислотой. На рис. I приведена схема синтеза комплексов общей формулы $[(H_2L)_2MX_2] \cdot nH_2O$.

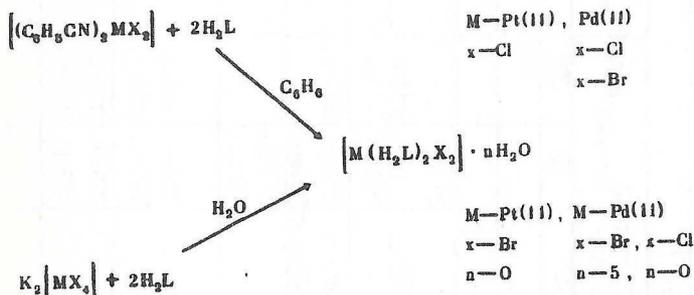


Рис. I. Схема получения комплексов Pt (II) и Pd (II) общей формулы $[(H_2L)_2MX_2] \cdot nH_2O$

Показано, что независимо от условий проведения синтеза (водная и неводная среды) получаются комплексы одинакового состава и строения. Строение комплексов $[(H_2L)_2MX_2] \cdot nH_2O$ ($M=Pt(II), Pd(II)$; $X=Cl, Br$) и тип координации тиодиуксусной кислоты в них установлен на основании данных ИК- и КР- спектров (табл. I). Из этих данных следует, что в комплексах $[(H_2L)_2MX_2] \cdot nH_2O$ реализуется монодентатная по атому серы координация двух молекул тиодиуксусной кислоты с цис- и транс- расположением их в комплексах Pt и Pd соответственно. Для цис- $[(H_2L)_2PtCl_2]$ в соответствии с правилами отбора для симметрии C_{2v} , требующими наличия как в ИК-, так в спектре КР двух полос Pt-Cl и двух полос Pt-S, в ИК- спектре наблюдаются полосы $\nu_{Pt-Cl} = 342$ и 331 cm^{-1} , $\nu_{Pt-S} = 378$ и 368 cm^{-1} , в спектре КР- линии $\nu_{Pt-Cl} = 338$ и 330 cm^{-1} ; $\nu_{Pt-S} = 373$ cm^{-1} .

Для транс- $[(H_2L)_2PdCl_2]$ в соответствии с правилами отбора для симметрии D_{2h} , требующими наличия только одной полосы Pd-Cl и одной полосы Pd-S как в ИК-, так и в спектре КР (правило альтернативного запрета), в ИК- спектре наблюдается по одной полосе $\nu_{Pd-Cl} = 350$ cm^{-1} ; $\nu_{Pd-S} = 370$ cm^{-1} , а в спектре КР- по одной линии, соответствующей $\nu_{Pd-Cl} = 308$ cm^{-1} ; $\nu_{Pd-S} = 362$ cm^{-1} .

Цис- конфигурация комплекса $[(H_2L)_2PtCl_2]$ подтверждена синтезом цис-комплексов $[(H_2L)(HL)PtCl] \cdot H_2O$ и $[Pt(HL)_2]$, $(HL = S-CH_2COO^-)$, где комплекс $[(H_2L)_2PtCl_2]$ был использован как исходное соединение

(рис. 2). Видно, что ступенчатое удаление атомов хлора из координационной сферы платины в комплексе $[(\text{H}_2\text{L})_2\text{PtCl}_2]$ приводит к образованию одного или двух пятичленных металлоциклов (комплексы $[(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})\text{PtCl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Pt}(\text{HL})_2]$ соответственно). Как следует из данных ИК- спектров (табл. I), в первом случае реализуется как монодентатная координация по атому серы одной молекулы H_2L , так и бидентатная координация по атомам кислорода и атому серы второй молекулы H_2L ($\nu_{\text{Pt}-\text{S}}=372,351 \text{ см}^{-1}$; $\text{Pt}-\text{Cl}=326 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{\text{COOH}}^{\text{ас}} = 1727/1719$, $\nu_{\text{COO}\dots\text{Pt}}^{\text{ас}} = 1640 \text{ см}^{-1}$).

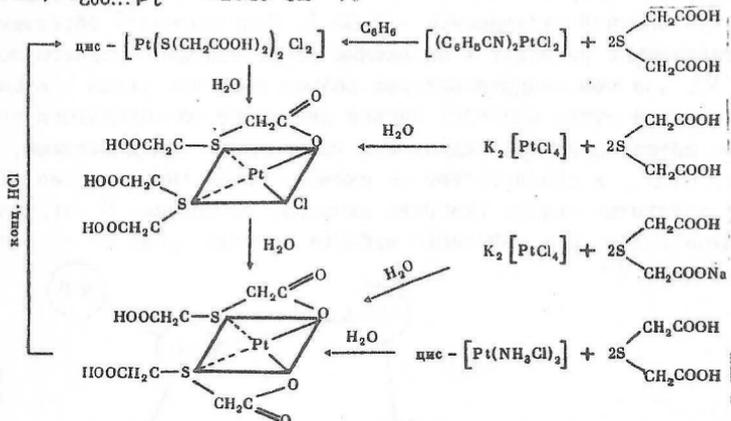


Рис. 2. Схема получения комплексов $[(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})\text{PtCl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Pt}(\text{HL})_2]$.

Спектр КР комплекса $[\text{Pt}(\text{HL})_2]$ содержит линии 350 и 375 см^{-1} , имеющие аналоги в ИК- спектре и относящиеся к валентным колебаниям связей $\text{Pt}-\text{S}$ в цис- положении, а в области $1500\text{--}1800 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются линии 1730 и 1599 см^{-1} , относящиеся соответственно к $\nu_{\text{COOH}}^{\text{ас}}$ и $\nu_{\text{COO}\dots\text{Pt}}^{\text{ас}}$, что свидетельствует об образовании второго хелатного пятичленного цикла в координационной сфере платины. Обнаружено, что при координации с платиной тиодиуксусная кислота не проявляет себя как тридентатный лиганд, даже при условии депротонирования второй карбоксильной группы и наличии свободных мест в координационном полиэдре платины, как это имеет место в комплексе $\text{K}[\text{Pt}(\text{L})\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}=\text{S}(\text{CH}_2\text{COO}^-)_2$) (рис. 3).

Структура* этого комплекса решена методом тяжелого атома и

*Структура была определена в лаборатории рентгеноструктурного анализа ИОНХ АН СССР к.х.н. Д.Н.Михайловым и к.х.н. В.Э.Мистрюковым.

уточнена в изотропном приближении до $R = 0,068$ по 1590 независимым ненулевым отражениям. Кристаллы $K[Pt(L)C_2H_2O] \cdot 3H_2O$ моноклинные, параметры элементарной ячейки $a = 7,963(1)$, $b = 10,118(2)$, $c = 9,198(3)$ Å, $\beta = 108,21(2)^\circ$, пространственная группа PA, $Z = 2$.

Из данных рентгеноструктурного анализа этого комплекса следует, что хелатирование одной ветви кислоты при координации ее атомом Pt уже приводит к увеличению $\angle CSC$ до 104° по сравнению с величиной этого угла в некоординированной тиодиксусной кислоте (96°), а образующаяся связь Pt-O имеет аномальную длину - 2,5 Å против обычной наблюдаемой - 2,05 Å. Напряженность образующегося металлоцикла приводит к искажению всего координационного полиэдра Pt, о чем свидетельствуют разные величины углов у атома Pt. Следствием этого является легкое раскрытие образующегося пятичленного металлоцикла в соединениях такого типа под действием, например, HSC, в соответствии со схемой, приведенной на рис. 2, или под действием аминов (избытка аммиака, гистамина, β -меркаптоэтиламина). Так, под действием избытка аммиака (рис. 4) на различные комплексы Pt

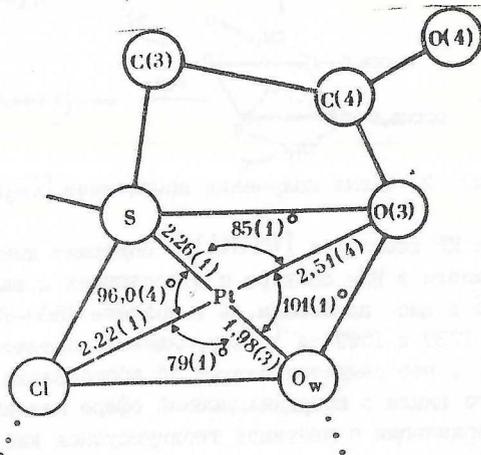


Рис. 3. Основные параметры структуры комплекса $K[Pt(L)C_2H_2O] \cdot 3H_2O$

с тиодиксусной кислотой происходит не только размыкание цикла, но и вытеснение тиодиксусной кислоты во внешнюю сферу. При этом образуется комплекс $[Pt(NH_3)_4](HL)_2$. Комплекс такого же состава был получен другими методами, исходя из соединений Pt (II), представленных на рис. 4. Идентичность ИК-спектров соединения, синтезированного по различным методикам, свидетельствует об их одинако-

вом строения. Результаты рентгеноструктурного анализа монокристаллов комплексов $[Pt(NH_3)_4](HL)_2$ и $[Pt(NH_3)_4]Ce_2$ (для сравнения) (рис. 5) показывают, что в комплексе $[Pt(NH_3)_4](HL)_2$ координационный полиэдр Pt содержит четыре группы NH_3 с неэквивалентными связями Pt-N за счет того, что атомы водорода двух групп NH_3 образуют водородные связи типа $NH...O$ с атомами кислорода депротонированной карбоксильной групп двух молекул тиодиуксусной кислоты.

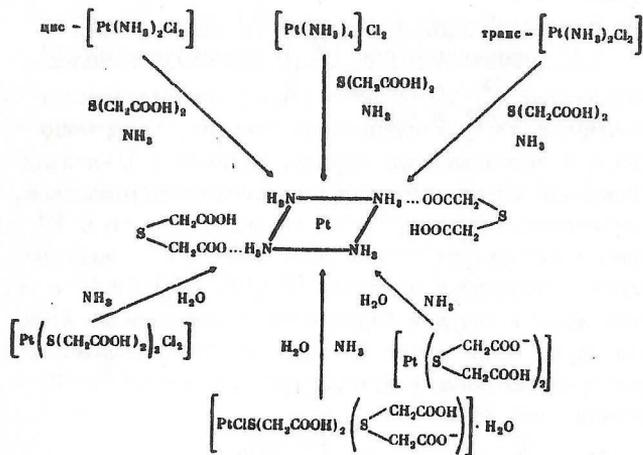


Рис. 4. Схема синтеза соединения $[Pt(NH_3)_4](HL)_2$.

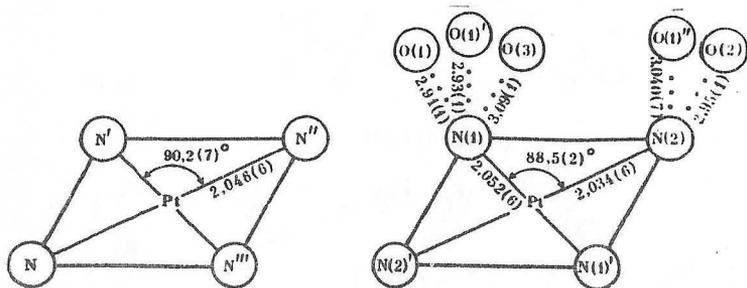


Рис. 5. Основные параметры структуры комплексов $[Pt(NH_3)_4](HL)_2$ и $[Pt(NH_3)_4]Ce_2$.

*Структуры были определены к.х.н. Ю.Н.Михайловым и к.х.н. В.Э.Мистрюковым в лаб. рентгеноструктурного анализа ИОНХ АН СССР.

Напротив, в комплексе $[Pt(NH_3)_4]Cl_2$ координационный полиэдр Pt не искажен и все связи Pt-N эквивалентны.

При действии на комплекс $[Pt(HL)_2]$ такого хелатного лиганда, как гистами, происходит образование комплекса $[(Hist)Pt(L)] \cdot 2H_2O$, содержащего только одну молекулу тиодиуксусной кислоты в виде тио-диацетат аниона, координированного с Pt бидентатно, как по атому серы, так и по атому кислорода одной депротонированной карбоксильной группы (табл. I).

Глава 3. Взаимодействие соединений Pd (II) и Pt (II)
с D -пеницилламином (β, β -диметилцистеином).

D -пеницилламин $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 > C - CH - COOH \\ | \quad | \\ SH \quad NH_2 \end{matrix}$ (H_2L) -серусодержащая аминокислота относится к числу хелатирующих агентов, содержащих амино-, сульфгидрильную и карбоксильную группы. Наличие в D -пеницилламине трех функциональных групп, способных к комплексообразованию, обуславливает амбидентную природу этого лиганда. Комплексы Pt (II) с пеницилламином в литературе не описаны. Для Pd (II) известно только одно соединение - биядерный комплекс $[Pd_2(HL)_2Cl_2] \cdot 2H_2O$ с мостиковым положением атомов хлора и бидентатно связанными по атому серы и атому азота групп NH_2 двумя молекулами пеницилламина. В работе синтезировано 7 неописанных в литературе комплексов Pd (II) и Pt (II) с пеницилламином (рис. 6).

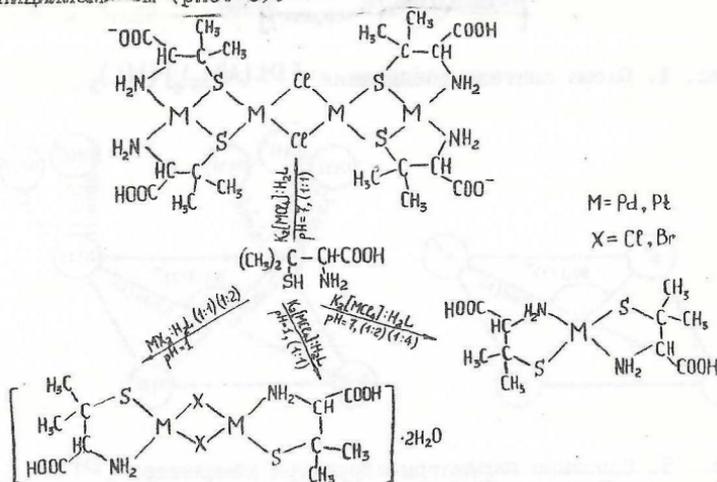


Рис. 6. Взаимодействие соединений Pd (II) и Pt (II) с пеницилламином

Таблица 2

Данные ИК- и рентгеноэлектронных спектров комплексов палладия(II) и платины(II)
с D-пеницилламином

Соединение	ИК-спектры (ν , cm^{-1})						РЭС ($E_{\text{св}}$, эВ)				
	ν SH	ν C-OH	ν C=O	ν NH_2 ν NH_3	ν МОСТ. M-X	ν M-S	$\text{Pt}4f_{5/2}$	$\text{Pt}4f_{7/2}$	$\text{Ni}2p$	$\text{S}2p$	$\text{Ce}2p_{3/2}$
$\text{H}_2\text{L} = \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{matrix} \text{NH}_3$	-	-	1616с.	3167ср.	-	-	-	-	401,5	163,7	-
[Pd ₄ (HL) ₂ (L) ₂ Ce ₂]	-	1720с.	1599с.	3231ср. 3126ср.	X=Ce 290ср.	304ср.	-	-	400,3	163,3	193,5
	-	1718с.	1606с.	3220ср. 3120ср.	303ср.	327ср.	-	73,0	400,3	163,2	193,6
[Pd ₂ (HL) ₂ X ₂]·2H ₂ O	-	1718с.	-	3280ср. 3180ср.	X=Ce 277ср. 182ср.	380ср.	-	-	400,7	163,7	193,6
	-	1720с.	-	3220ср. 3080ср.	X=Ce 302ср.	380ср.	-	73,8	400,9	163,7	193,7
[Pt ₄ (HL) ₂]	-	1718с.	-	3230ср. 3120ср.	-	360ср.	-	-	400,6	163,2	-
	-	1720с.	-	3220ср. 3120ср.	-	390ср.	-	73,7	400,9	163,6	-

Найдено, что в кислых средах ($pH=1$), как $Pd(II)$, так и $Pt(II)$, образуют биядерные комплексы $[M(NH_2)X]_2 \cdot n H_2O$ ($M = Pd(II), X = Cl, Br, I, n = 2$), $\{M = Pt(II), X = Cl, Br\}$ (рис. 6), в которых пеницилламин выступает как бидентатный лиганд за счет координации с металлом тиолатного атома серы и атома азота группы NH_2 . Мостиковое положение атомов галогена в этих комплексах, например, для комплекса $Pd(II)$, доказано методом ИК- спектроскопии (табл. 2). Для фрагмента $M \overset{X}{\text{---}} M$ (локальная симметрия D_{2h}) в ИК- спектре активны колебания $\nu_{Pd-Cl} = 277$ и 238 см^{-1} и $\nu_{Pd-Br} = 182$ и 158 см^{-1} . Факт бидентатной координации лиганда, как по тиолатную атому серы, так и по атому азота, следует, как из ИК- спектров ($\nu_{Pd-S} = 380 \text{ см}^{-1}$; ν_{NH_2} координированная с $Pd = 3280, 3180 \text{ см}^{-1}$), так и из данных РЭС ($E_{S_{2p}} = 163,7 \text{ эВ}$; $E_{M_{1s}} = 400,6 \text{ эВ}$). При изменении pH среды, в которой происходит реакция, до нейтральной, при том же соотношении металл : лиганд = 1 : 1 синтезированы четырехядерные комплексы $Pd(II)$ и $Pt(II)$ состава $[M_4(NH_2)_2(L)_2Cl_2]$. По данным ИК- спектроскопии (табл. 2) в этих комплексах мостиковое положение занимают как атомы хлора ($\nu_{Pd-Cl}^{\text{мост.}} = 290$; $\nu_{Pt-Cl}^{\text{мост.}} = 303 \text{ см}^{-1}$), так и тиолатные атомы серы бидентатно координированного пеницилламина ($\nu_{Pd-S}^{\text{мост.}} = 304 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{Pt-S}^{\text{мост.}} = 327 \text{ см}^{-1}$). Данные ИК- спектроскопии согласуются с данными РЭС как по характеристике координированной аминогруппы ($E_{M_{1s}} = 400,3 \text{ эВ}$), так и по характеристике атома серы, координированного с металлом ($E_{S_{2p}} = 163,3 \text{ эВ}$). При том же значении $pH=7$, изменяя соотношение металл : лиганд = 1 : 4, выделены моноядерные комплексы Pd и Pt с пеницилламином состава $[M(NH_2)_2]$. Бидентатная координация лиганда в этих комплексах по атомам серы и азота также следует из их ИК- и рентгеноэлектронных спектров.

Таким образом, исследование взаимодействия пеницилламина с соединениями Pd и Pt в кислых и нейтральных средах показало, что способ координации лиганда в значительной степени зависит от pH среды, в которой проводится реакция, и от стехиометрического соотношения металл : лиганд; при этом в комплексеобразовании участвуют две ($-NH_2, S^-$) из трех функциональных групп пеницилламина, образуя моноядерные, биядерные и тетраядерные комплексы с бидентатной координацией лиганда в них.

Глава 4. Взаимодействие соединений $Pd(II)$ и $Pt(II)$

с дигидрохлоридом цистамина.

Сведений о комплексных соединениях Pt и Pd с дигидрохлоридом

*Рентгеноэлектронные спектры ряда синтезированных в работе комплексов были получены Е.М.Тришкиной и А.В.Чувашкиным в лаборатории строения ИОНХ АН СССР (зав.лаб., д.х.н. В.И.Наседкин).

цистамина (дитиодиэтиламина) $S-CH_2-CH_2-NH_2 \cdot HSCl$ в литературе не найдено. Изучение возможных продуктов взаимодействия цистамина с соединениями Pd и Pt представляет интерес, как с позиции рассмотрения цистамина как диамина, обладающего потенциальной возможностью образовывать с платиной комплекс с cis-расположенными аминогруппами, так и с позиции возможного изменения радиопротекторных свойств цистамина за счет образования комплексов при контакте с соединениями Pd и Pt, например, при комплексной химио- и радиотерапии онкологических больных.

В работе изучено взаимодействие соединений Pd (II), Pt (II) и Pt (IV) с дигидрохлоридом цистамина в широком интервале pH среды, синтезировано II неописанных в литературе комплексов. При этом обнаружена реакция гетеролитического расщепления дисульфидной связи в цистамине при его координации с соединениями Pd (II) (в кислой и нейтральной средах) и Pt (II) (в щелочных средах), моделирующая процесс расщепления этой связи в организме.

Показано, что при взаимодействии дигидрохлорида цистамина с различными соединениями Pd (II) (рис. 7) в кислых и нейтральных средах происходит образование комплексов Pd (II) с продуктом расщепления цистамина по дисульфидной связи — β -меркаптоэтиламин (меркаптаном). Синтез комплексов Pd (II) с цистамином в щелочных средах (pH=9-14) провести не удалось — происходит восстановление Pd (II) до металлического Pd.

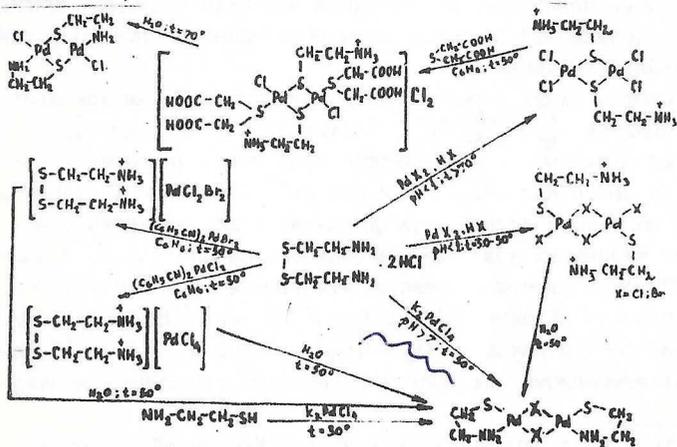


Рис. 7. Схема синтеза комплексов Pd (II) с дигидрохлоридом цистамина.

Так, при $pH < 1$ образуется бидерный комплекс состава $[Pd_2 \cdot (S-CH_2-CH_2-NH_3)_2 Cl_4]$. При этом, в зависимости от температуры проведения реакции, этот комплекс имеет одинаковый состав, но разное строение: при температуре 70°C синтезировано соединение, в котором осуществлена монодентатная координация β -меркаптоэтиламина с его мостиковым положением, а при более низких температурах (30-50°C) - с мостиковым положением двух атомов хлора и концевым положением монодентатно координированного по атому серы β -меркаптоэтиламина.

Для комплекса $[Pd_2(S-CH_2-CH_2-NH_3)_2 Cl_4]$, синтезированного при 70°C, методом рентгеноструктурного анализа^ж была определена структура (рис. 8). Структура расшифрована методом тяжелого атома по 1550 отражениям ($R = 0,030, R_w = 0,045$).

Кристаллы $[Pd_2(S-CH_2-CH_2-NH_3)_2 Cl_4]$ ромбические, при 20°C $a = 17,283$; $b = 9,987(1)$; $c = 8,0187(9)$ Å; $V = 1384,0(3)$ Å³, $Z = 4$, пространственная группа P_{ccp} . Молекула представляет собой бидерный комплекс, в котором атомы Pd объединены парой мостиковых тиолатных лигандов- β меркаптоэтиламина ($S-CH_2-CH_2-NH_3$) и каждый из атомов Pd имеет по два концевых атома хлора.

Атомы Pd имеют плоскочувратную координацию. Металлоцикл $Pd_2 S_2$ перегнут по линии $S \dots S$, так что двугранный угол между координационными плоскостями атомов Pd равен 138°. Расстояние $S \dots S$ (2,909(1) Å) существенно длиннее, чем в молекуле цистамина (2,06 Å), т.е. согласно рентгеноструктурным данным, в условиях реакции происходит разрыв связи $S \dots S$ исходной молекулы цистамина дигидрохлорида с координацией по атому серы образующегося протонированного β -меркаптоэтиламина.

В соответствии с рентгеноструктурными данными локальная симметрия скелета $\begin{matrix} X & & X \\ & \diagdown & / \\ & Pd & - & S & - & Pd \\ & / & \diagdown & & / & \diagdown \\ X & & X & & X & & X \end{matrix}$ в этом комплексе будет C_{2v} , чем и объясняется наличие в ИК-спектре трех полос валентных колебаний $Pd-Cl$ с частотами 378, 366 и 332 cm^{-1} (комплекс I, табл. 3). Мостиковое положение атомов серы доказано существованием в ИК-спектре полос валентных колебаний мостиковых связей $Pd-S$ с частотами 287 и 273 cm^{-1} ; протонированная аминогруппа характеризуется комплексом полос в области 2000-3200 cm^{-1} и частотами деформационных колебаний NH в группе $NH_3(\delta NH_3) = 1583$ и 1561 cm^{-1} . Данные рентгеноэлектронных спектров подтверждают строение комплекса I

^жСтруктура была определена к.х.н. Л.Г.Кузьминой в лаборатории кристаллохимии ИОНХ АН СССР (зав.лаб., член-корр. М.А.Порай-Косиц).

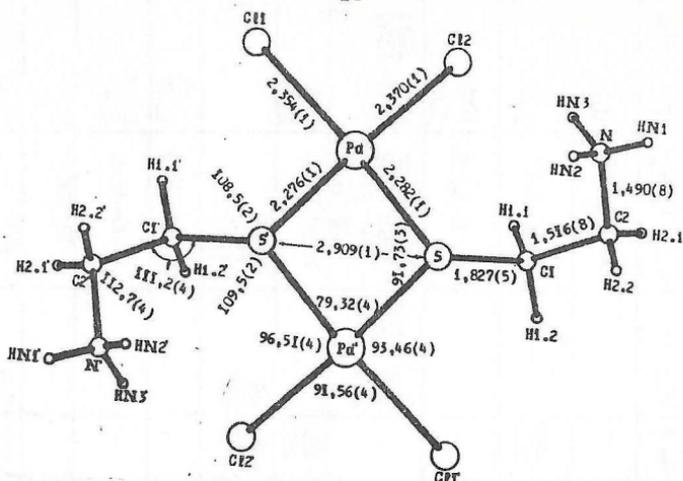


Рис. 8. Основные параметры структуры комплекса $[Pd(S-CH_2-CH_2-NH_3^+)_2]Cl_4$

($E_{NiS} = 401,4$ эВ; $E_{S2p} = 164,2$ эВ, в исходном лиганде, $E_{NiS} = 401,4$ эВ; $E_{S2p} = 163,4$ эВ - в комплексе I).

Для комплексов $[Pd_2(S-CH_2-CH_2-NH_3^+)_2 X_4]$ ($X = Cl, Br$), выделенных при температуре $30-50^\circ C$ (комплексы II и Па, табл. 3) в ИК-спектрах наблюдаются две полосы мостиковых связей $Pd-X$ и одна полоса конечной связи $Pd-X$, что характерно для биядерных комплексов типа $[Pd_2 X_4 L_2]$ ($X = Cl, Br$) с транс-расположением лиганда L в них, что позволяет сделать вывод, что и в комплексах II и Па $L = \beta$ -меркаптоэтиламин также находится в транс-положении. Депротонирование заряженной аминогруппы и замыкание хелатного цикла происходит при обработке этих комплексов водой при температуре $50^\circ C$. При этом образуется комплекс состава $[Pd_2(S-CH_2-CH_2-NH_2)_2 X_2]$ (комплекс III, табл. 3).

Сохранить протонированную аминогруппу можно лишь в неводной среде (бензол) (комплекс IV, табл. 3). По данным ИК-спектров, комплекс IV имеет биядерное строение с мостиковыми молекулами протонированного меркамина ($\nu_{Pd-S}^{мост.} = 286$ и 270 cm^{-1}) и монодентатно координированными с Pd по атому серы двумя молекулами тидиуксусной кислоты ($\nu_{Pd-S}^{конц.} = 395$ и 379 cm^{-1} , $\nu_{Pd-Cl}^{конц.} = 353$ cm^{-1}). При замыкании цикла в этом комплексе происходит вытеснение двух молекул тидиуксусной кислоты из координационной сферы Pd (комплекс IVа, табл. 3, рис. 7). ИК-спектры этого комплекса подтверждают наличие в комп-

лексе мостиковых атомов серы ($\nu_{\text{мост. Pd-S}}^{\text{мост.}} = 269$ и 259 см^{-1}), координированной группы NH_2 ($\nu_{\text{NH}_2}^{\text{мост.}} = 3304, 3194, 3116 \text{ см}^{-1}$), концевых связей Pd-Cl (338 см^{-1}).

Различные методы получения комплекса состава $[\text{Pd}_2(\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)_2 \text{Cl}_2]$ представлены на рис. 7. Биядерное строение этого комплекса с бидентатной координацией лиганда и мостиковым положением атомов хлора следует из данных ИК-спектров ($\nu_{\text{мост. Pd-Cl}}^{\text{мост.}} = 268$ и 260 см^{-1} ; $\nu_{\text{Pd-S}} = 386$ и 338 см^{-1} ; $\nu_{\text{Pd-N}} = 445$ и 327 см^{-1} ; $\nu_{\text{NH}_2} = 3296, 3191$ и 3118 см^{-1}). Данные РЭС согласуются с наличием в этом комплексе координированных с палладием атомов азота ($E_{\text{NIS}} = 400,1 \text{ эВ}$) и серы ($E_{\text{S}2p} = 163,5 \text{ эВ}$).

Таким образом, в водных растворах ($\text{pH} \approx 7$) при взаимодействии дигидрохлорида цистамина с соединениями Pd происходит расщепление S-S связи в этом лиганде с последующей координацией образующегося β -меркаптоэтиламина.

В неводной среде (бензол) удалось ввести в комплекс Pd цистамин в неизменном виде, однако лишь в "ониевой" форме. Для осуществления этой реакции разработан новый оригинальный метод формирования комплексного аниона $[\text{PdX}_4]^{2-}$ в отсутствие соответствующих кислот, изложенный в главе V. Этим методом были синтезированы комплексы $\left(\begin{smallmatrix} \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+ \\ \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3 \end{smallmatrix} \right) [\text{PdCl}_4]^{2-}$ и $\left(\begin{smallmatrix} \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+ \\ \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3 \end{smallmatrix} \right) [\text{PdCl}_2\text{Be}_2]^{2-}$ (рис. 7).

Взаимодействие дигидрохлорида цистамина с соединениями Pt (рис. 9) существенно отличается от взаимодействия этого лиганда с Pd . Найдено, что расщепление дисульфидной связи в цистамине при взаимодействии с соединениями Pt происходит только при pH выше 7. Повышение pH среды до 9–10 привело к образованию трехядерного комплекса Pt (II) состава $[\text{Pt}_3(\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)_3\text{Cl}_2]$ с мостиковым положением бидентатно связанного β -меркаптоэтиламина и внешнесферным расположением атомов хлора (табл. 3, рис. 9). По данным РЭС значения $E_{\text{NIS}} = 400,5 \text{ эВ}$ и $E_{\text{S}2p} = 163,8 \text{ эВ}$ для этого комплекса свидетельствуют о координации β -меркаптоэтиламина, как по атому азота, так и по атому серы. Данные ИК-спектроскопии ($\nu_{\text{мост. Pt-S}}^{\text{мост.}} = 291 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{\text{Pt-N}} = 319 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{корма}} = 3200$ и 3100 см^{-1}) подтверждают эти результаты.

При $\text{pH} > 14$ из растворов выделен мооядерный комплекс Pt (II) состава $[\text{Pt}(\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)_2]$ с бидентатной координацией β -меркаптоэтиламина. Цис-строение скелета PtN_2S_2 в этом комплексе следует из данных ИК-спектров ($\nu_{\text{Pt-N}} = 440$ и 344 см^{-1} ; $\nu_{\text{Pt-S}} = 364$ и 296 см^{-1}). Данные РЭС согласуются с наличием в комплексе координированных с Pt атомов азота ($E_{\text{NIS}} = 400,3 \text{ эВ}$) и серы ($E_{\text{S}2p} = 163 \text{ эВ}$).

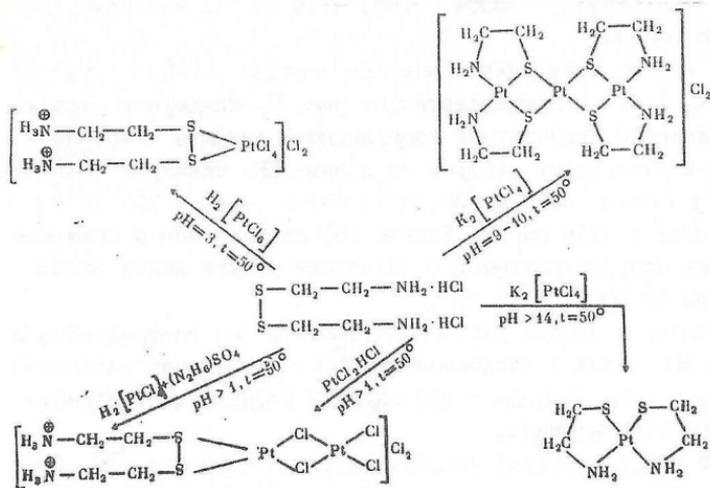
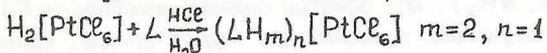
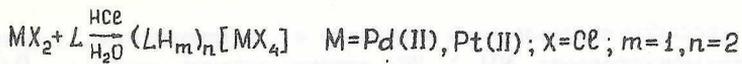


Рис. 9. Схема синтеза комплексов Pt (II) и Pt (IV) с дигидрохлоридом цистамина.

Найдено, что в водных растворах при pH < I происходит образование комплексов, как Pt (II), так и Pt (IV) без расщепления S-S связи цистамина. При этом в случае Pt (II) образуется биядерный комплекс, а в случае Pt (IV) - мооядерный комплекс (рис. 9).

Глава V. ОНИЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ Pd И Pt С БИОЛИГАНДАМИ. НОВЫЙ МЕТОД ФОРМИРОВАНИЯ ТЕТРААЦИДОАНИОНА Pd (II).

Изучая взаимодействие биологически активных азотсодержащих соединений с комплексами Pd и Pt следует иметь ввиду возможность протонирования в кислых средах (pH среды желудка ≈ 2) аминогруппы в них с образованием так называемых "ониевых комплексов". Как показано в главе IV на примере комплексов Pd и Pt с цистамином, наряду с образованием соединений "ониевого" типа в системах могут идти и другие процессы, - расщепление дисульфидной связи, протонирование аминогрупп и др. В связи с этим в работе изучена возможность образования "ониевых" комплексов Pd (II), Pt (II) и Pt (IV) с рядом биолгандов, содержащих азотсодержащие группы, способные к протонированию - сульфаниламидом, I-фенил-2-метиламинопропанолом, гистамином, новокаином и др. Показано, что способность амина к образованию ониевого катиона зависит от основности лиганда. Найдено, что в результате реакций:



в кислой среде образуются либо монопротонированные ониеые комплексы Pd (II), Pt (II) состава $(LH)_2 [MX_4]$ (L = метиламин, диметиламин, I-фенил-2-метиламинопропанол), Pt (IV) состава $(LH)_2 [PtCl_6]$ (L = диметиламин, I-фенил-2-метиламинопропанол, сульфаниламид, новокаин), либо дипротонированные ониеые комплексы $(LH_2) [MX_4]$ и $(LH_2) [PtCl_6]$ ($M = Pd(II), Pt(IV), \chi = Cl, L$ - гистамин). Синтезировано 22 неописанных в литературе соединения Pd и Pt.

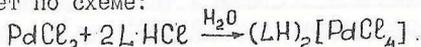
Данные ИК- спектроскопии согласуются с наличием в ониеевых комплексах плоскоквдратного аниона $[MX_4]^{2-}$ ($M = Pd, Pt$) симметрий D_{4h} ($\nu Pd-Cl \sim 330 \text{ см}^{-1}$; $\nu Pt-Cl \sim 320 \text{ см}^{-1}$) и октаэдрического аниона $[PtCl_6]^{2-}$ симметрии O_h ($\nu Pt-Cl \sim 330 \text{ см}^{-1}$).

Таким образом, комплексы Pd (II) ониевого типа были синтезированы в кислой среде только с лигандами, имеющими высокое значение константы основности, такими как метиламин ($K_a=II$), диметиламин ($K_a=10,77$), I-фенил-2-метиламинопропанол ($K_a=9,75$). Лиганды, являющиеся слабыми основаниями: сульфаниламид, новокаин, цистамин, не образуют в водных кислых растворах ониеевых комплексов Pd(II) даже при использовании 16 N HCl.

Исследование поведения в водных растворах ониеевых комплексов Pd (II), Pt (II) и Pt (IV) с лигандами, являющимися сильными и слабыми основаниями, показало, что моно- и дипротонированные ониеевые комплексы Pt (II) устойчивы в водных растворах и во времени не переходят в аминатные комплексы $[L_n PtCl_2]$.

Для соответствующих комплексов Pd (II) найдено, что в водных растворах устойчивы ониеевые комплексы Pd (II) с аминами, имеющими высокие константы основности, такими как метиламин, диметиламин, I-фенил-2-метиламинопропанол. Ониеевые комплексы Pd (II) с такими лигандами, как гистамин, цистамин в водном растворе, не устойчивы, при этом образуются соответственно комплексы $[LPdCl_2]$ и $[Pd_2Cl_2L_2]$ (L - образующийся при расщеплении S-S связи в цистамине меркамин). Полученные результаты привели к выводу, что амины, имеющие высокие константы основности, могут образовывать ониеевые комплексы Pd (II) в водной среде в отсутствие соляной кислоты.

Реакция идет по схеме:



Этим способом синтезированы комплексы с $L =$ (диметиламин, I-фенил-2-метиламинопропанол, NH_3). ИК- спектры оНИЕВЬХ комплексов Pd (II) с этими лигандами, полученных в кислой или водной средах, идентичны.

И, наконец, разработан принципиально новый метод формирования тетраацидоаниона Pd (II) в неводных средах в отсутствии концентрированных кислот. Метод позволяет в неводной среде (бензол), используя лиганд в оНИЕВОЙ форме ($L \cdot nHCl$), синтезировать неизвестные ранее координационные соединения Pd (II) со слабыми основаниями (такими, как цистамин, сульфаниламид, новокаин) в катионе, сильными восстановителями в катионе (такими, как гидразин) и смешанными ацидодолгандами в анионе, синтез которых в кислой и водной средах невозможен. Реакция проведена в соответствии со схемой, представленной на рис. 10.

Аммоний синева
(NH₄)₂ PtCl₆

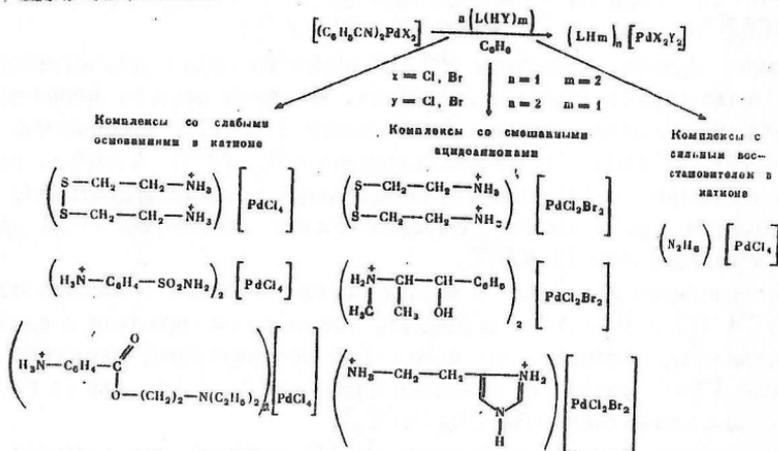


Рис. 10. Метод получения оНИЕВЬХ комплексов Pd (II) в неводной среде.

Факт образования тетраацидоанионов $[PdX_4]^{2-}$ ($X = Cl, Br$)

в комплексах такого типа доказан на основании действующих правил отбора в ИК-спектрах комплексов с симметрией координационного узла D_{4h} , а анионов $[PdX_2Y_2]^{2-}$ ($X = Cl, Y = Br$) - на основании действующих правил отбора для частот валентных колебаний Pd-Cl и Pd-Br в плоскостном анионе с симметрией координационного узла D_{2h} (транс- расположение связей Pd-Cl и Pd-Br в этих комплексах).

Глава VI. N-метил-N-(I-окси-I-фенилизопропил) аммоний тетра-хлоропалладиевокислый ("Эфазол") - представитель нового класса металлосодежащих радиопротекторов.

Разработан способ получения комплекса Pd (II): N-метил-N-(I-

окси-1-фенилизопропил)аммоний тетрахлооропалладиевокислого ("Эфазол"), проявляющего способность защищать организм от действия проникающей радиации. Способ защищен авторским свидетельством (не подлежит опубликованию в открытой печати).

В связи с тем, что производство "Эфазола" в заводских условиях этим методом связано с использованием высококонцентрированной HCl, которая вызывает коррозию технологического оборудования, в работе был разработан (совместно с ИРЭА Минхимпром СССР) бескислотный метод получения "Эфазола", являющийся безотходным (выход продукта 99,8%) и экологически чистым. Разработана технология производства "Эфазола" на химическом заводе им.Войкова. Акт об использовании разработок по синтезу "Эфазола" прилагается в диссертации.

Изучены радиопротекторные свойства "Эфазола": исследования проведены по критерию выживаемости на белых беспородных мышах или мышах линии (СВА x C₅₇BL) F₁ при следующих условиях: общее γ -облучение на аппарате "Агат Р" в статическом режиме, РИП-75 см, общая доза облучения 736 рентген (700 рад, 7 Гр). Мощность дозы 53 рентген/мин. (50 рад/мин., 0,5 Гр/мин.). Время облучения - 14 минут. Облучалось 40 мышей (20 опыт, 20 контроль), 10 серий опытов. Подопытной группе животных за 30 мин. до облучения вводили "Эфазол", растворенный в физиологическом растворе, однократно, внутривенно, в дозе 15 мг/кг массы животного.

Для оценки эффективности применены такие общепринятые критерии, как выживаемость животных под влиянием химиотерапевтического агента по сравнению с контролем, состояние периферической крови. Радиационное поражение стволовых клеточных элементов изучали с помощью селезеночных эндоклоний. Методика основана на способности собственных, выживших после облучения колонеобразующих единиц (КОЕ) формировать клоны в селезенке, которые рассматривают как один из критериев выживаемости животных. Данные о состоянии животных после облучения, подвергнутые статической обработке, представлены в таблице 4. Видно, что выживаемость мышей при введении "Эфазола" в малой дозе 15 мг/кг (10% от дозы LD₅₀) к 30 дню после облучения равна 60%, при 100% гибели мышей в контрольной группе на 20-й день. Число селезеночных эндоклоний, являющихся одним из критериев выживаемости, в 5 раз выше в подопытной группе, чем в контрольной группе, и к 8 дню достигает физиологической нормы (КОЕ= 20-50 для здоровых мышей). К 30 дню достигает физиологической нор-

Таблица 4

Радиопротекторные свойства *N*-метил-*N*-(I-окси-I-фенилизопропил) аммоний тетрахлоропалладиевокислого

Соединение	Доза облучения рент.	Однократная доза введения мг/кг	Кровь ^{а)}				Выживаемость %		Селезеночные эндоклононии
			на 3 день		на 30 день		3 день	30 день	
			лейк.	эр. млн.	лейк.	эр. млн.			8 день
Эфазол ДЛ ₅₀ = 150мг/кг	736	15	<u>2050</u> 1100	<u>6,44</u> 9,15	<u>6500</u> 6*	<u>9,36</u> ж	<u>100</u> 100	<u>60</u> ж	<u>19</u> 4
Меркамин. ДЛ ₅₀ = 2442мг/кг	700	150						<u>33</u> 5,5	- 0

Примечание: а) состояние крови здоровых мышей: лейк.9500 эр.9,12;
б) в числителе - средние значения подопытной группы;
в) ж - все животные погибли на 20 день.

мы количество эритроцитов и лейкоцитов в крови, т.е. "Эфазол" является не только радиопротектором, но и не действует на органы кроветворения, что является недостатком большинства применяемых сегодня радиопротекторов, например, меркамина, приведенного для сравнения в таблице 4. Сравнительное изучение радиопротекторных свойств "Эфазола" и соответствующих комплексов Pt (II) и Pt (IV) показало, что последние не обладают способностью защищать организм от действия проникающей радиации.

Данные по радиопротекторным свойствам "Эфазола" защищены авторским свидетельством и являются основой для разработок, проведенных в лаборатории, нового класса металлосодержащих радиопротекторов для использования при лечении злокачественных новообразований методом комплексной химио- и радиотерапии.

В В В О Д Ы

1. Разработаны методы синтеза 50 неописанных в литературе комплексов палладия(II), платины(II) и платины(IV) с биологически активными серу- и азот-содержащими лигандами: пеницилламином, цистамином, тиодиуксусной кислотой, меркамином, гистамином, сульфаниламидом, новоккаином и др. Изучено строение и способы координации лигандов в синтезированных комплексах.

2. В комплексах платины(II) и палладия(II) с двумя молекулами

тиодиуксусной кислоты реализована: а) моидентатная по атому серы координация обеих молекул лиганда с образованием соответственно цис- и транс- комплексов, б) в комплексах платины(II) - моидентатная по атому серы координация одной молекулы тиодиуксусной кислоты и бидентатная - по атому серы и кислорода карбоксильной группы - другой, в) бидентатная координация обеих молекул лиганда.

3. Найдено, что хелатирование тиодиуксусной кислоты при координации лиганда с платиной сопровождается образованием связи платина-кислород аномальной длины (2,5 Å), обуславливающей лабильность этой связи при взаимодействии с аминами. При этом происходит не только раскрытие хелатного цикла, но и вытеснение из координационной сферы платины всего лиганда- тиодиуксусной кислоты, координированной по атому серы.

4. Показано, что при взаимодействии пенициллина с соединениями палладия(II) и платины(II) в кислых и нейтральных средах в координации с металлом участвуют две $(-NH_2, S^-)$ из трех функциональных групп лиганда и образуются моноядерные, биядерные и тетраядерные комплексы с бидентатной координацией лиганда в них.

5. Обнаружена реакция гетеролитического расщепления дисульфидной связи в цистамине при его координации с соединениями палладия(II) (в интервале $pH=1-7$) и платины(II) (в интервале $pH=9-14$), моделирующая процесс расщепления этой связи в организме. В зависимости от условий проведения реакции в биядерных комплексах осуществляется как моидентатная координация образующегося при расщеплении β -меркаптоэтиламина с его мостиковым или концевым положением, так и бидентатная координация этого лиганда. В трехядерных комплексах платины(II) реализовано мостиковое положение бидентатно связанного β -меркаптоэтиламина.

6. Разработан принципиально новый метод формирования тетраацтидоаниона палладия в неводных средах в отсутствии концентрированных кислот, открывающий возможность синтеза координационных соединений палладия со слабыми основаниями (такими, как гистамин, сульфаниламид, новокаин, цистамин), сильными восстановителями (такими, как гидразин) - в катионе и со смешанными ацидолигандами в анионе, синтез которых в кислой и водной средах невозможен.

7. Синтезирован *N*-метил-*N'*-(I-окси-I-фенилизопропил)аммоний тетрахлоропалладиевокислый "Эфазол" - представитель нового класса металлосодержащих радиопротекторов, проявляющий способность защищать организм от действия проникающей радиации. Способ получения защищен авторским свидетельством.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Zakharova I.A., Gasanov Kh.I., Kurbakova A.P., Belyakova Z.V. vibrational spectra of Pd(II) and Pt(II) complexes with thiodiacetic acid //Proceedings 7th Czechoslovak spektroskopie conference and 8th CANAS. Ceske-Budejovice, CSSR. - 1984. - 2. -P.73.
2. Гасанов Х.И. Синтез и строение координационных соединений платины(II) и палладия(II) с тиодиуксусной кислотой //Материалы республиканской конференции молодых ученых-химиков, посвященной 150-летию Д.И.Менделеева: Тез. докл. - Баку. - 1984. - С.109.
3. Захарова И.А., Гасанов Х.И., Курбакова А.П. О способах координации тиодиуксусной кислоты в комплексах палладия(II) и платины(II) //XV Всесоюзное Чугаевское совещание по химии комплексных соединений: Тез. докл. - Киев, - 1985. - Т.1. - С. 121.
4. Захарова И.А., Гасанов Х.И., Курбакова А.П., Михайлов Ю.Н., Миструков В.Э. Взаимодействие аминоксислот платины(II) с тиодиуксусной кислотой //Там же. -С.18.
5. Захарова И.А., Курбакова А.П., Гасанов Х.И. Исследование методами колебательной спектроскопии способов координации тиодиуксусной кислоты в комплексах палладия(II) и платины(II) //Всесоюзное научное совещание. "Применение колебательных спектров к исследованию неорганических и координационных соединений". Тез. докл. - М. - 1985. - С. 82.
6. Жаворонков Н.М., Курбанов Т.Х., Рагимов Р.И., Довлятшина Р.А., Захарова И.А., Теплякова Г.В., Наджафова С.Б., Курбакова А.П., Пашаева Ф.К., Логинова Е.Е., Гасанов Х.И. *N*-метил-*N*-(1-оксипропил)аммоний тетрахлооропалладиевокислый, обладающий радиопротекторными свойствами и способ его получения. - Авторское свидетельство №3899661/23-26; 14 ноября 1985 г. (не подлежит опубликованию в открытой печати).
7. Zakharova I.A., Gasanov Kh.I., Kurbakova A.P., Mikhaylov Ju.N., Mistrukov V.E. Interaction of Pt(II) ammine derivatives with thiodiacetic acid //VI Jenaer mikrosymposium uber koordinations und elementoorganochemie. Kurzreferate - Eisenach, DDR. - 1985. -F.6.
8. Захарова И.А., Курбакова А.П., Белякова З.В., Гасанов Х.И., Темкина В.Я., Даниэлян Д.Г. Синтез и строение координационных соединений координационных соединений платины(II) и палладия(II) с тиодиуксусной кислотой //В книге "Проблемы современной бионеорганической химии". Изд. "Наука" СО. - 1986. - С.84-90.
9. Захарова И.А., Гасанов Х.И., Курбакова А.П. Новый метод получе-

- ния ацидокомплексов палладия с ониевыми катионами //XIII Всесоюзное Черняевское совещание по химии, анализу и технологии платиновых металлов: Тез. докл. - Свердловск. - 1986. - Т. I. - С.42.
10. Zakharova I.A., Kurbakova A.P., Belyakova Z.V., Gasanov Kh.I., Kurbanov T.Kh., Ponticelli G. Coordination compounds of Pd(II) and Pt(II) with thoodiacetic acid // Polyhedron. - 1987. - v. 6, N 5. - P.1065-1070.
11. Zakharova I.A., Gasanov Kh.I., Kurbakova A.P. New method of the synthesis of palladium - acidocomplexes with protonated amines //XXV International conference on coordination chemistry. Book of Abstracts. - Nanjing, China. - 1987. - P. 540.

Л.И.Смирнов

Подп. в печ. 24.11.87 г. Зак. 109 Объем 1,75 п. л. Тираж 100

Типография МХТИ им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., д. 9