

Корисна модель відноситься до способу одержання біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій (II) перхлорат діацетонату (3) (Фіг.1) і пов'язаний з виготовленням та можливим потенційним застосуванням його в біохімії та медицині, встановленням структури та властивостей.

Сталий інтерес до вивчення комплексоутворення металів платинової групи з органічними лігандами підтримується з часів відкриття Розенбергом протипухлинної активності цис-дихлордіамінплатини. Однак, згодом встановлено, що сполуки платини (II) викликають також і небажані побічні ефекти в організмі, пов'язані з їх токсичністю. Тому увага дослідників в більшій мірі почала приділятися дослідженню біологічної активності комплексних сполук на основі інших платинових металів, зокрема рутеній, родій та паладій. В результаті встановлена фізіологічна активність багатьох комплексів з переліченими металами, які поряд з протипухлинною дією проявили також бактерицидну, фунгіцидну, протівірусну активності, одночасно виявляючи менш токсичну дію, ніж аналогічні сполуки платини (II) [1].

Інтерес до гетероцикльмісних тіонів в координаційній хімії викликаний рядом причин, основними з яких є:

- властивість існувати у водно-спиртових розчинах (в залежності від умов проведення синтезу та складу функціональних груп) в різних таутомерних формах, зокрема в тіонній і/або в тільній, і, як наслідок - можливість координації до іону металу в тій чи іншій формі з утворенням різнотипних комплексних сполук різної будови з практично цінними властивостями;

- модифікуючи електронодонорні атоми гетероциклів можна одержати найрізноманітніші за складом, будовою і властивостями лігандні системи, і, як наслідок - координаційні сполуки на їх основі;

- в практичному аспекті металокомплекси на основі гетероциклічних похідних тіосечовини та тіосемікарбазида можуть проявляти біологічну активність, а саме імітувати цистеїн в металоензимах, проявляти властивості активних центрів в "correr blue" протеїнах, а також протипухлинну, антибактеріальну та фунгіцидну дії [2]. Найближчим аналогом заявленого способу можна вважати спосіб одержання біс-(3,5-диметил-4-(етиламіно)метилпіразол)паладію(II), який полягає в тому, що розчин  $[PdCl_2(MeCN)_2]$  в дихлорметані змішували з розчином 3,5-диметил-4-(етиламіно)метилпіразолу в дихлорметані у співвідношенні  $Pd:L=1:2$  (L - ліганд), після чого реакційну суміш перемішували протягом 6 годин. Утворений осад відфільтровували, промивали диетиловим ефіром і доводили до постійної маси у вакуумному ексікаторі над  $P_2O_5$  [4].

Недоліком прототипу є те, що продукт отримували довготривалим перемішуванням вихідних речовин. При цьому синтез проводили в одну стадію, що не дало можливості виділити проміжні продукти з реакційної суміші, які також можуть проявляти практично-цінні властивості. Крім того, розчинність продукту є вибірковою до різних розчинників, що обмежує можливість дослідження його на біологічну активність.

Завданням корисної моделі є розробка постадійного методу цілеспрямованого синтезу нової комплексної сполуки паладій (II) на основі ПМКТ (N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоаміду), розчинної у воді, яка може проявляти антипухлинні та кардіопротекторні властивості.

Суть корисної моделі: спосіб одержання біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат діацетонату (3), що включає синтез комплексу паладію(II) з гетероцикльмісним органічним лігандом, який відрізняється тим, що в якості вихідних реагентів використовують  $PdCl_2$  та ПМКТ, та полягає в тому, що синтез проводиться постадійно з виділенням та аналізом проміжних продуктів. До етанольного розчину ПМКТ протягом 2 хвилин по краплям додають етанольний розчин  $PdCl_2$  в стехіометричному співвідношенні  $Pd:L=1:1$ . Після 20 хвилин кип'ятіння реакційної суміші при постійному перемішуванні виділяють проміжний продукт реакції в формі  $[PdL_2]Cl_2$  (1), з якого при додаванні надлишку ПМКТ в аналогічних умовах синтезу виділяють комплекс (2) з формульним складом  $[PdL_2]Cl_2$ . Кінцевий продукт  $[PdL_2](ClO_4)_2 \cdot 2C_3H_6O$  (3) одержують перекристалізацією з ацетону комплексу (2) з додаванням двохкратного надлишку  $NaClO_4$ .

Суть цілеспрямованого постадійного синтезу комплексу  $Pd(II)$  з ПМКТ полягає в підтриманні рН реакційного середовища  $\leq 4.5$  для того, щоб вихідна форма хлорокомплексів  $Pd(II)$  відповідала формулі  $[Pd(H_2O)_nCl_{4-n}]^{n-2}$ , де  $n=0-3$ , а також концентрації  $c_{Pd}=10^{-6}-10^{-2}$  моль/л [5]. Вказані рН розчину та концентрація  $Pd(II)$  сприяють утворенню моноядерних комплексів катіонного характеру, розчинних в водних розчинах лужноземельних металів, що необхідні для тестування їх на біологічну активність. Крім того, бідентатноциклічна координація ПМКТ до металу та реалізація 6-членного хелатного металоциклу в комплексі призводить до пониження полярності ПМКТ та легкого пасивного транспортування всієї комплексної сполуки через мембрани клітин, що є необхідним для дослідження біологічної дії. Методами електронної спектроскопії (Фіг.3), інфрачервоної спектроскопії (Таблиця 4), спектроскопії ядерного магнітного резонансу на ядрах  $^1H$  (Таблиця 3) та  $^{13}C$  (Таблиця 5) встановлено, що в наведених умовах синтезу отримують чистий продукт ПМКТ, який при комплексоутворенні координується до центрального іону  $Pd(II)$  в тіонній формі бідентатноциклічно атомом сірки карботіоамідного фрагменту та піридиновим атомом азоту з утворенням 6-членного металоциклу. Показано, що в залежності від співвідношення вихідних компонентів відбувається часткове (1) або повне (2, 3) заміщення атомів хлору в координаційному оточенні паладію(II) (Фіг.2; Таблиця 1). При цьому продукти 2 і 3 мають катіонний характер, що ймовірно, є причиною їх розчинності у воді. Наявність в молекулі ПМКТ піридинового, морфолінового та карботіоамідного фрагментів, які входять до складу багатьох лікарських препаратів, є підставою для прогнозування фізіологічної активності новосинтезованої комплексної сполуки  $Pd(II)$  з ПМКТ: антиоксидантної, кардіотонічної та антипухлинної, так як наявність наведених функціональних складових в синтезованих молекулах комплексів сприяє вловлюванню високореакційних радикалів, які є причиною як пухлинних, так і серцевих захворювань.

Корисна модель детальніше пояснюється та ілюструється на графічному матеріалі і на конкретних прикладах.

На Фіг.1 наведено постадійну схему синтезу біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат діацетонату (3), а також проміжних продуктів реакції ПМКТ, (1) та (2).

На Фіг.2 зображено просторову структуру біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат діацетонату (3), одержану з рентгеноструктурних даних.

В Таблиці 1 наведено величини основних відстаней та кутів в молекулі біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат діацетонату (3).

В Таблиці 2 наведено дані елементного аналізу біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II)

перхлорат диацетонату (3) та проміжних продуктів синтезу (1) і (2).

В Таблиці 3 наведено дані спектроскопії ядерного магнітного резонансу на ядрах  $^1\text{H}$  біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат диацетонату (3) та проміжних продуктів реакції: ПМКТ, (1), (2).

m - мультиплет, t - триплет, d - дублет, s - синглет, Py - піридил.

В Таблиці 4 наведено дані інфрачервоної спектроскопії біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат диацетонату (3) та проміжних продуктів реакції: ПМКТ та (1), (2).

i - інтенсивна смуга поглинання; ср. - смуга середньої інтенсивності; сл. - смуга слабкої інтенсивності.

В Таблиці 5 наведено дані спектроскопії ядерного магнітного резонансу на ядрах  $^{13}\text{C}$  комплексу паладію(II) (3) та ПМКТ.

На Фіг.3 наведені електронні спектри поглинання біс-[N-(піридин-2-іл)морфолін-4-карботіоамід]паладій(II) перхлорат диацетонату (3) та проміжних продуктів реакції: ПМКТ, (1), (2).

В якості вихідної солі використовували хлорид паладію(II) із вмістом паладію 59%, синтезований за методикою [6].

Елементний склад комплексів встановлено методом рентгенівського мікрозонду зразків в таблетках KBr (спектрометр VRA-30, 45kV, W-анод, діаметр діафрагми 7мм, експозиція 30с). Відносна інтенсивність  $\text{PdK}_{\alpha}$ -лінії -  $0.0676 \pm 0.0004$ , можлива невизначеність за фоном  $\pm 0.0020$ . Відносна інтенсивність  $\text{BrK}_{\alpha}$ -лінії -  $1.647 \pm 0.005$ , невизначеність за фоном  $\pm 0.0015$ . Для встановлення концентрації елементів використано програму розрахунку інтенсивностей аналітичних рентгенівських ліній за методом рівнянь зв'язків із фундаментальними параметрами.

Спектри ядерного магнітного резонансу записані на спектрометрі "Varian VXR-300" (300МГц) в дейтерованому дим етилсульфоксиді (внутрішній стандарт тетраметилсилан).

Інфрачервоні спектри поглинання в діапазоні частот  $4000\text{-}200\text{cm}^{-1}$  записані на спектрофотометрі "Specord M80" з використанням методики пресування взірців з KBr.

Електронні спектри поглинання розчинів комплексів записані на спектрофотометрі «Specord M40» ( $50000\text{-}11000\text{ cm}^{-1}$ ,  $\Delta = 0.1\text{cm}^{-1}$ ).

Рентгено-структурні дані отримані на дифрактометрі SMART APEX II.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}$ . (ПМКТ) До 5мл етанольного 0.01M розчину S-метил-N-(2-піридиніл)дитіокарбамату (1.84г) додають 0.011M розчин морфоліну (0.96мл). Суміш кип'ятять на водяній бані з оберненим холодильником протягом 2год. Після охолодження кристалічний продукт відфільтровують, промивають льодяним етанолом та пентаном. Вихід становить 85%.  $T_{\text{пл.}} = 79\text{-}80^\circ\text{C}$ .

$[\text{PdCl}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS})]$  (1). Наважку 0.194г хлориду паладію(II) розчиняли при нагріванні в 0,3мл 6н. HCl, об'єм доводили етиловим спиртом до 25мл. Наважку ліганду (0.223г) розчиняли в етиловому спирті при незначному нагріванні. Синтез комплексу проводили в плоскодонній конічній колбі при постійному перемішуванні і нагріванні суміші до кипіння. Розчин паладієвої солі протягом 2 хвилин додавали до розчину ліганду, в результаті чого виділявся осад оранжево-червоного кольору. Реакційну суміш перемішували ще протягом 20 хвилин, після чого осад фільтрували, промивали етиловим спиртом, диетиловим ефіром і сушили в ексікаторі над  $\text{CaCl}_2$ . Вихід комплексу - 70-72%.

$[\text{Pd}(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS})_2]\text{Cl}_2$  (2). Наважку 0.097г хлориду паладію(II) розчиняли при нагріванні в 0,1мл 6н. HCl, об'єм доводили етиловим спиртом до 25мл. Наважку ліганду (0.223г) розчиняли в етиловому спирті при незначному нагріванні. Синтез комплексу проводили в плоскодонній конічній колбі при постійному перемішуванні і нагріванні суміші до кипіння. Розчин паладієвої солі протягом 2 хвилин додавали до розчину ліганду, в результаті чого виділявся осад яскраво-жовтого кольору. Реакційну суміш перемішували ще протягом 20 хвилин, після чого осад фільтрували, промивали етиловим спиртом, диетиловим ефіром і сушили в ексікаторі над  $\text{CaCl}_2$ . Вихід комплексу - 52-54%.

$[\text{Pd}(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$  (3). Наважку 0.097г хлориду паладію(II) розчиняли при нагріванні в 0,1мл 6н. HCl, об'єм доводили ацетоном до 25мл. Наважку ліганду (0.223г) розчиняли в ацетоні при незначному нагріванні. З метою одержання монокристалів та для забезпечення кращої розчинності отриманого комплексу в розчині ліганду безпосередньо перед синтезом розчинили 0.2г  $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Синтез комплексу проводили в плоскодонній конічній колбі при постійному перемішуванні і нагріванні суміші до кипіння. Розчин паладієвої солі протягом 2 хвилин додавали до розчину ліганду. При цьому ніяких видимих змін, окрім зміни кольору розчину не спостерігалось. Реакційну суміш перемішували ще протягом 20 хвилин, після чого розчин помістили в ексікатор з диетиловим ефіром, попередньо створивши умови для повільної дифузії ефіру в розчин. Через 8 діб виділилися монокристали комплексу. Вихід 34-36%.

На основі рентгено-структурних та спектральних даних (Фіг.3-9) визначено структуру комплексу (3), запропоновано молекулярну будову для комплексів (1, 2).

Джерела інформації:

1. Ефименко И. А. Биokoopдинaциoннaя химия платиновых металлов - основа для создания новых лекарственных препаратов // Коорд. химия - 1998. - т.24, №4. - с.282

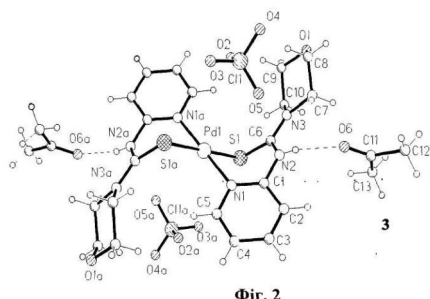
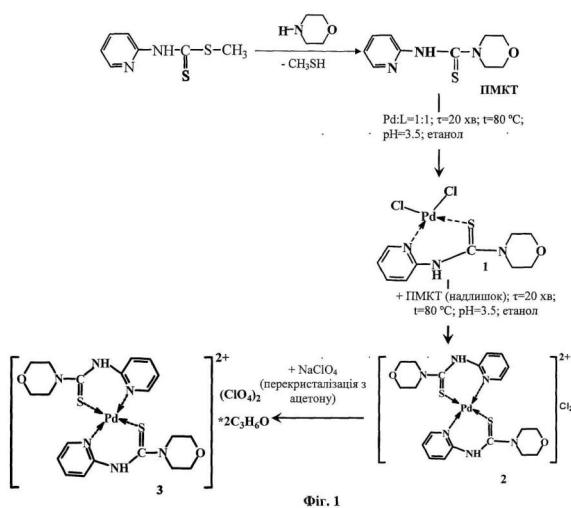
2. Egan T.J., Koch K.R., Swan P.L., Clarkson C., Schalkwyk D.A. and Smith P.J. In vitro antimalarial activity of a series of cationic 2,2'-bipyridyl- and 1,10-phenantrolineplatinum(II) benzothiourea complexes // J. Med. Chem. - 47 (2004), p.2926-2934.

3. Marchalin M, Svetlik J, Martvon A. Addition-cyclization reactions of 2-pyridyl isothiocyanate. // Collection Czechoslovak Chem. Commun. - 46 (1981), p.2428-2434.

4. Keter F.K. Pyrazol and pyrazolyl palladium(II) and platinum(II) complexes: synthesis and *in vitro* evaluation as anticancer agents. Department of Chemistry, University of Western Cape, 2004.

5. Буслаева Т.М., Симанова С.А. Состояние платиновых металлов в солянокислых и хлоридных водных растворах. Палладий, платина, родий, иридий. // Коорд. химия- 1999. - т.25, №3.-С.165-176.

6. Синтез комплексных соединений металлов платиновой группы. Справочник -М.: Наука, 1964.



Таблиця 1

Відстані, Å	
Pd1-N1	2.029(2)
Pd1 S1	2.3151(8)
Кути, град.	
N1 Pd1 N1a	180.00(14)
N1 Pd1 S1a	94.26(7)
N1 Pd1 S1	85.74(7)
S1 Pd1 S1a	180.0

Таблиця 2

№	Склад комплексу	Вміст елементів, %, знайдено/розраховано					
		Pd	N	C	H	Cl	S
1	[PdCl <sub>2</sub> (C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS)]	25.86	10.02	29.45	3.48	18.05	8.32
		26.50	10.49	29.97	3.25	17.73	7.99
2	[Pd(C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	16.56	13.13	38.17	4.35	11.84	10.58
		17.07	13.47	38.50	4.17	11.39	10.27
3	[Pd(C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·2C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	11.97	9.22	35.63	4.69	8.43	7.85
		12.27	9.68	35.97	4.38	8.19	7.38

Таблиця 3

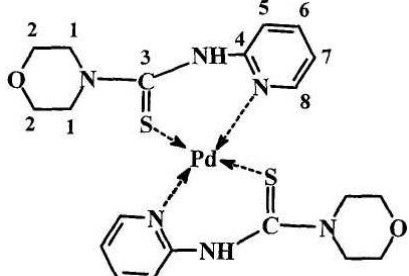
№	Формула сполуки	Δ, м.д.
ПМКТ	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO	3.448 (4H, τ, 2CH <sub>2</sub> ); 3.848 (4H, τ, 2CH <sub>2</sub> ); 7.000 (1H, τ, PyH); 7.556 (1H, д, PyH); 7.660 (1H, τ, PyH); 8.238 (1H, с, PyH); 9.840 (1H, с, NH)
1	[PdCl <sub>2</sub> (C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS)]	3.758 (4H, τ, 2CH <sub>2</sub> ); 4.035 (2H, τ, 2CH <sub>2</sub> ); 7.401 (2H, τ, PyH); 7.513 (2H, д, PyH); 8.072 (1H, τ, PyH); 8.963 (1H, д, PyH); 11.387 (1H, с, NH)
2	[Pd(C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	3.767 (4H, τ, 2CH <sub>2</sub> ); 4.032 (2H, τ, 2CH <sub>2</sub> ); 7.423-7.524 (4H, м, PyH); 8.093 (2H, τ, PyH); 11.409 (1H, с, NH)
3	[Pd(C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·2C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	3.767 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 4.032 (2H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.423-7.524 (4H, м, PyH); 8.093 (2H, τ, PyH); 11.409 (1H, с, NH)

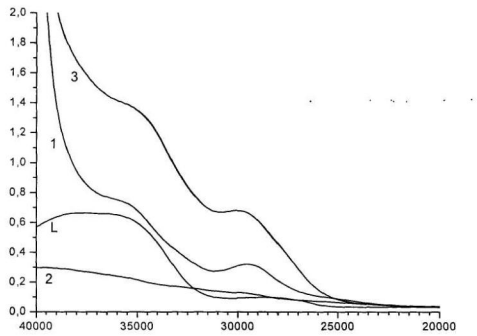
Таблиця 4

№	Сполуки	Частота ν, см <sup>-1</sup>				
		ν (NH-)	ν (Py)	ν (C=S)	(PdN)	(PdS)

		$\nu(\text{NH})$	$\text{C}=\text{S}$				
ПМКТ	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	3225ср	1595i	1535i	780ср	-	-
1	$[\text{PdCl}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS})]$	3490ср	1615i	1550i	755ср	440сл	380сл
2	$[\text{Pd}(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS})_2]\text{Cl}_2$	3495ср	1615i	1555i	765ср	440сл	380сл
3	$[\text{Pd}(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	3495ср	1615i	1555i	765ср	440сл	380сл

Таблиця 5

	Віднесення	Значення (м.д.) ПМКТ/З
	C <sub>1</sub>	48.348/50.027
	C <sub>2</sub>	65.142/64.541
	C <sub>3</sub>	180.668/170.154
	C <sub>4</sub>	146.740/148.691
	C <sub>5</sub>	136.222/139.890
	C <sub>6</sub>	117.222/117.965
	C <sub>7</sub>	118.740/121.207
	C <sub>8</sub>	153.356/151.625



Фиг. 3.