

УДК 541.49:546.9+547.796.1

Т. В. СЕРЕБРЯНСКАЯ, П. Н. ГАПОНИК,
Е. Н. АЛЕКСАНДРОВА, О. А. ИВАШКЕВИЧ

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ(II) И ПАЛЛАДИЯ(II) С N-ЗАМЕЩЕННЫМИ БИСТЕТРАЗОЛИЛДИАЗЕНАМИ

Комплексные соединения гетероарилдiazенов с металлами платиновой группы привлекают внимание сочетанием интересных оптических свойств с потенциально высокой противоопухолевой активностью.

Ряд уникальных характеристик гетероароматических азосоединений связан с наличием в их структуре азоиминной группировки, выраженный π -акцепторный характер которой обеспечивает сильное взаимодействие данных лигандов с металлическими центрами в низких степенях окисления (Ru(II), Os(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I), Cu(I)). Для комплексов гетероарилдiazенов характерны длинноволновые переходы с переносом заряда, различные виды изомерии, а также относительно малое расстояние между металлическими центрами, что делает их интересными объектами для исследований в области магнетохимии [1]. В то же время обнаружение противоопухолевой активности комплексов Ru(II) с фенилазопиридином [2] пробудило интерес к изучению цитотоксических свойств комплексных соединений других платиновых металлов с различными гетероароматическими азосоединениями [3].

Комплексные соединения N-замещенных бистетразолилдiazенов, сочетающих в своей структуре diaзеновый и тетразольный фрагменты, являются крайне малоизученными. К настоящему времени известны только координационные полимеры бис(1-метилтетразол-5-ил)дiazена (L^1) с хлоридом меди(I) $[(CuCl)_2L^1]_n$ и $[CuClL^1]_n$, строение которых было установлено методом рентгеноструктурного анализа [4].

Целью настоящей работы является синтез комплексных соединений платины(II) и палладия(II) с N-замещенными бистетразолилдiazенами, исследование их строения, физико-химических свойств и цитотоксической активности *in vitro*.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Бис(1-метилтетразол-5-ил)дiazен (L^1) и бис(2-*трет*-бутилтетразол-5-ил)дiazен (L^2) получены разработанным нами методом из соответствующих N-замещенных 5-аминотетразолов [5]. Для синтеза комплексов исполь-

зовали дигидрат хлорида палладия(II) квалификации «ч. д. а.» и тетрахло-роплатинит калия, полученный из платиновой фольги по методике [6]. Содержание платины в комплексах определяли методом эмиссионного спектрального анализа на эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Liberty Series II фирмы «Varian Optical Spectroscopy Instruments», палладия — гравиметрически, путем осаждения спиртовым раствором диметилглиоксима. ИК-спектры в области частот $4000\text{—}400\text{ см}^{-1}$ снимали на спектрометре IR «Thermo Avatar 330» фирмы «Nicolet» в кюветках из SiC. ИК-спектры в области частот $400\text{—}50\text{ см}^{-1}$ снимали на спектрометре «Vertex 70» фирмы «Bruker Optik GmbH» между полиэтиленовыми окнами. УФ-спектры в диапазоне длин волн $200\text{—}900\text{ нм}$ снимали на спектрофото-метре Spesord M40; в качестве растворителя использовали ацетонитрил. Комплексный термический анализ комплексов проводили на совмещенном термическом анализаторе «STA 449» фирмы NETZSCH в атмосфере азота. Навески образцов не более $10\text{—}15\text{ мг}$ нагревали в тиглях из Al_2O_3 в интервале температур $30\text{—}600\text{ }^\circ\text{C}$ со скоростью 10 град/мин .

Синтез комплексов хлорида палладия(II). 1 ммоль (214 мг) $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 30 см^3 1 % соляной кислоты при нагревании. К полученному раствору при перемешивании добавляли раствор 1 ммоль диазена в 20 см^3 этилового спирта. Реакционную смесь перемешивали $20\text{—}30\text{ мин}$, после чего при помощи 10 % водного раствора NaOH доводили pH смеси до 7, при этом ее окраска изменялась от светло-коричневой до красно-коричневой. Затем в случае диазена L¹ реакционную смесь упаривали для удаления этилового спирта, а образовавшийся красно-коричневый осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этилацетата и ацетонитрила (1:1). В случае диазена L² после удаления этанола из реакционной смеси продукт экстрагировали хлористым метилом, затем экстракт упаривали досуха, а образовавшийся продукт перекристаллизовывали из этилацетата. Получены комплексы со следующими характеристиками.

PdL^1Cl_2 . Выход 80,2 %; Pd %: найдено 29,8, вычислено 28,76; $t_{\text{нач.разл.}} = 237\text{ }^\circ\text{C}$; УФ-спектр: λ , нм ($\epsilon \cdot 10^3$, $\text{дм}^3/\text{моль}\cdot\text{см}$) = 290 (8,3), 400 (5,6).

PdL^2Cl_2 . Выход 78,4 %; Pd %: найдено 24,5, вычислено 23,46; $t_{\text{нач.разл.}} = 177\text{ }^\circ\text{C}$; УФ-спектр: λ , нм ($\epsilon \cdot 10^3$, $\text{дм}^3/\text{моль}\cdot\text{см}$) = 290 (10,3), 400 (3,6), 510 (2,7).

Синтез комплексов хлорида платины(II). К раствору 1 ммоль (415 мг) K_2PtCl_4 в 20 см^3 воды при перемешивании добавляли раствор 1 ммоль диазена в 20 см^3 этилового спирта. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, при этом смесь приобретала темно-зеленую окраску, затем ее упаривали для удаления этанола, а выделение продуктов проводили так, как описано выше для комплексов палладия. Получены комплексы со следующими характеристиками.

PtL^1Cl_2 . Выход 70,7 %; Pt %: найдено 41,2, вычислено 42,39; $t_{\text{нач.разл.}} = 273\text{ }^\circ\text{C}$; УФ-спектр: λ , нм ($\epsilon \cdot 10^3$, $\text{дм}^3/\text{моль}\cdot\text{см}$) = 280 (12,4), 380 (4,0), 650 (3,8).

PtL^2Cl_2 . Выход 92,3 %; Pt %: найдено 34,5, вычислено 35,85; $t_{\text{нач.разл.}} = 169\text{ }^\circ\text{C}$; УФ-спектр: λ , нм ($\epsilon \cdot 10^3$, $\text{дм}^3/\text{моль}\cdot\text{см}$) = 280 (15,8), 380 (3,1), 625 (1,7).

меди(II), никеля(II), кобальта(II) и железа(II), а проявляют склонность к образованию комплексов с мягкими металлическими центрами, в частности медью(I) [4, 5]. В данной работе показано, что N-замещенные бистетразолил-диазены образуют комплексы и с такими мягкими комплексообразователями, как хлориды платины(II) и палладия(II). Найдено, что диазены L¹ и L² реагируют с тетрахлолоплатинитом калия и хлоридом палладия(II) в нейтральных водно-спиртовых средах при комнатной температуре с образованием ярко окрашенных комплексов состава MLCl₂ (M = Pt, Pd; L = L¹, L²) с выходом 70—90 %.

Строение комплексов предложено с учетом данных элементного анализа, комплексного термического анализа, ИК- и УФ-спектроскопии.

В ИК-спектрах полученных комплексов по сравнению со спектрами исходных диазенов наблюдаются значительные изменения (табл. 1). Вносимая координацией асимметрия приводит к тому, что в спектрах комплексов появляются полосы валентных колебаний $\nu(\text{N}=\text{N})_{\text{азо}}$ азо-группы (1540—1570 см⁻¹), которые в случае некоординированных диазенов не проявляются из-за их симметричного строения. Полосы валентных колебаний $\nu(\text{C}=\text{N})$ и $\nu(\text{N}=\text{N})$ тетразольного кольца при координации сдвигаются в область больших частот на 5—25 см⁻¹, а в ряде случаев наблюдается расщепление полос, что также может быть связано со снятием вырождения двух тетразольных колец при координации. Комплексообразование приводит к существенным изменениям частот и интенсивностей валентно-деформационных и внеплоскостных колебаний тетразольного кольца, что также указывает на его вовлечение в координацию.

В длинноволновых спектрах комплексов валентные колебания $\nu(\text{M}-\text{Cl})$ наблюдаются в виде двух полос средней интенсивности в области 260—300 см⁻¹, что согласуется с *цис*-плоскоквдратным строением координационных узлов. Сдвиг данных колебаний в низкочастотную область по сравнению с характерным диапазоном (300—330 см⁻¹), вероятно, вызван *транс*-влиянием π -акцепторного лиганда. Валентные колебания $\nu(\text{M}-\text{N})$ проявляются в виде широких интенсивных полос, положение которых (~ 340 см⁻¹) практически постоянно для всех полученных комплексов за исключением PtL²Cl₂, в спектре которого данное колебание также расщепляется на две составляющие.

Таким образом, данные ИК-спектроскопии позволяют сделать вывод, что в образовании координационной связи принимают участие как атомы азота азо-группы, так и тетразольного цикла. По геометрическим соображениям наиболее вероятна координация по N(4)-атому тетразольного кольца, который вместе с соседним C(5)-атомом углерода и атомами азота азо-группы образует так называемую азоиминную группировку —N=C—N=N—. Предложенный способ координации хорошо согласуется с литературными сведениями о строении комплексов гетероароматических азосоединений, в соответствии с которыми для подобных лигандов характерен N,N'-бидентатно-хелатирующий способ координации с участием атомов азота азоиминного фрагмента [1]. Кроме того, как было установлено рентгеноструктурным анализом, аналогичная бидентатно-хелатирующая координация за счет N(4)-атомов тетразольного цикла и атомов азота азо-группы реализуется в комплексах диазена L¹ с хлоридом меди(I) [4].

Таблица 1

Основные полосы поглощения в ИК-спектрах N-замещенных
бистетразолиддиазенов L¹, L² и их комплексов
с хлоридами платины(II) и палладия(II)

L ¹	PdL ¹ Cl ₂	PtL ¹ Cl ₂	L ²	PdL ² Cl ₂	PtL ² Cl ₂	Отнесение
—	1565 с	1572 ос	—	1542 с	1544 с	$\nu(\text{N}=\text{N})_{\text{азо}}$
1513 с 1448 ос 1406 ср	1530 с 1464 с 1440 с 1408 ср	1510 ср 1470 с 1440 с 1411 сл	1458 с 1399 с 1375 ос	1476 с 1460 с 1403 ср 1373 ос	1460 ос 1400 ср 1375 с	$\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{цикл}} + \delta(\text{CH}_3)_{\text{ас}}$
1283 с 1248 ср	1344 ср 1328 ср 1265 сл	1314 ср 1262 ср	1304 с 1273 ср 1238 ср	1306 с 1236 ср	1305 ср 1236 ср	$\nu(\text{N}=\text{N})_{\text{цикл}} + \delta(\text{CH}_3)_{\text{с}}$
1185 с 1043 с	1232 ср 1184 сл 1110 ср	1222 с 1147 с 1094 с	1217 ср 1190 с 1147 ср 1076 ср	1182 ос 1145 ср	1211 ср 1186 с 1147 ср 1078 ср	$\nu(\text{C}-\text{N})_{\text{цикл}}$ $\nu(\text{N}-\text{N})_{\text{цикл}}$
757 с 687 с 547 с	750 ср 743 ср 713 ср 700 ср 556 ср	746 ср 710 ср 687 ср 596 ср	1029 ср 775 ср 749 с 600 ср 566 ср	1033 ср 1018 ср 753 ср 572 ср	1018 ср 747 ср 719 ср 575 ср	$\delta_{\text{цикл}}$
—	341 см	339 с	—	341 см	325 ср 314 ср	$\nu(\text{M}-\text{N})$
—	299 ср 284 ср	272 сл 260 ср	—	299 ср 284 ср	273 ср 254 ср	$\nu(\text{M}-\text{Cl})$

Примечание. ос — очень сильная; с — сильная; ср — средняя; сл — слабая; ш — широкая.

В электронных спектрах комплексов наблюдается ряд полос высокой и средней интенсивности (рис. 1). Полосы высокой интенсивности в ультрафиолетовой части спектра (280—380 нм) относятся к внутрелигандным $\pi \rightarrow \pi^*$ и $n \rightarrow \pi^*$ -переходам. По сравнению со спектрами свободных диазенов их интенсивность возрастает и наблюдается небольшой гипсохромный сдвиг. В видимой области спектра находятся полосы, соответствующие переносу заряда с металла на лиганд (ПЗМЛ) [1, 3]. В спектрах платиновых комплексов они проявляются в диапазоне 625—650 нм, а в случае комплексов палладия полосы ПЗМЛ-переходов (~ 400 нм) частично или полностью перекрываются с полосами внутрелигандных $n \rightarrow \pi^*$ -переходов.

Согласно данным термического анализа разложение комплексов происходит в экзотермическом режиме без предварительного плавления. Комплексы PdL¹Cl₂ и PtL¹Cl₂ разлагаются в одну стадию при 237—340 °С и 272—360 °С соответственно. Разложение комплексов PdL²Cl₂ и PtL²Cl₂ (рис. 2) проходит в несколько стадий и начинается при 177 и 169 °С, что

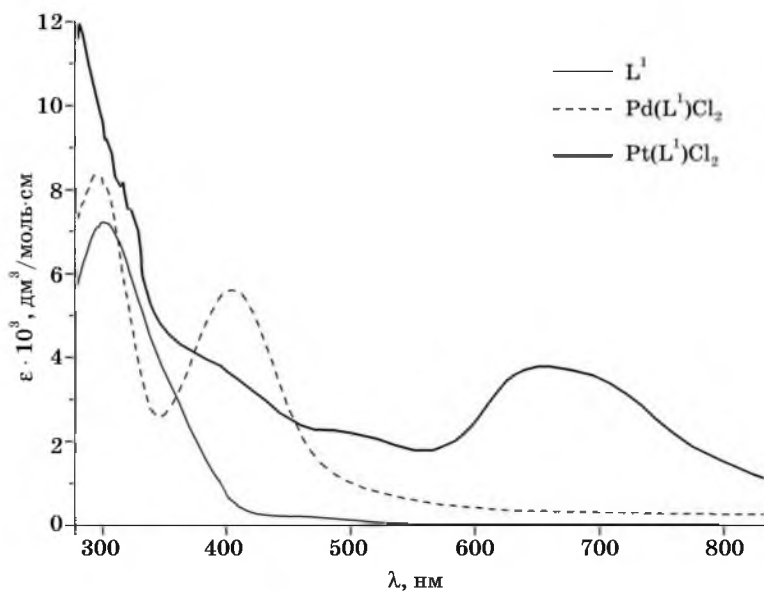


Рис. 1. УФ-спектры диазена L^1 и его комплексов $\text{Pt}(L^1)\text{Cl}_2$ и $\text{Pd}(L^1)\text{Cl}_2$

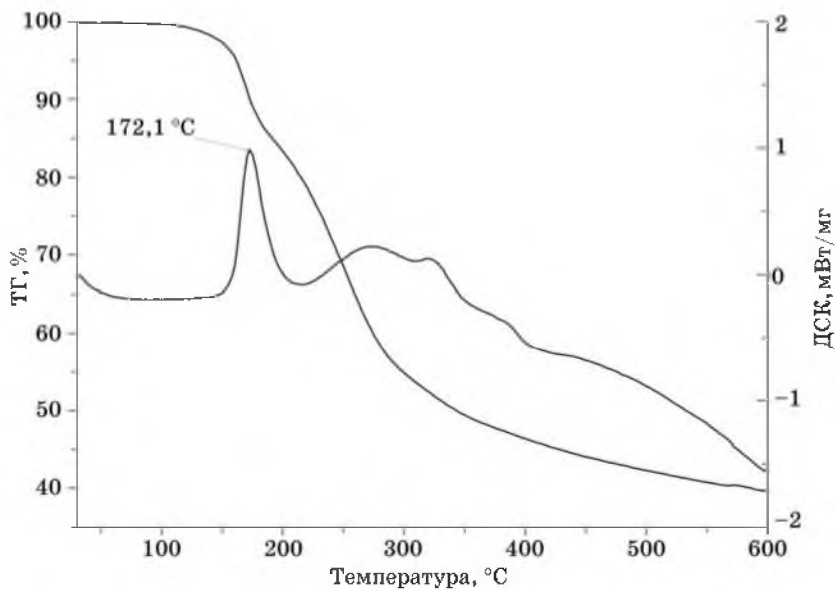


Рис. 2. Кривые комплексного термического анализа комплекса PtL^2Cl_2

близко к температуре разложения диазена L² (181 °С). Масса остатка после разложения коррелирует с содержанием металлов в комплексах.

Цитотоксическая активность полученных комплексов определена *in vitro* по отношению к культуре опухолевых клеток HeLa. Установлено, что заметную антипролиферативную активность проявляют только платиновые комплексы N-замещенных бистетразолидiazенов (табл. 2). Наибольшей цитотоксической активностью среди изученных соединений обладает комплекс хлорида платины(II) с бис(1-метилтетразол-5-ил)дiazеном PtL¹Cl₂, цитотоксичность которого (ИК₅₀ = 3,3 мкМ) оказалась близка к таковой для цисплатина (ИК₅₀ = 1,1 мкМ).

Таблица 2
Цитотоксическая активность комплексов платины(II) и палладия(II) с N-замещенными бистетразолидiazенами L¹ и L²

Комплекс	ИК ₅₀ , мкМ
PdL ¹ Cl ₂	>50
PdL ² Cl ₂	>50
PtL ¹ Cl ₂	3,3
PtL ² Cl ₂	21,5
Цисплатин	1,1

ВЫВОДЫ

1. С помощью разработанных нами методик синтезировано четыре новых комплексных соединения платины(II) и палладия(II) с N-замещенными бистетразолидiazенами состава MLC₂.

2. На основании данных элементного анализа, комплексного термического анализа, УФ- и ИК-спектроскопии установлено, что комплексы имеют *цис*-плоскоквадратную геометрию координационной сферы, причем бистетразолидiazены выполняют роль бидентатно-хелатирующих лигандов за счет участия в координации атомов азота азоиминной группировки.

3. В результате исследования антипролиферативной активности *in vitro* показано, что комплекс PtL¹Cl₂ проявляет цитотоксическую активность, близкую к таковой для цисплатина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaim W. // Coord. Chem. Rev. 2001. Vol. 219—221. P. 463—488.
2. Velders A. H., Kooijman H., Spek A. L. et al. // Inorg. Chem. 2000. Vol. 39. P. 2966—2967.
3. Pal S., Das D., Chattopadhyay P. et al. // Polyhedron. 2000. Vol. 19. P. 1263—1270.
4. Lyakhov A. S., Serebryanskaya T. V., Gaponik P. N. et al. // Acta Cryst. 2006. Vol. C62. P. m223—m226.
5. Серебрянская Т. В., Гапоник П. Н., Ляхов А. С. // XXIII Международная Чугаевская конф. по координационной химии: Тез. докл. Одесса, 2007. С. 655.
6. Руководство по неорганическому синтезу: в 6 т. Пер. с нем. / Под ред. Г. Брауэра. М.: Мир, 1985. Т. 5. С. 1812, 1814.
7. Istomin Yu. P., Zhavrid E. A., Alexandrova E. N. et al. // Exp. Oncol. 2008. Vol. 30. P. 56—59.