

Санкт-Петербургский государственный университет

ХАБИБУЛЛИН Роман Маратович

Выпускная квалификационная работа

***Синтез хелатных диаминокарбеновых комплексов платины – потенциальных
противораковых препаратов***

Уровень образования: магистратура

Направление *04.04.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *ВМ.5512.2019 «Химия»*

Научный руководитель: доцент,
Кафедра физической
органической химии, к.х.н.,
Чулкова Татьяна Геннадьевна.

Рецензент: профессор, кафедра
физико-химических основ
процессов горения и тушения /
ФГБОУ ВО «Санкт-
Петербургский университет
Государственной
противопожарной службы МЧС
России», д.т.н., доцент,
Ложкина Ольга Владимировна

Санкт-Петербург
2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	4
1.1 Биологическая активность диаминокарбеновых комплексов платины	4
1.2 Синтез циклических диаминокарбеновых комплексов платины	14
1.3 Синтез ациклических диаминокарбеновых комплексы платины	17
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	31
2.1 Выбор исходных соединений	31
2.2 Комплексы платины с 3,4-диарил-1 <i>H</i> -пиррол-2,5-дииминами	32
2.3 Комплексы платины с этил 5-амино-3-арил-4-оксо-3,4-дигидропиридино[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-карбоксилатами	40
РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	44
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	45
БЛАГОДАРНОСТИ	51
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	52

ВВЕДЕНИЕ

В 1965 году Розенбергом было обнаружено цитотоксическое действие комплексов платины, и, в частности, комплекса *цис*-диамминдихлороплатина(II) (1), называемого также цисплатином. [1] До настоящего времени цисплатин является одним из наиболее известных и широко используемых противоопухолевых препаратов [2]. Однако препарат провоцирует возникновение побочных эффектов, а также способен вызывать резистентность. [3] Стремление преодолеть указанные недостатки препаратов на основе цисплатина обуславливает интерес к синтезу новых биологически активных комплексов платины. На протяжении многих лет исследователями изучалась активность других комплексов платины. Некоторые из них получили распространение в клинической практике, такие как карбоплатин (2) или оксалиплатин (3) (Рисунок 1), однако, так же как и цисплатин, они действуют неселективно и проявляют высокую цитотоксичность по отношению как к раковым, так и к здоровым клеткам. [3]

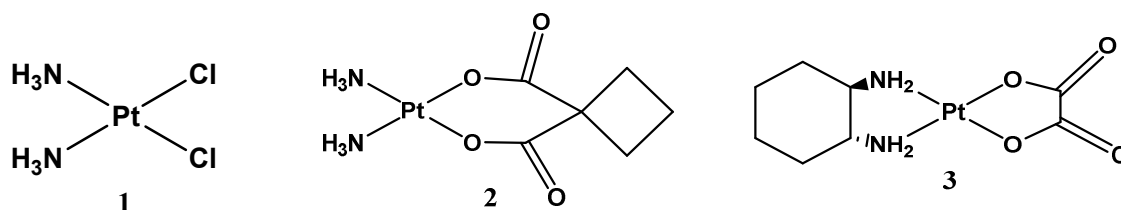


Рисунок 1. Биологически активные комплексы платины.

Другие проявляют недостаточно высокую эффективность, как например трансплатин (4) или комплекс платины с диэтилентриамином (5) (Рисунок 2).



Рисунок 2. Комплексы платины, проявляющие недостаточную активность.

В связи с этим актуален поиск новых, более эффективных и при этом менее токсичных комплексов платины.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Биологическая активность диаминокарбеновых комплексов платины

Противораковые соединения переходных металлов зачастую имеют низкую стабильность в физиологических условиях, что препятствует доставке препарата к опухолевым тканям и приводит к появлению побочных эффектов. Одна из эффективных стратегий для улучшения стабильности комплекса – введение донорного лиганда, который образует сильную связь металл-лиганд, устойчивую к физиологическим восстановителям и нуклеофилам, таким как $-SH$, $-NH_2$. При решении этой проблемы зачастую используются ациклические (ADC) и N-гетероциклические карбены (NHC) для получения новых координационных соединений различного назначения, включая лекарственные препараты. [4]. В качестве примера рассмотрим один из наиболее изученных NHC-лигандов – имидазол-2-илиден. В нём C^2 атом углерода является sp^2 -гибридизованным, а электронная пара локализована на sp^2 -гибридизованной σ -орбитали. Соседние атомы азота являются донорами по мезомерному эффекту и донируют π -электроны на внеплоскостную p_π -орбиталь атома углерода C^2 , понижая вероятность перехода электрона с σ -орбитали C^2 на p_π -орбиталь. Также атомы азота являются акцепторами по индуктивному эффекту и понижают энергию σ -орбитали, увеличивая ее s-характер. В результате атом C^2 является сильным σ -донором. (Рисунок 3)

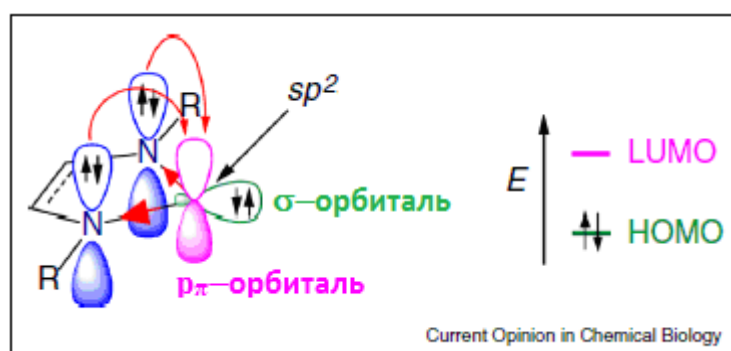


Рисунок 3. Электронные характеристики имидазол-2-илидена. [5]

Таким образом, NHC лиганды способны стабилизировать комплексы металлов и предотвращать деметаллирование в физиологических условиях. Кроме того, электронная пара NHC лиганда способна дестабилизировать $5d_{x^2-y^2}$ орбитали в

комплексах d^8 и минимизировать безызлучательные переходы через возбуждённое состояние при металл-лигандном структурном переходе, что приводит к появлению люминесцентных свойств, облегчающих исследование механизма действия комплекса. Важно отметить, что NHC лиганды не несут заряда и не компенсируют положительный заряд металла – ключевой параметр для эффективного захвата молекулы клеткой и связывания с биомолекулами. [5] Модификация NHC лиганда, особенно в положения N^1 и N^3 достаточно проста, а N-заместители могут существенно влиять на реакционную способность лиганда и межмолекулярные взаимодействия. [6] Различные функциональные группы (флуорофоры, аффинные группы и группы, взаимодействующие с биологической мишенью) могут быть введены для появления новых свойств или для повышения селективности. В ранних исследованиях N-гетероциклические карбены в основном использовались как вспомогательные, чтобы заменить токсичные фосфины, которые способны подвергаться реакциям лигандного обмена.

Последние работы показали, что комплексы металл-NHC способны выступать в качестве уникальных структурных скаффолдов, воздействующих на специфические биомолекулы, и вызывать гибель раковых клеток. [7, 8] Молекулярный докинг и гибридные QM/MM исследования показали, что комплексы $[Pt(C^N^N)(NHC)]^+$, $[Pt(N^C^N)(NHC)]^+$ и $[Pd(C^N^N)(NHC)]^+$ преимущественно связываются с остатками ароматических аминокислот, таких как тирозин, фенилаланин и триптофан за счёт π - π взаимодействий и гидрофобных взаимодействий с белками. Эти исследования показывают противораковую активность плоскоквдратных скаффолдов сформированных монокатионными пинцерными комплексами Pt^{2+} , содержащими NHC лиганды. Комплексы Pt(II)-NHC, проявляющие противораковую активность, зачастую содержат вспомогательные лиганды, такие как галогениды, амины, пиридины, аминокислоты, фосфины и диметилсульфоксид. Некоторые такие комплексы, в частности **6-9** (Рисунок 4) проявляют сильную цитотоксичность по отношению к раковым клеткам и способны связываться с ДНК. [9-12].

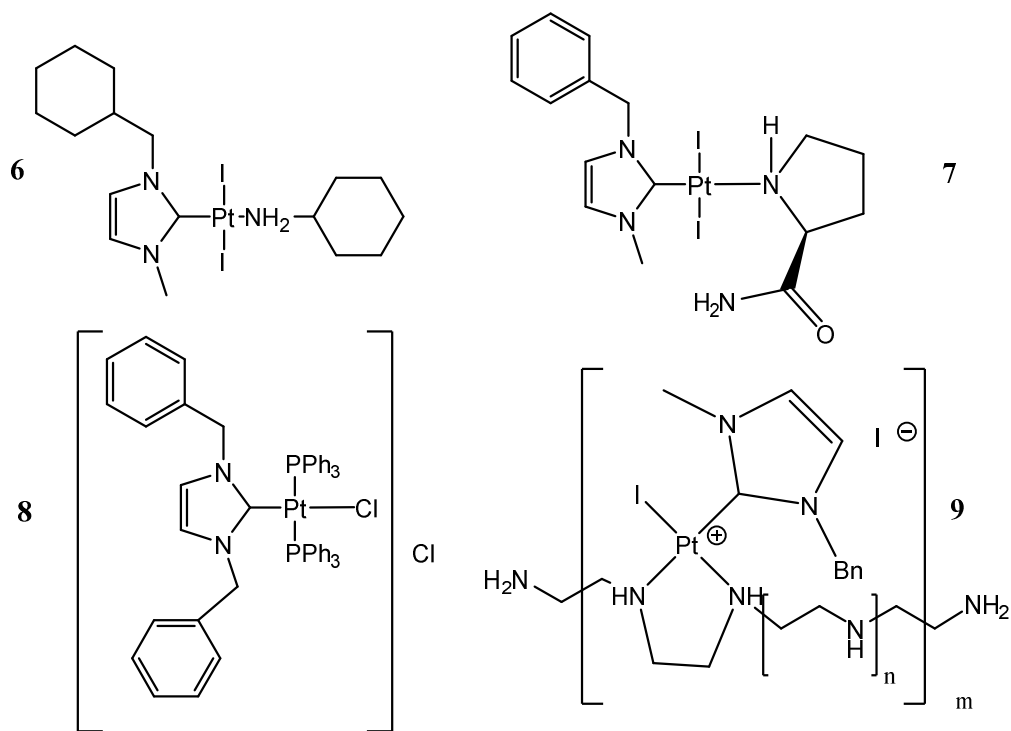


Рисунок 4. Цитотоксичные комплексы платины с N-гетероциклическими карбенами.

Изучена биологическая активность ряда люминесцентных $[Pt^{II}(C^{\wedge}N^{\wedge}N)(NHC)]^{+}$ комплексов **10-11** с различной липофильностью, варьирующейся в зависимости от заместителей при атомах азота [13]. (Рисунок 5) Сообщается, что эти комплексы устойчивы к восстановлению глутатионом, в то время как цисплатин неустойчив к нему, и проявляют *in vitro* противораковую активность против некоторых линий раковых клеток. Среди этих соединений комплекс **10a** с N-бутильными группами проявляет наибольшую активность.

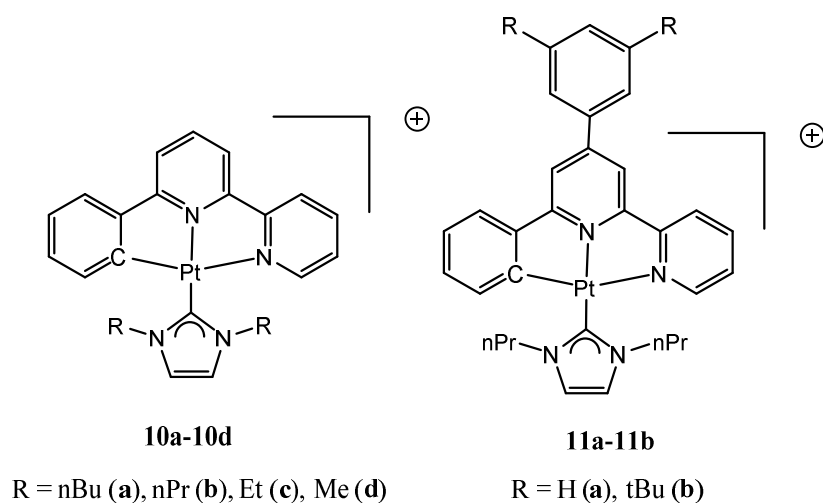


Рисунок 5. Люминесцентные комплексы $[Pt^{II}(C^{\wedge}N^{\wedge}N)(NHC)]^{+}$.

Важно отметить, что **10a** значительно подавлял рост опухоли лёгкого в организме мышей без потери массы тела. Люминесцентные характеристики **10a** позволили наблюдать за его субклеточной локализацией в раковых клетках.

Изучена противораковая активность комплексов **12-13**, содержащих N[^]N[^]N[^] пинцерный лиганд и кофеиноподобный N-гетероциклический карбеновый лиганд. [14] (Рисунок 6)

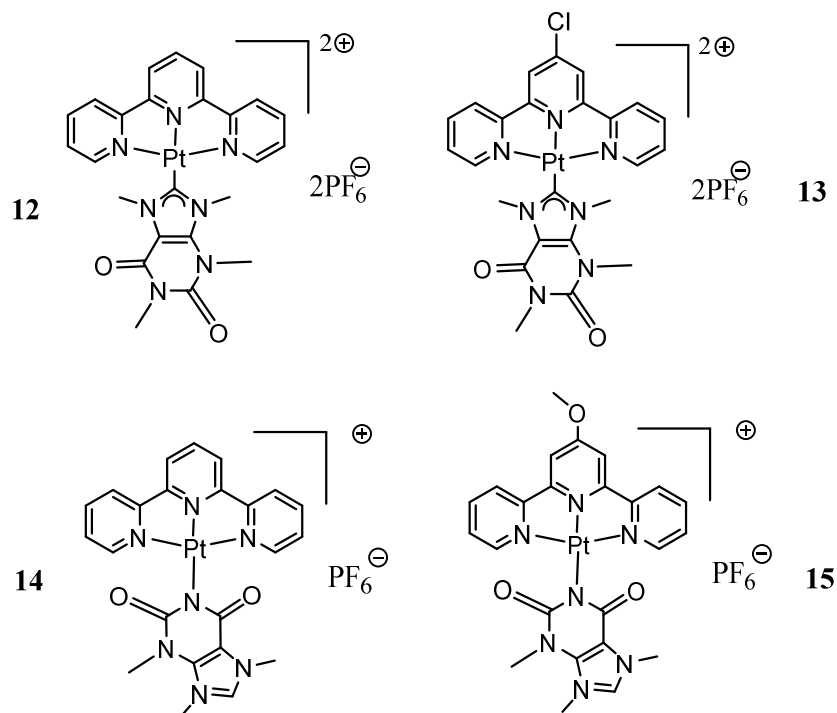


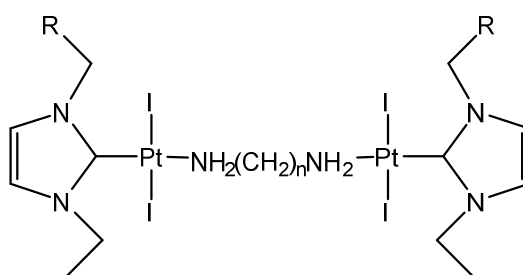
Рисунок 6. Комплексы с кофеиноподобными N-гетероциклическими карбенами (**12-13**) и комплексы с теобромином (**14-15**) [14].

Комплексы **12-13** показали более высокую антипролиферативную активность на клеточных линиях MCF-7, MDA-MB 231 и HT-29 (IC_{50} : 0.24-0.83 μ M) по сравнению с теоброминовыми аналогами **14-15** ($IC_{50} > 100$ μ M) и цисплатином (IC_{50} : 10 μ M). Комплекс **12** в некоторой степени ингибирует фермент тиоредоксин редуктазу, а этот фермент, вероятно, является важной, но не основной мишенью для комплексов. Кроме того комплексы **12-13** продемонстрировали *in vitro* антиангиогенную активность на клеточной линии MCF-7 в субцитотоксических концентрациях.

Помимо комплексов с кофеином в этой работе были получены 2 комплекса с теобромином **14-15** в качестве одного из лигандов, который координируется к платине атомом азота. Показано, что активность комплексов с теобромином

значительно ниже. Анализируя взаимосвязь между структурой и активностью, можно сделать вывод, что двойные положительные заряды в комплексах **12** и **13** по сравнению с одиночными положительными зарядами в **14** и **15**, а также различные способы координации ксантиновых лигандов (через C² в **12** и **13**, через N⁵ в **14** и **15**), могут являться причиной различной биологической активности. Соединение **12** показывает множественную противораковую активность. Как утверждают авторы, препараты с такой активностью потенциально способны снизить риск тяжёлых побочных эффектов, вызванных использованием нескольких типов противораковых препаратов с различной функциональностью.

Многообещающая цитотоксическая активность плоскоквадратных *транс*-комплексов платины (NHC)PtX₂(амин) как против цисплатин-чувствительных, так и против резистентных клеточных линий [9] побудили Маринетти с соавторами к созданию серии биядерных [(NHC)PtX₂]₂(диамин) комплексов (**16a-d**, **17a-c**), которые обладают необычными структурными особенностями и содержат в себе два бифункциональных *транс*-конфигурированных платиновых центра. (Рисунок 7) [15]



- 16a:** R = C₆H₁₁, n = 3
16b: R = C₆H₁₁, n = 5
16c: R = C₆H₁₁, n = 7
16d: R = C₆H₁₁, n = 8
17a: R = 4-CF₃-C₆H₄, n = 3
17b: R = 4-CF₃-C₆H₄, n = 5
17c: R = 4-CF₃-C₆H₄, n = 7

Рисунок 7. Серия биядерных комплексов платины. [15]

Биядерные комплексы, как и моноядерный комплекс **6** проявляют хорошую антипролиферативную активность в микромолярном диапазоне, значительно выше чем цисплатин на линиях клеток KB3-1, SK-OV3, OVCAR-8, A2780, и MV-4-11, а также не формируют кросс-резистентность к цисплатину в клетках A2780/R. Наибольшая антипролиферативная активность моноядерных и биядерных

комплексов достигается на клеточной линии MV-4-11 (IC_{50} : 0.04 - 0.98 мкМ). Биядерные комплексы показывают стабильно более высокую активность (IC_{50} : 0.06 - 0.51 мкМ) по сравнению с мооядерным комплексом **6** (IC_{50} : 1.22 мкМ) против клеток A2780. Также можно отметить, что эти комплексы связываются с ДНК. Комплекс **6** и биядерные комплексы **16a** и **16c** были использованы для изучения молекулярного механизма возникновения цитотоксичности. В отличие от цисплатины, который индуцирует прерывание клеточного цикла, комплексы **6**, **16a** и **16c** способны вызывать апоптоз клеток A2780 путем транслокации апоптоз-индуцирующего фактора и каспазы 12 в ядро.

Простая процедура получения комплексов Pt(II)-NHC **18a-f**, содержащих амин, аминокислоту или её производное в качестве второго нейтрального лиганда была опубликована Беллемин-Лапонназом и соавторами (Рисунок 8) [16].

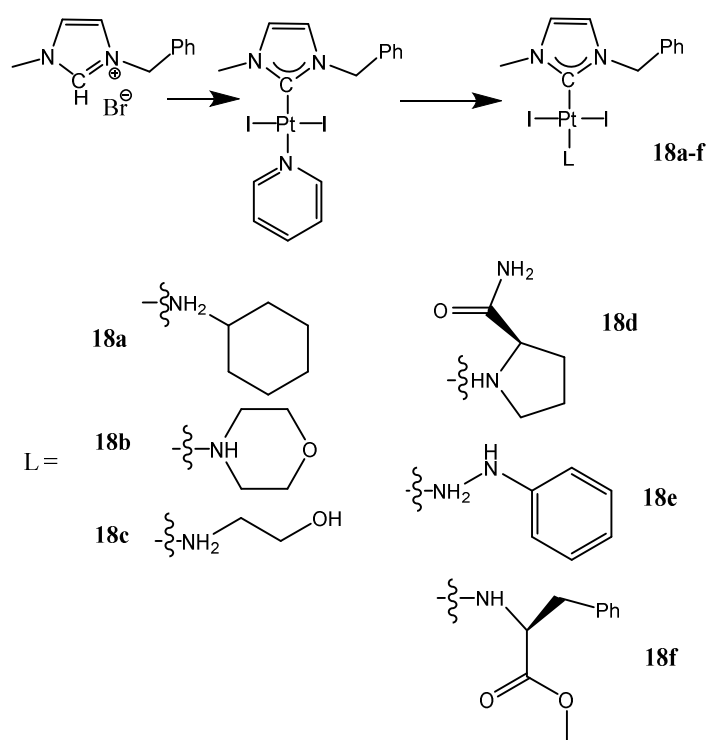


Рисунок 8. Некоторые диаминокарбеновые комплексы со вспомогательными лигандами: аминами и производными аминокислот [16].

Антипролиферативная активность представленных комплексов была изучена на различных линиях клеток опухолей человека (MCF-7, HCT116, PC3 и SK-OV3) и на здоровых клетках MRC5. Все исследованные комплексы показали меньшие значения IC_{50} (0.11 – 4.57 мкМ) по сравнению с цисплатином (9.37 – 34.8 мкМ).

Платиновые комплексы **18d** и **18f**, содержащие аминокислотные лиганды, проявляют наивысшую цитотоксическую активность с IC_{50} в наномолярном диапазоне против всех используемых клеточных линий включая цисплатин-резистентные клетки SK-OV3. Однако выбранные комплексы оказались менее селективными и проявили примерно такую же активность против здоровых клеток MRC5. Эта же группа исследователей также получила серию комплексов Pt(II) с NHC лигандами функционализированными спиртами, нитрилами и эфирами и полностью охарактеризованными различными методами [17]. Биологическая активность полученных комплексов платины с N-гетероциклическими карбенами была протестирована на раковых клетках человека MCF-7, HCT1 16, PC3 и сопоставлена с активностью против здоровых клеток MRC5 и EPC. Два нейтральных комплекса, содержащих эфирные группы проявляют наивысшую цитотоксическую активность с IC_{50} варьирующимися от 0.01 мкМ до 1.52 мкМ против раковых клеток. Однако, эти комплексы также проявляют высокую активность против не раковых клеток MRC5 и EPC со значениями IC_{50} от 0.04 мкМ до 1.2 мкМ. Помимо этого, Беллемин-Лапонназ *и др.* успешно использовали реакции конденсации для получения биоконъюгированных комплексов Pt-NHC [18-19]

Скоберт с соавторами опубликовали 5 новых платиновых комплексов (**19, 20a-d**) с (1,3-добензил)имидазол-2-илиденом с различными *транс*-расположенными уходящими группами и протестировали их цитотоксическую активность на семи видах раковых клеток (Рисунок 9) [12].

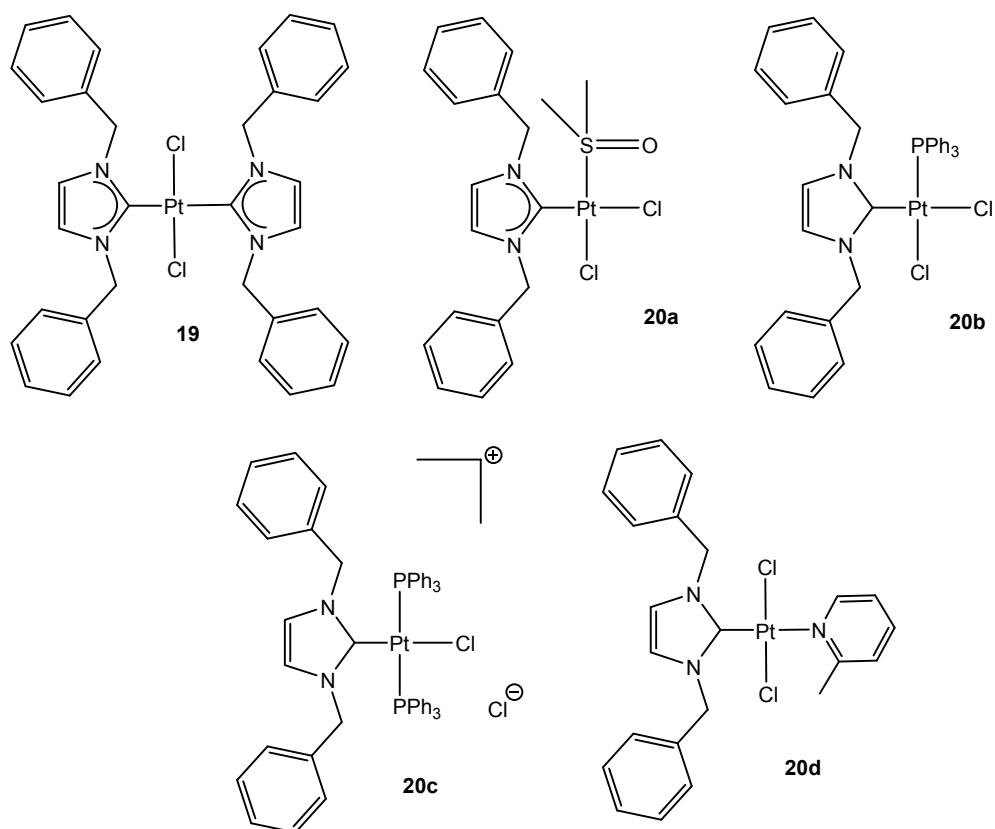


Рисунок 9. Платиновые комплексы с (1,3-добензил)имидазол-2-илиденом.

Все комплексы продемонстрировали низкие значения IC_{50} преимущественно в микромолярном диапазоне даже против цисплатин-резистентных клеточных линий. Наиболее активным оказался комплекс хлорид *транс*-(1,3-добензилимидазол-2-илиден)бис(трифенилфосфин)хлороплатины(II) **20c**. Значения его констант полуингибирования находятся в диапазоне 0.15-2.1 мкМ, тогда как у цисплатина $IC_{50} > 4,8$ мкМ. Отмечается, что воздействие комплекса на клетки не приводило к активации SOS-системы, то есть системы репарации ДНК. **20c** связывается с ДНК преимущественно путём запуска её агрегации и осаждения, что влияет на G1 фазу клеточного цикла в клетках меланомы. Помимо этого, *ex vivo* исследования с использованием срезов тканей показали, что нефротоксический эффект **20a-c** поддаётся лечению.

Синтезирована серия люминесцентных пинцерных комплексов платины(II) **21-33** с N-гетероциклическими карбенами. (Рисунок 10) Их цитотоксичность протестирована *in vitro* по отношению к клеткам HeLa. Наибольший цитотоксический эффект против этих клеток проявил комплекс **23** с константой полуингибирования 0.46 мкМ, в то время как IC_{50} цисплатина равна 10 мкМ.

Флюоресцентная микроскопия показала, что **23** эффективно накапливается в цитоплазме раковых клеток, что приводит к дисфункции их митохондрий и последующей смерти клетки. [20]

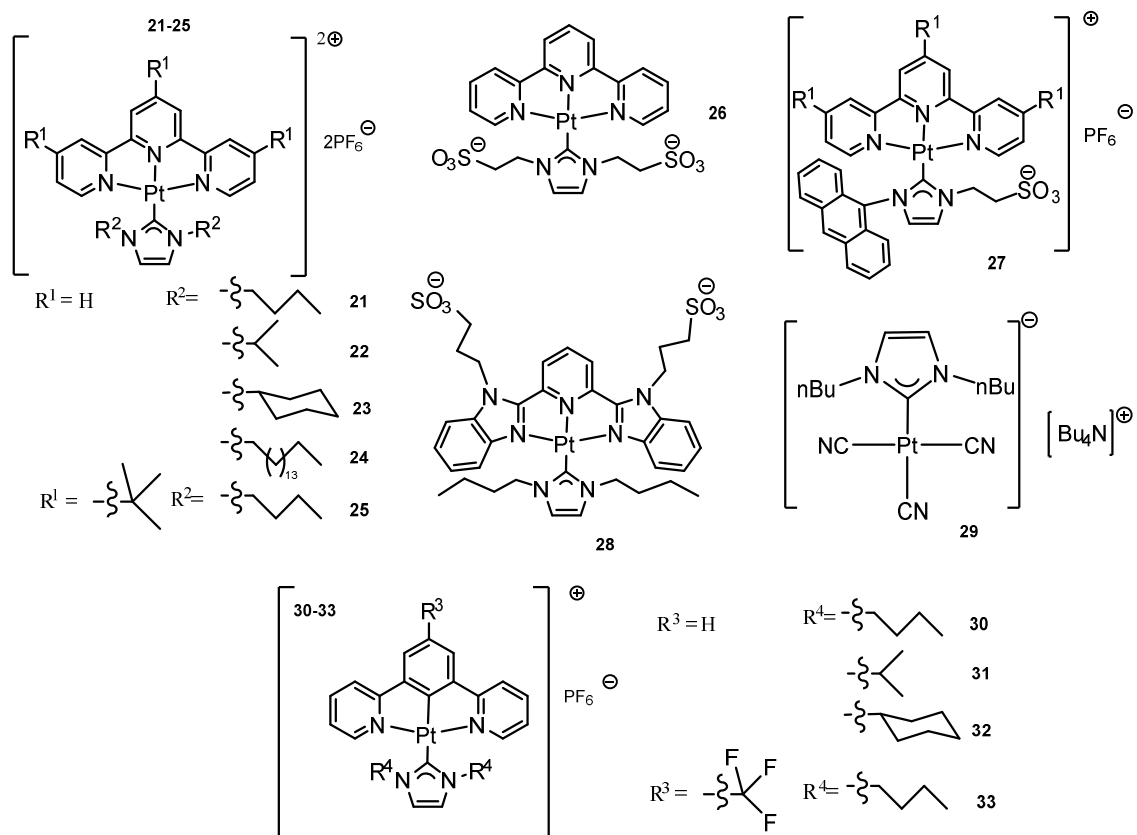


Рисунок 10. Люминесцентные пинцерные комплексы платины с N-гетероциклическими карбенами. [20]

Помимо этого, Че с соавторами разработали серию комплексов Pt(II), содержащих C^N и бис(NHC) лиганды и проявляющих сильные люминесцентные свойства (Рисунок 11) [21].

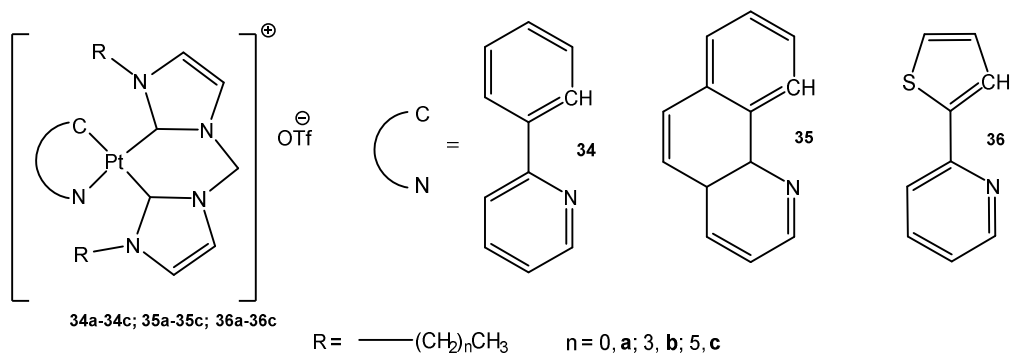


Рисунок 11. Комплексы Pt(II) с C^N и бис-N-гетероциклическими карбенами. [21]

Большая часть исследованных комплексов продемонстрировала впечатляющую цитотоксичность против линий раковых клеток. Наибольшей цитотоксичностью обладает комплекс **34c** с IC_{50} в диапазоне от 0.45 мкМ до 1.59 мкМ. **34c** в 5-60 раз более эффективен чем цисплатин. Цитотоксичность авторы объясняют апоптозом клеток, который вызван повреждением эндоплазматической сети и дисфункцией митохондрий. Такие выводы основываются на данных вестерн-блоттинга и экспериментах по деполяризации митохондрий. Кроме того, комплексы Pt(II) обладают большей аффинностью к бычьему сывороточному альбумину нежели к ДНК и могут специфично локализоваться в области эндоплазматической сети. Некоторые комплексы платины, например **34a** проявляют фотоцитотоксичность по отношению к раковым клеткам.

Помимо этого, некоторые комплексы платины(II), например **37** (Рисунок 12), обнаруживают люминесцентные свойства, чувствительные к изменению локального окружения, что может быть использовано для детектирования несоответствий ДНК. [22]

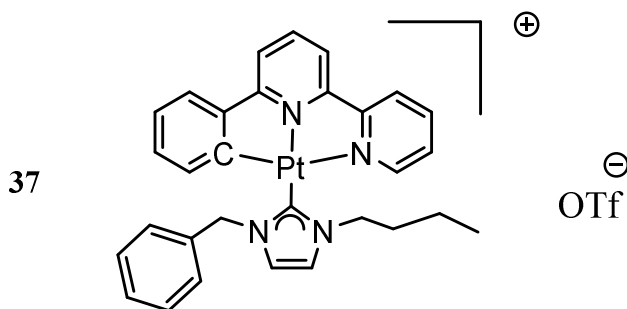


Рисунок 12. Люминесцентный комплекс Pt(II) **37**.

Такие комплексы способны различать клетки с различными уровнями MMR и отличать раковые клетки прямой кишки от нормальных тканей. Эти результаты свидетельствуют о том, что комплексы платины(II) являются перспективными кандидатами для диагностики опухолей и лечения рака, и могут быть использованы в качестве скаффолдов при создании новых противораковых агентов для лечения MMR-дефицитных видов рака.

Биологическая активность комплекса **38** Pt(II)-NHC, содержащего CNC-пинцерный карбеновый лиганд (Рисунок 13), была исследована против клеточных линий рака молочной железы MCF-7, прямой кишки HCT116 и лёгких A549 методом МТТ анализа. [23]

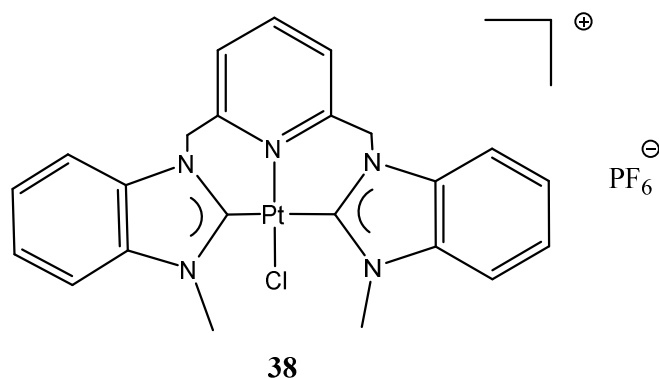


Рисунок 13. Комплекс Pt(II) **38** с CNC-пинцерным карбеновым лигандом.

К сожалению, этот комплекс проявляет невысокую цитотоксическую активность *in vitro* против клеток A549 (IC₅₀ = 40 мкМ).

1.2 Синтез циклических диаминокарбеновых комплексов платины

N-гетероциклические карбены являются подходящими лигандами для конструирования термически и химически стабильных комплексов платины. Соседние с углеродом 2 атома азота проявляют положительный мезомерный эффект за счёт своих неподелённых электронных пар. Это обуславливает сильную донорную способность лигандов и высокую стабильность образующихся комплексов.

Азиридин (1.2 – 1.5 эквивалента) **39** реагирует с RNC лигандом в нейтральных изоцианидных комплексах платины *cis*-Cl₂LPt(CNR) **40a-b** в тетрагидрофуране, образуя пятичленные циклические диаминокарбеновые комплексы **41a-b** согласно схеме 1. Авторами установлено, что арилизоцианиды в целом более активны по сравнению с алкильными аналогами. Также в работе отмечается, что аналогичные комплексы палладия в реакциях такого рода более реакционноспособны по сравнению с комплексами платины. [24]

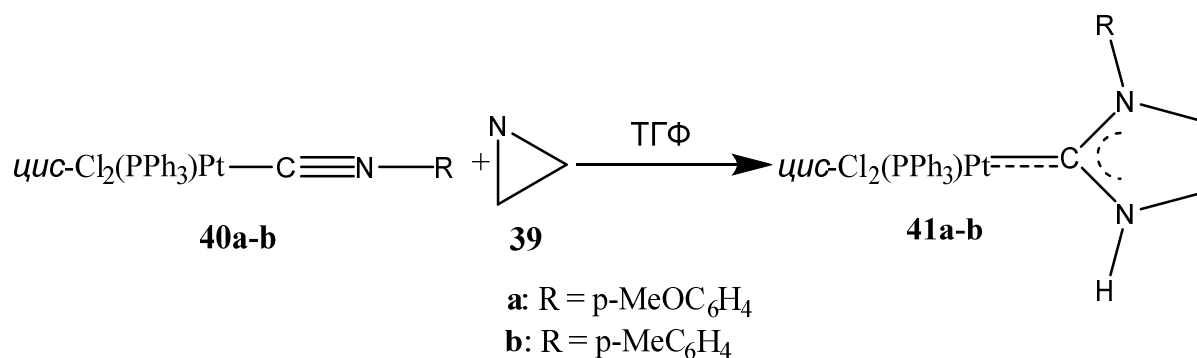


Схема 1.

В работе [25] авторами была произведена модификация диаминокарбеновых комплексов платины **42a-b** дитиокарбаматным лигандом, и получены соответствующие гетеролептические комплексы **43a-b**. (Схема 2)

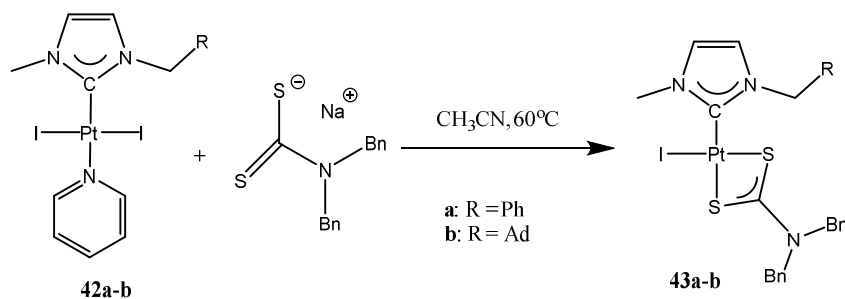


Схема 2.

В работе отмечается, что при координации к атому платины серосодержащих лигандов активность комплекса по отношению к биомолекулам, особенно содержащим сульфгидрильные группы, понижается, а, следовательно, понижается токсичность комплекса.

При взаимодействии известного комплекса серебра **44** с половиной эквивалента тетрахлоуплатината калия был получен комплекс платины с N-гетероциклическим карбеном **45** [12].

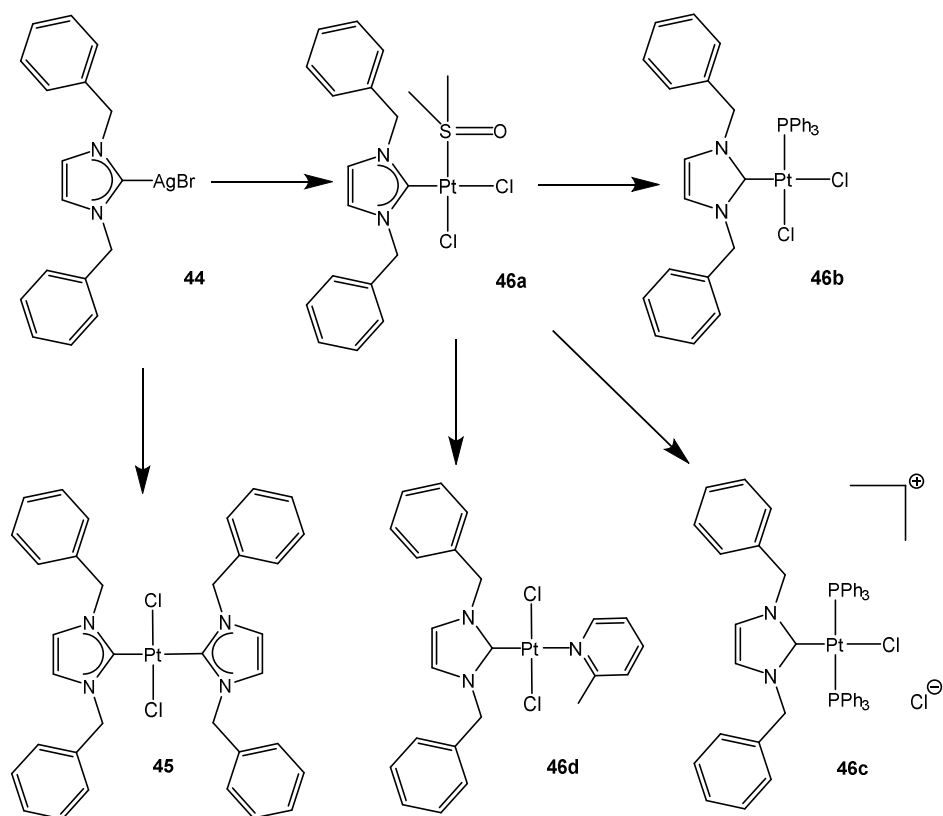


Схема 3. Получение диаминокарбеновых комплексов с (1,3-дибензил)имидазол-2-илиденом. [12]

Завершение реакции переметаллирования было установлено на основании данных ЯМР ^{13}C : наблюдался сильнополюный сдвиг сигнала карбенового атома углерода от 181.3 м.д. в комплексе **44** к 166.0 м.д. в комплексе **45**. *Цис*-(NHC)(DMSO)PtCl₂ комплекс **46a** был получен при взаимодействии комплекса **44** с одним эквивалентом тетрахлороплатината калия в ДМСО при 60 градусах. Его спектр ЯМР ^1H демонстрирует эквивалентность протонов в имидазоле а также в диметилсульфоксиде, в то время как бензильные протоны неэквивалентны. Это подтверждает *цис*-конфигурацию карбенового и диметилсульфоксидного лиганда, а также перпендикулярную ориентацию имидазольного кольца по отношению к фрагменту PtCl₂(DMSO).

Комплекс **46b** получен при взаимодействии одного эквивалента трифенилфосфина с **46a**, а затем был выделен перекристаллизацией из смеси дихлорметан/гексан. Продукт **46c** образуется при взаимодействии **46a** с избытком трифенилфосфина. Обе реакции проходят довольно быстро, в течение 30-90 минут.

Продукт **46d** получен путём взаимодействия **46a** с 2-пиколином в течение шести дней при комнатной температуре.

Получена серия биядерных $[(\text{NHC})\text{PtX}_2]_2$ (диамин) комплексов (**16a-16d**, **17a-17c**), которые содержат два платиновых центра в *транс*-конфигурации. (Схема 4) [15]

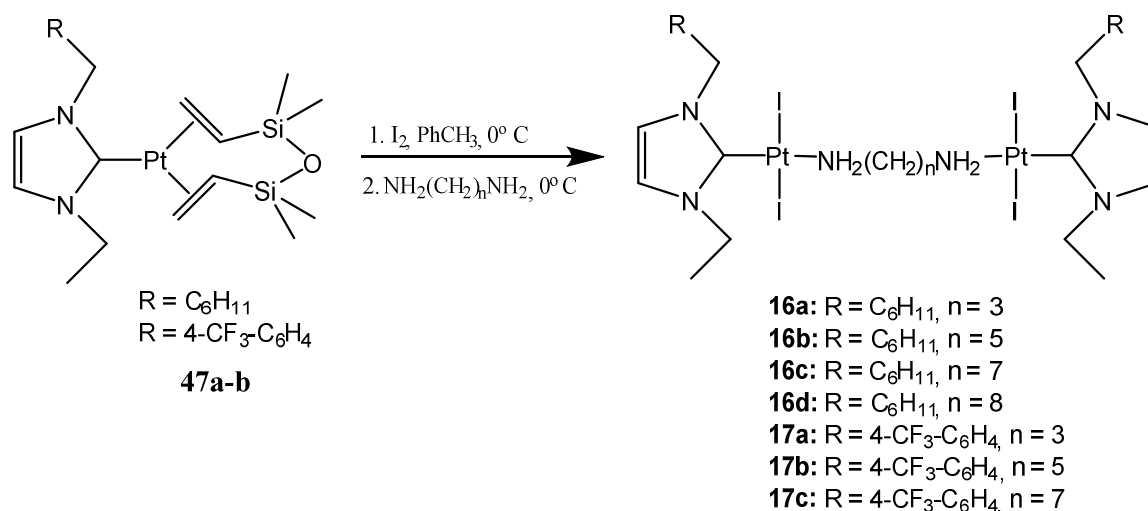


Схема 4. Получение биядерных комплексов платины.

Исходные комплексы **47a-b** были окислены иодом в толуоле при 0° . При последующем добавлении диамина происходит его координация по двум металлоцентрам платины и образование комплексов **16-17**. Продукты были выделены колоночной хроматографией на силикагеле.

1.3 Синтез ациклических диаминокарбеновых комплексов платины

Получить ациклические диаминокарбеновые комплексы можно прямым комплексообразованием металлоцентра и свободных карбенов, приготовленных *in situ* депротонированием соответствующих прекурсоров [26-27], трансметаллированием ациклических диаминокарбеновых комплексов, реакцией солей металлов с хлориминиевыми солями, либо присоединением N-нуклеофилов к изонитрилам, координированным к металлоцентру [28-29]. (Схема 5) Первый подход, как правило, требует очистки целевого ациклического

диаминокарбенового комплекса от побочных продуктов и прекурсоров карбенов, поскольку депротонирование *in situ* как правило требует избытка реагента. Такие реакции обычно идут с низкими или умеренными выходами.

В связи с этим альтернативный подход, базирующийся на металлопрототируемом нуклеофильном присоединении к изонитрилам является более удобным маршрутом к ациклическим металлокарбенам. Кроме того, чёткий контроль соотношения между металлосодержащим прекурсором и карбеновым лигандом обеспечивает получение строго определённого комплекса. [30]

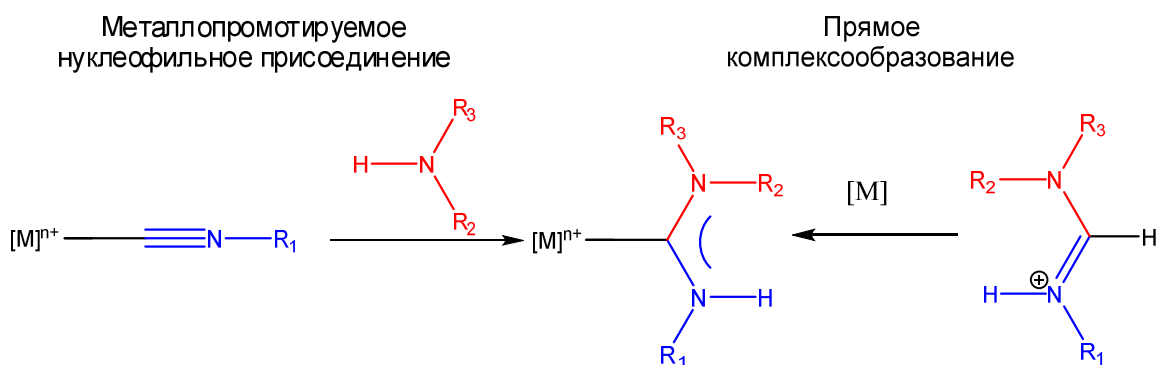


Схема 5. Получение ациклических диаминокарбеновых комплексов.

Получаемые соединения стабильны на воздухе и не подвержены разложению или иным нежелательным изменениям. [31] Из последних литературных данных также известно, что диаминокарбеновые комплексы платины способны проявлять противоопухолевую активность. Примечательно, что цитотоксичность некоторых таких соединений по отношению к раковым клеткам выше, чем по отношению к здоровым, что позволяет предполагать перспективность этого типа комплексов для дальнейших исследований. [32]

Ациклические диаминокарбены являются более сильными донорами по сравнению с N-гетероциклическими карбенами [33] и, кроме того, они обладают большим стерическим объёмом в связи со значительно большими углами N-C-N (121° против $104,7^\circ$). [34] Однако, в некоторых случаях получение ADC и их комплексов с металлами является более сложным. [35]

Добавление избытка метилизоцианида к водному раствору тетрахлороплатината с последующим добавлением гексафторфосфата аммония приводит к образованию бесцветного кристаллического соединения

$[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{Pt}][\text{PF}_6]_2$ **48**. [36] Авторы ожидали, что для комплекса будет характерна реакция присоединения, сопровождаемая окислением платины до значительно более стабильной степени окисления +4. Однако стабильные окисленные формы такого комплекса выделены не были. Добавление к $[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{Pt}][\text{PF}_6]_2$ двух эквивалентов брома приводит к выделению комплекса платины(II) $[(\text{CH}_3\text{NC})_3\text{PtBr}][\text{PF}_6]$ **49**. Образование этого комплекса может объясняться первоначальным окислительным присоединением с образованием $[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{PtBr}_2][\text{PF}_6]$ и последующим восстановлением, выделением свободного метилизоцианида и бромид-аниона. Восстановителем может выступать координированный метилизоцианид, растворитель (ацетонитрил) или возможные примеси в растворе. Отдельные случаи, в которых металлоионы восстанавливаются изоцианидами, описаны в литературе [37]. После добавления йода к исходному комплексу вместо брома изменений не произошло (Схема 6).

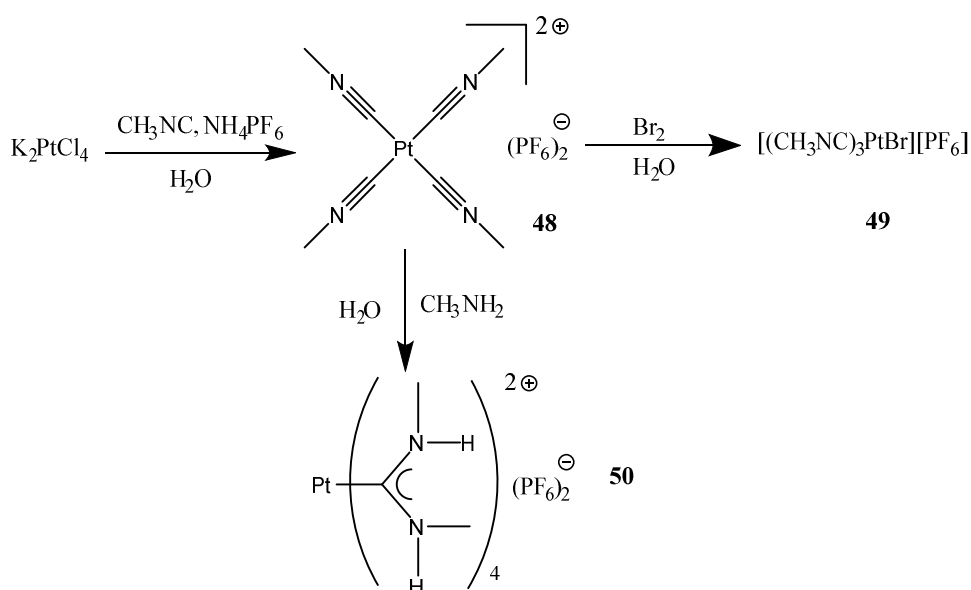


Схема 6.

Метиламин реагирует в водной среде с $[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{Pt}][\text{PF}_6]_2$ и образует бесцветный, кристаллический, стабильный на воздухе продукт **50**, в котором 4 моль амина присоединяются к исходному соединению. Комплекс необычен, поскольку он является первым комплексом переходного металла, в котором ион координирован исключительно лигандами резонансно-стабилизированного карбенового типа. Возможность его получения в водной среде свидетельствует о его гидролитической стабильности. Авторы отмечают, что комплекс не

взаимодействует с бипиридином или трифенилфосфином в ацетонитриле, замещения лигандов не происходит. Йодом комплекс не окисляется. Стабильность этого комплекса может частично объясняться стерическим экранированием металла лигандами.

Добавление аминопиридинов и амидинов к $[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{Pt}]^{2+}$ приводит в обоих случаях как к замещению изоцианидного лиганда, так и к присоединению. Ацетамидин и N,N'-диметилформаமிдин реагируют с $[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{Pt}]^{2+}$ с образованием хелатных комплексов **51** and **52** соответственно. [36] (Схема 7)

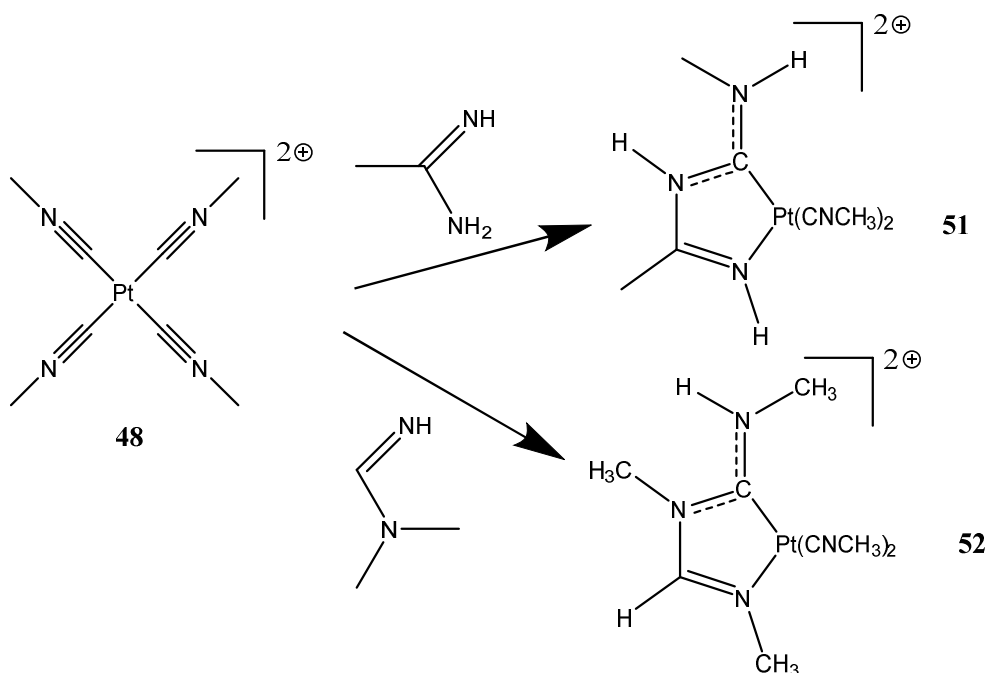


Схема 7.

Аналогично 2-аминопиридин и 2-амино-6-метилпиридин реагируют с $[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{Pt}]^{2+}$ с образованием **53** и **54**. (Схема 8)

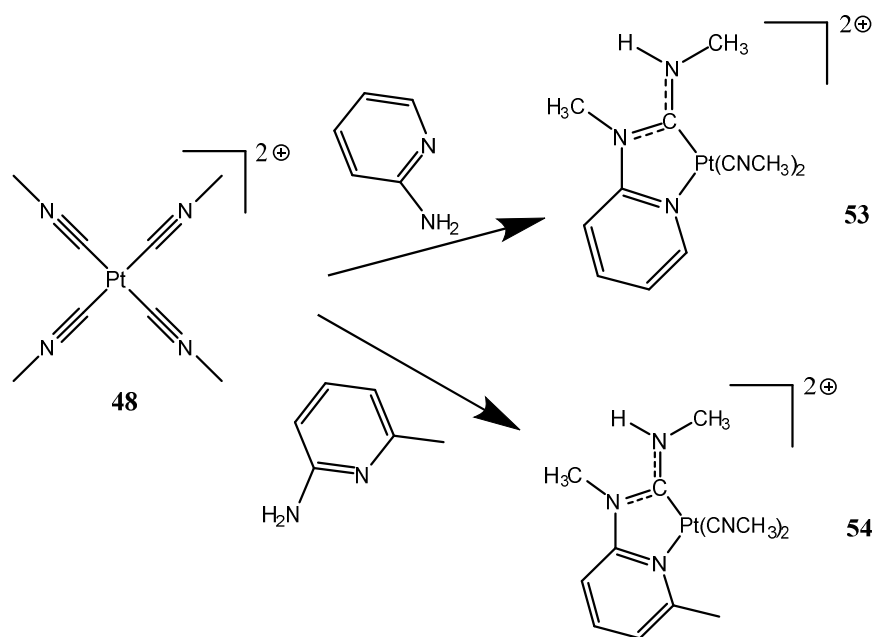


Схема 8.

Эти комплексы были получены в водной среде. В качестве противоиона выступает тетрафтороборат-анион. Комплексы стабильны в растворе в умеренно кислой среде, а также в присутствии кислорода. Однако они постепенно разрушаются в основных условиях. Эти комплексы демонстрируют среднюю растворимость в ацетонитриле, нитрометане и ДМСО, а также несколько меньшую растворимость в воде. Хелатирующие лиганды в этих комплексах могут претерпевать обратимое протонирование, и, следовательно, каждый комплекс может существовать в виде ди- или монокатиона. Во многих случаях только одна форма каждого конкретного комплекса может быть выделена. Какая конкретно форма будет получена, зависит от рК комплекса и от относительной лёгкости кристаллизации обеих форм.

Реакцию можно модифицировать и получить комплекс с тридентатным лигандом. При добавлении 2,6-диаминопиридина к $[(\text{CH}_3\text{NC})_4\text{Pt}]^{2+}$ образуется комплекс **55**. (Схема 9)

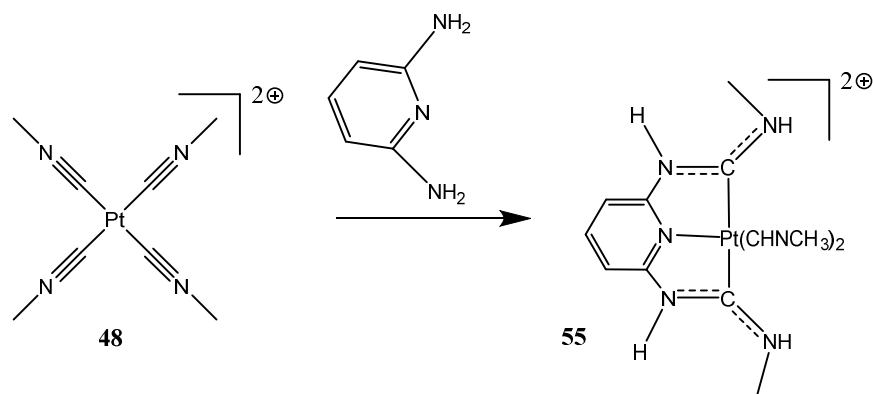


Схема 9.

Реакция биацетилдигидразона с исходным комплексом ведёт к формированию соединения **56**. В этой реакции одновременно формируется как хелатирующий лиганд, так и имидазольное кольцо. (Схема 10) [37]

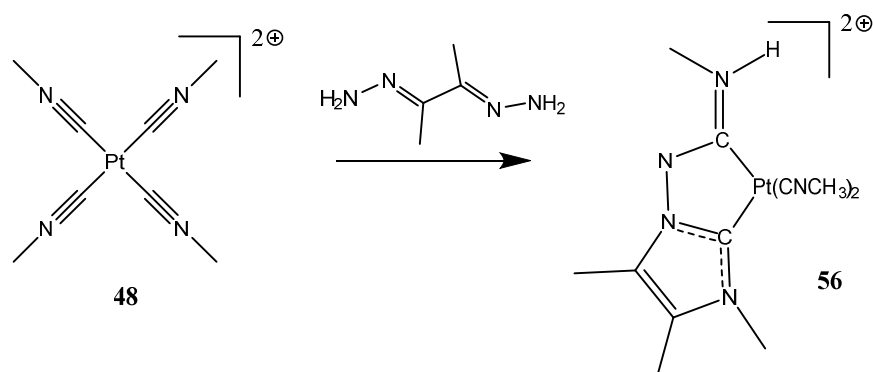


Схема 10.

Изоцианидный атом углерода является потенциальным электрофильным центром в реакциях образования карбеновых комплексов. Азетидин (1.2 – 1.5 эквивалента) реагирует в ТГФ с RNC лигандом в каждом из нейтральных или катионных изоцианидных комплексов платины **57a-b**, **58**, ранее описанных в литературе, [38] и образует соответствующие диаминокарбеновые комплексы **59a-b**, **60**. (Схема 11)[39]

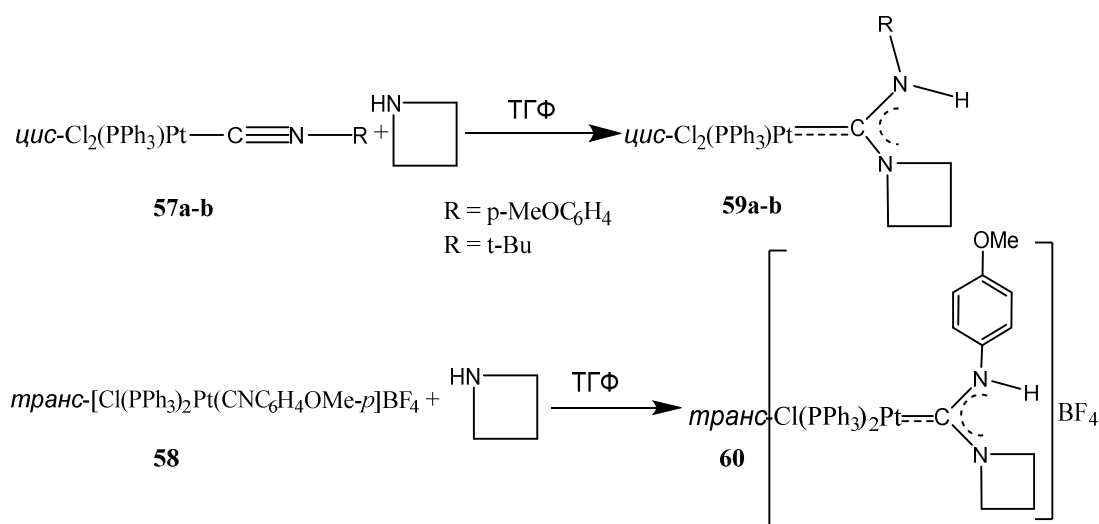


Схема 11.

Помимо этого, нейтральный изоцианидный комплекс *cis*-[PtCl₂(PMe₂Ph)(CNC₆H₄-*p*-OMe)] **61** реагирует в ТГФ с двумя эквивалентами азетидина, образуя катионный ациклический диаминокарбеновый комплекс **62** (Схема 12). В этой реакции азетидин замещает хлоридный ион во внутренней координационной сфере.

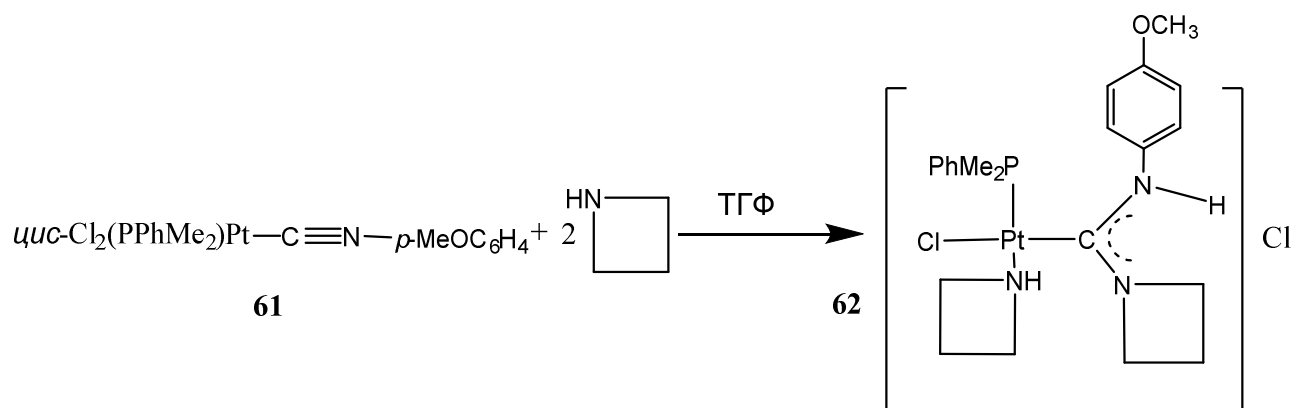


Схема 12.

Все комплексы выделены в виде белых кристаллических веществ, растворимых в дихлорметане, но нерастворимых в диэтиловом эфире и в гексане. Аминокарбеновый протон не претерпевает обмена Н/Д. Более того, попытки депротонировать карбеновые атомы азота в комплексах с помощью бутиллития оказались безуспешными, реакция проводилась в течение 12 часов в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Низкая подвижность NH протона в таких комплексах контрастирует с ранее обнаруженной в комплексах

$[\text{PtBr}(\text{PPh}_3)_2\{\text{CN}(\text{Ar})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\}]\text{BF}_4$ [40], которые легко депротонируются бутиллитием или гидридом натрия, давая соответствующие имино комплексы. [39]

Если говорить о механизме описанных реакций, вероятно, что они включают в себя нуклеофильную атаку азетидина по изоцианидному углероду и последующий перенос протона к иминовому атому азота, как это предлагается в некоторых исследованиях нуклеофильной атаки анилинов по атому углерода координированного изоцианида [41].

Несколько ациклических диаминокарбеновых комплексов платины было получено в результате нуклеофильного присоединения 2-аминопиридинов к изоцианидам платины. Так реакция 1 эквивалента аминопиридина с **63** *цис*- $[\text{PtCl}_2(\text{CNXyl})_2]$ в хлорформе в течение 12 часов при 40° C привела к образованию диаминокарбенового комплекса платины $[\text{PtCl}\{\text{C}(\text{NHC}_5\text{H}_4\text{N})\text{-N}(\text{H})\text{Xyl}\}\text{CNXyl}]\text{Cl}$ **64** с выходом 85%. Последующая реакция приготовленного таким образом соединения с эквимольным количеством *цис*- $[\text{PtCl}_2(\text{CNXyl})_2]$ при добавлении 2 эквивалентов твёрдого карбоната калия привела к образованию биядерного комплекса **65**, содержащего различные ADC-лиганды, выход составил 75%. (Схема 13)

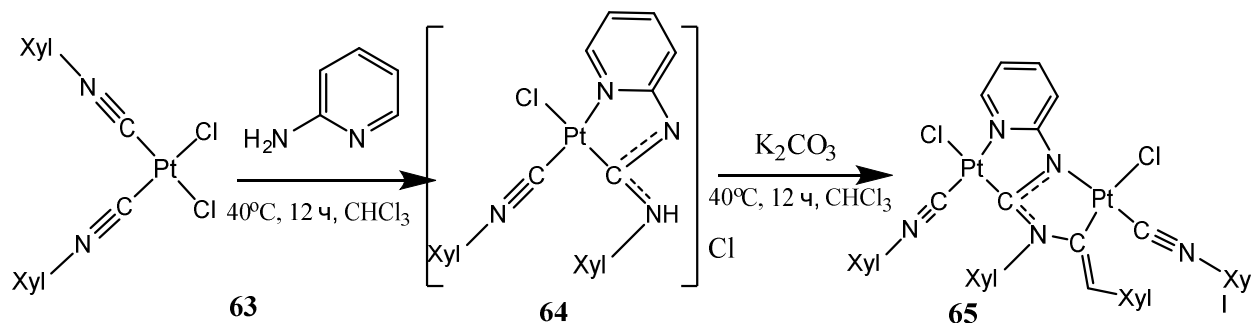


Схема 13.

В этой реакции комплекс **64** играет роль нуклеофила по отношению к CNR-лиганду второй молекулы исходного комплекса **63**. Комплексы Pt-ADC, получаемые таким образом, являются фотокатализаторами гидросилилирования алкинов. [42]

Изоцианидные комплексы **66a-b** реагируют с диэтиламином или аммиаком с образованием карбеновых комплексов **67-69** с высокими выходами. [43] Авторами отмечено, что в этой реакции амин атакует только один изоцианидный лиганд. При использовании избытка диэтиламина структура комплексов сохранялась такой, как

это показано на схеме. Однако, при пропускании аммиака через растворы одних и тех же комплексов в ТГФ были получены различные результаты, зависящие от изоцианидов. В то время как из комплекса **66a**, содержащего *tert*-бутилизоцианид в этой реакции получался смешанный изоцианид-карбеновый комплекс **67**, взаимодействие аммиака и комплекса **66b**, содержащего 2,6-ксилизоцианид, давало бискарбеновый комплекс **68**. (Схема 14)

Выделение комплекса **67** проводилось путём частичного упаривания ТГФ и добавления диэтилового эфира, в то время как комплекс **68** выпадает в осадок в ТГФ.

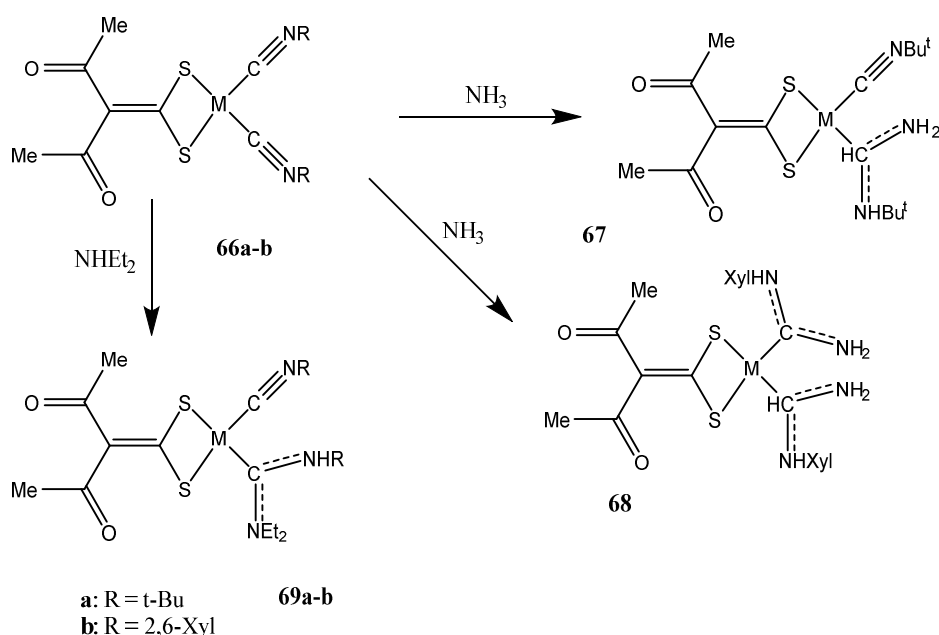


Схема 14.

Вероятно, реакции образования комплексов **67-69** зависят от стерических факторов, поскольку комплексы с двумя карбеновыми лигандами $[\text{C}(\text{NR}_2)\text{NHR}]$ формируются при компактных заместителях R ($\text{H} < \text{Et}$), и R' ($\text{Xyl} < \text{t-Bu}$)[43]

После добавления к *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{CNXyl})_2]$ **63** одного эквивалента N-фенилбензамидина **70** реакционная смесь постепенно меняет цвет с бледно-жёлтого на жёлтый. (Схема 15) [44]

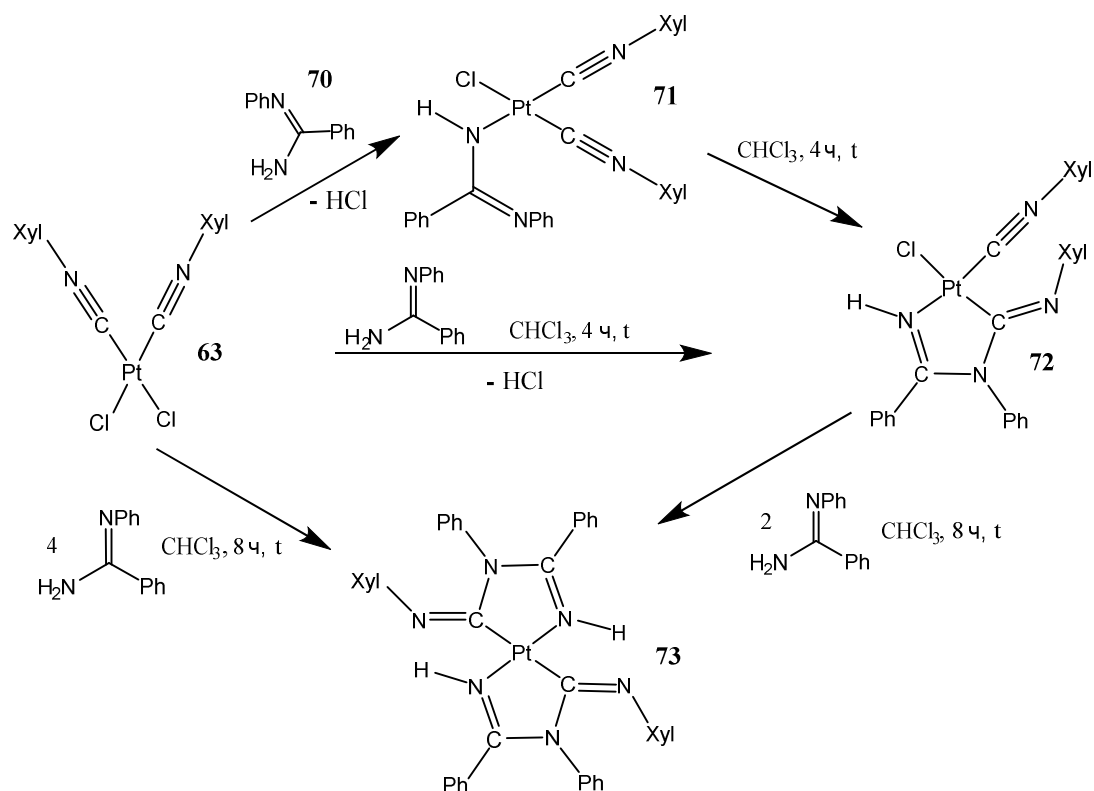


Схема 15.

Реакция проводится в течение двух часов. Выход продукта **71** согласно ЯМР составляет 80%, в смеси присутствуют два неизвестных компонента, что было установлено с помощью тонкослойной хроматографии. Выделить продукт в чистом виде не удалось в связи с недостаточной стабильностью при комнатной температуре, в итоге был выделен комплекс **72**. Комплекс **72** был также получен по одностадийной процедуре при кипячении смеси *cis*-[PtCl₂(CNXyl)₂] и N-фенилбензамида в хлороформе в течение 4 часов.

При взаимодействии исходного комплекса с двумя эквивалентами N-фенилбензамида в хлороформе нет существенной разницы в скорости образования продукта **71**, однако он оказался существенно загрязнён N-фенилбензамидом, его гидрохлоридом, а также продуктом **72** и некоторыми другими неизвестными примесями.

При кипячении смеси **63** и **70** в соотношении 1:4 в течение 8 часов был получен ярко-жёлтый комплекс **73** с выходом 65%, процесс сопровождался выпадением осадка гидрохлорида N-фенилбензамида. Несколько более высокий выход (70%) достигается при кипячении смеси **72** и двух эквивалентов фенилбензамида в течение 8 часов. (Схема 15)

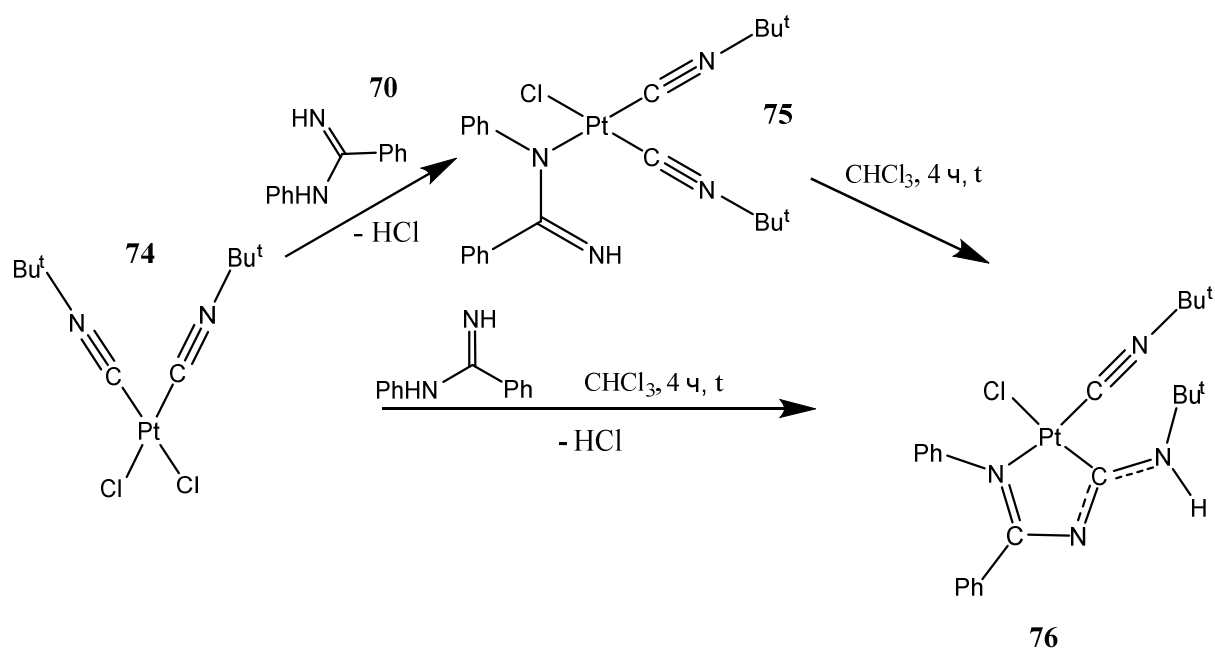


Схема 16.

Реакция *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{CNBu}^t)_2]$ **74** с реагентом **70** происходит существенно медленнее по сравнению с предыдущими (Схема 16). Эквимольная смесь реагентов в хлороформе медленно меняет цвет с бледно-жёлтого на жёлтый. Согласно ЯМР продукт **75** был получен с выходом 75%. После этого раствор кипятился в течение 4 часов, в результате чего был получен продукт **76** с выходом 85%. Комплекс **76** был также приготовлен без промежуточной стадии кипячением смеси **74** и **70** в течение четырёх часов. Попытки получить комплекс аналогичный **73** (Схема 15) не увенчались успехом даже при существенном изменении условий реакции, например, при кипячении реагентов в смеси хлороформа и нитрометана или изменении соотношения реагентов до 1:8.

При взаимодействии эквимольных количеств комплекса **77** и реагента **70** в хлороформе, реакционная смесь в течение одного часа поменяла свой цвет с бледно-жёлтого на ярко-жёлтый. (Схема 17)

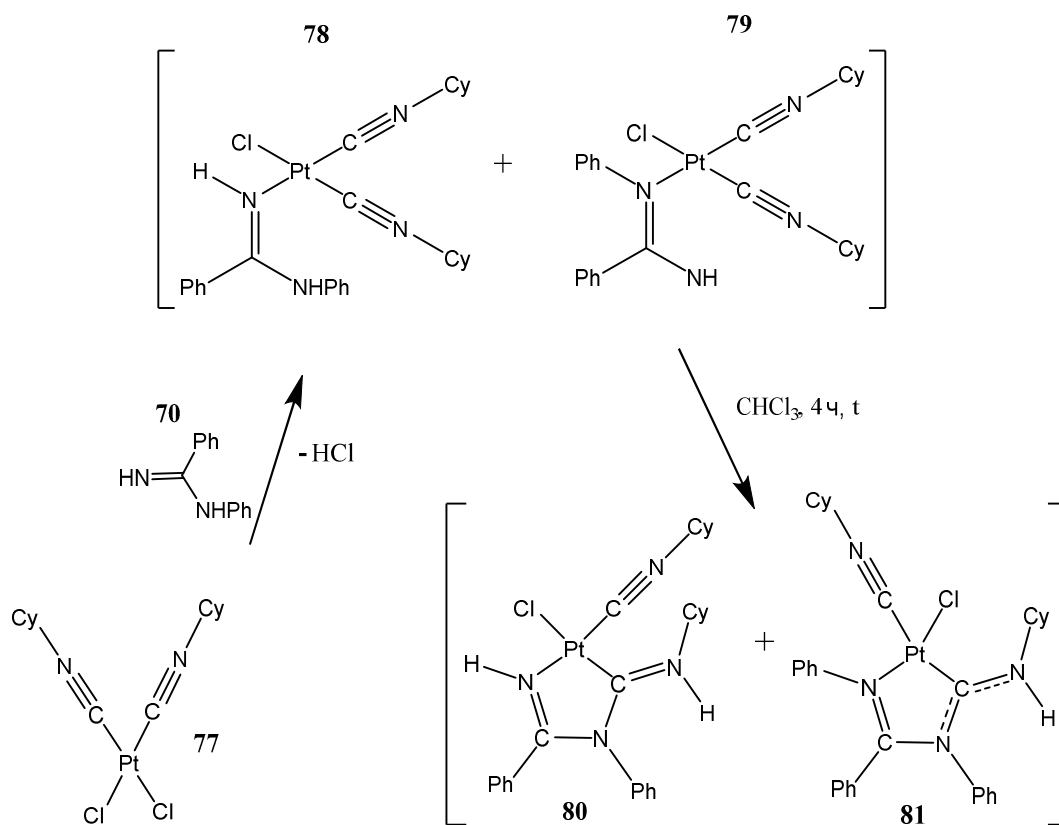


Схема 17.

Мониторинг показал присутствие смеси двух продуктов **78** и **79** с общим выходом 95% в соотношении 1:1. Попытка выделить их в чистом виде оказалась неудачной в связи с их постепенной трансформацией в продукты **80** и **81**. При комнатной температуре этот процесс весьма медленный и не приводит к высоким выходам через 1 неделю стояния. Смесь **78** и **79** прокипятили и получили **80** и **81** с выходом 65%. [44]

Установлено, что реакция между *цис*-[PtCl₂(CNR)₂] (**77**, **63**, **82**) и реагентом **83** в хлороформе при комнатной температуре не идёт, после двух дней стояния в растворе обнаружены только исходные соединения. Однако при кипячении реакция прошла в течение 8 часов и были получены продукты **84-86** с выходами 80-85%. (Схема 18) [30]

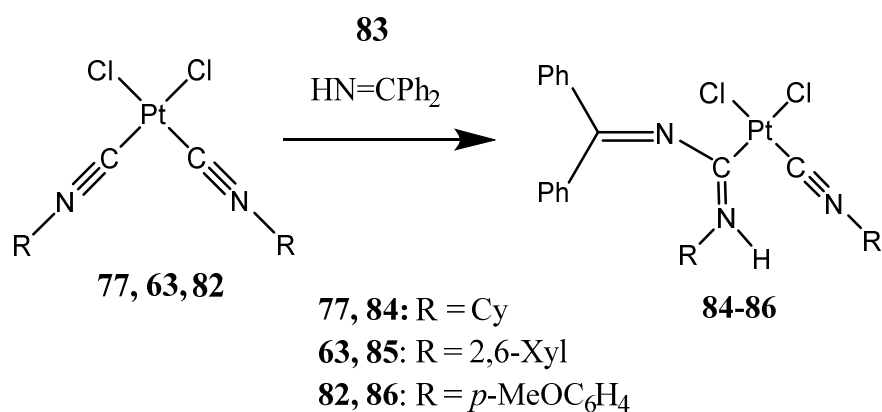


Схема 18.

Все комплексы устойчивы на воздухе и не гидролизуются в диапазоне температур 20-80°. Аналогичная реакция с *cis*-[PtCl₂(CNBu^t)₂] не идёт даже при длительном кипячении. После одного дня нагревания реакционной смеси были обнаружены только реагенты и малые количества неизвестных примесей.

Авторами сделана попытка сократить время реакции путём увеличения температуры, а также использования избытка нуклеофила **83**. Реакция проводилась в кипящем 1,2-дихлорэтано. Реакция комплекса **77** не началась после двух часов, что было установлено с помощью тонкослойной хроматографии. У остальных реакций снизилась селективность, выходы упали до 55-60%. Использование избытка реагента **83** не дало положительного результата, потребовалась очистка целевых соединений от продуктов его разложения.[30]

Получение комплекса платины(IV) опубликовано Такагаши и соавторами. [45] (Схема 19)

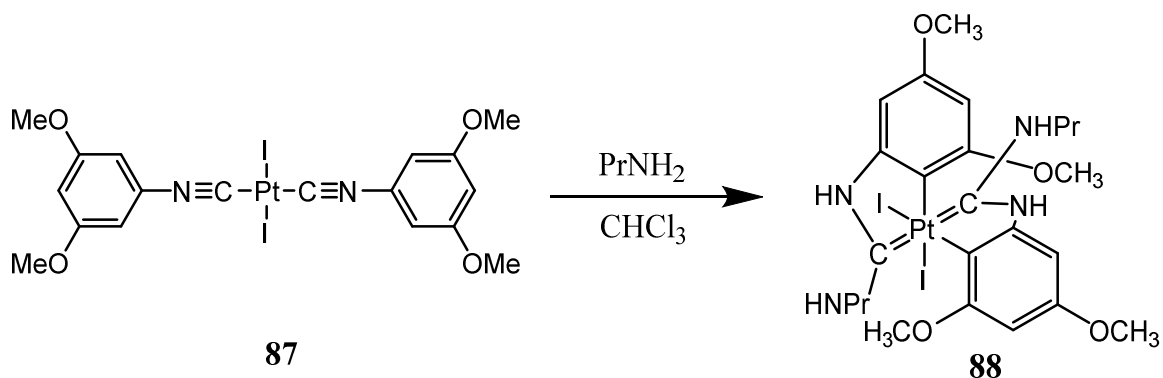


Схема 19.

При реакции *транс*-дииодобис(3,5-диметоксифенилизотиоцианид)платины(II) **87** с пропиламино в хлороформе образуется комплекс **88** платины(IV). Реакция

велась в течение 48 часов при комнатной температуре, получившийся осадок был отфильтрован и перекристаллизован из смеси хлороформ/ацетон. Авторы обращают внимание, что оба изоцианидных лиганда претерпевают трансформацию в диаминокарбеновые и, одновременно с этим, происходит металлирование фенильных колец. В этом процессе окислителем выступает кислород воздуха, поскольку при проведении аналогичных реакций в инертной атмосфере образуются комплексы Pt(II). [46]

Комплексы **90a-c**, **91**, **92** были выделены с выходом 20-50% после перемешивания в течение двух часов смеси 3,4-диарил-1H-пиррол-2,5-дииминов **89a-c** в хлороформе и *цис*-комплексов **77**, **74** и **82** при комнатной температуре. [47] Диарилпирролдиимины, содержащие электроноакцепторные заместители **89d-f** реагируют значительно медленнее по сравнению с их аналогами, содержащими донорные группы. Так, при взаимодействии **89d-f** с исходными комплексами в течение пяти часов в кипящем хлороформе комплексы **90d-f** были выделены с выходами 12-22%. Во время реакции один изоцианидный лиганд в исходных комплексах подвергается нуклеофильной атаке иминогруппы пирролдиимина, в то время как второй изоцианид не затрагивается. Одновременно с этим, атом азота пиррольного цикла координируется к металлоцентру, таким образом замыкая пятичленный металлоцикл. (Схема 20)

77, 74, 82

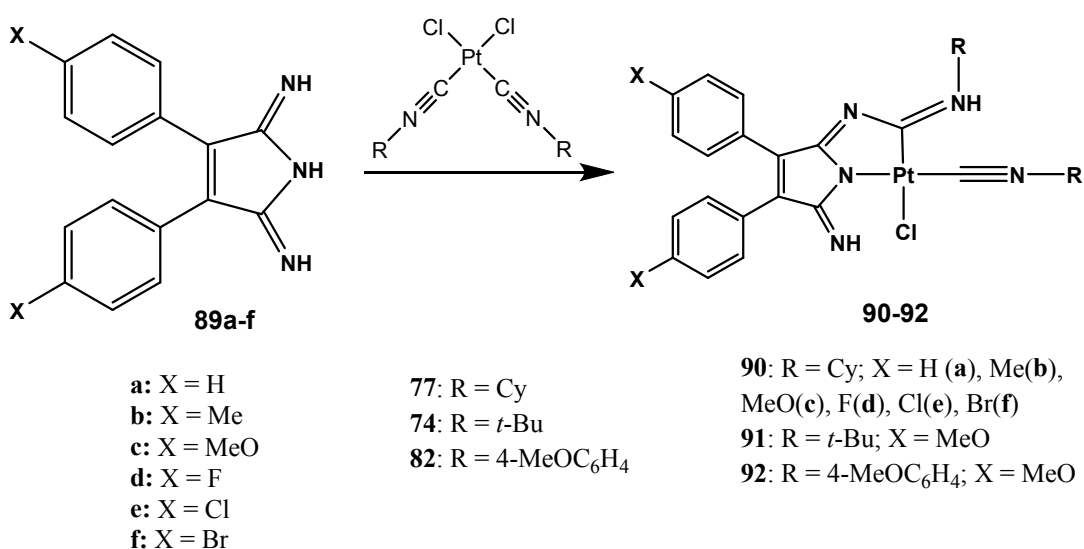


Схема 20.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Выбор исходных соединений

Целью нашей работы является получение новых ациклических диаминокарбеновых комплексов платины.

Как уже было сказано ранее, наиболее удобным способом получения диаминокарбеновых комплексов является металлопрототируемое нуклеофильное присоединение N-нуклеофилов к изонитрильным комплексам платины.

В качестве исходных комплексов нами были выбраны следующие изонитрильные комплексы платины(II): *транс*-дидиодобис(2-метил-6-хлорфенилизоцианид)платина(II) **93** и серия комплексов вида *цис*-бис(изонитрил)дихлороплатина(II) **63, 74, 77, 94**. (Рисунок 14)

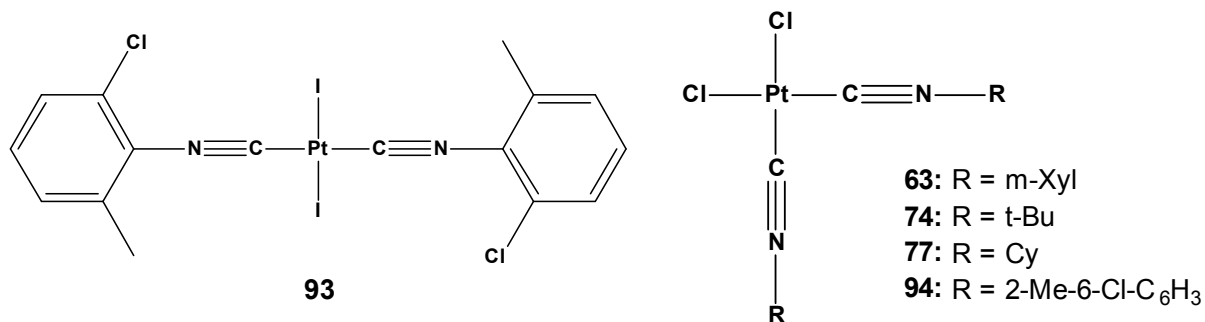


Рисунок 14. Исходные комплексы платины(II). **63, 74, 77, 94**

В качестве нуклеофилов использовались 3,4-диарил-1*H*-пиррол-2,5-диимины **89a-e, 89g** и аминотиенопиридазины **95a-f** с различными ароматическими заместителями при атомах азота. (Рисунок 15)

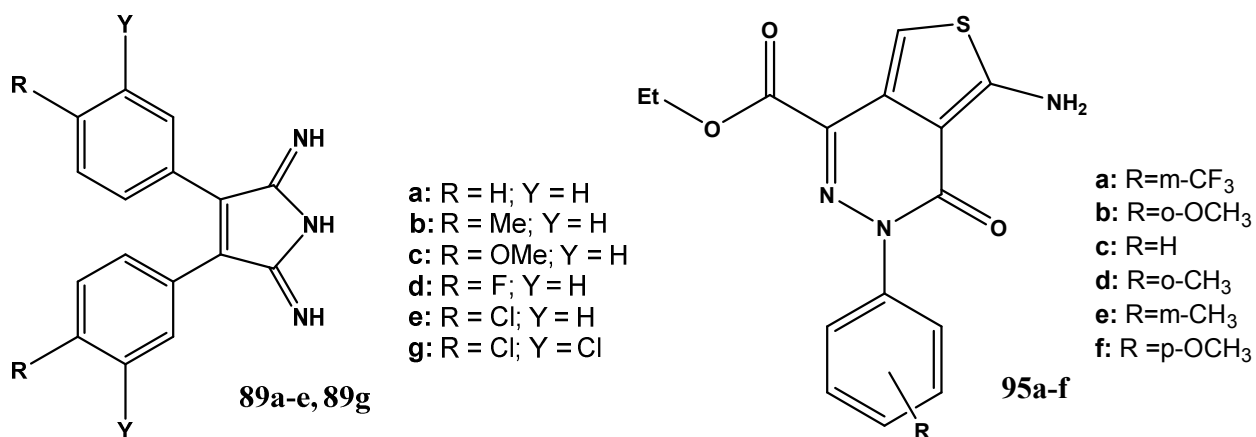


Рисунок 15. Исходные нуклеофилы.

Если говорить о первой серии реагентов, их выбор обусловлен тем, что сами по себе препараты, содержащие пиррольный цикл, довольно широко используются в медицинской практике. В качестве примера можно привести препарат «Сунитиниб», являющийся ингибитором тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухолей. Аминотиенопиридазины также проявляют биологическую активность в свободном виде, в том числе связанную с опухолевыми заболеваниями.

Оба этих класса соединений содержат несколько нуклеофильных центров, поэтому представляется интересным выяснить, по какому реакционному центру пойдет реакция.

2.2 Комплексы платины с 3,4-диарил-1*H*-пиррол-2,5-дииминами

Ранее в нашей лаборатории были изучены реакции бис(изонитрил)дихлороплатины(II) с 3,4-диарил-1*H*-пиррол-2,5-дииминами (где арил – это фенил, 4-метоксифенил, 4-метилфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил и 4-бромфенил). [47] Нами же исследована возможность получения диаминокарбеновых комплексов с использованием менее нуклеофильного 3,4-ди(3,4-дихлорфенил)-1*H*-пиррол-2,5-диимина. (Схема 21)

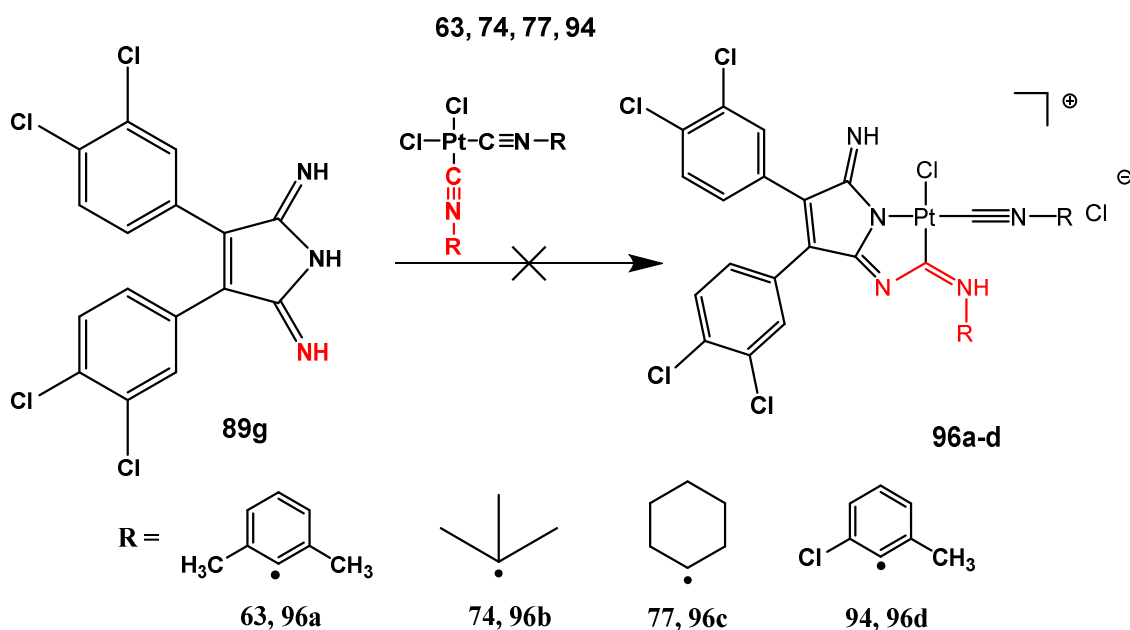


Схема 21.

Нами была проведена серия реакций между **89g** и серией изонитрильных комплексов. Все процессы проводились в ацетонитриле при температуре 82°C при перемешивании в течение 8 часов. Очистка реакционной смеси и выделение продукта проводилось методом колоночной хроматографии. После трёх итераций очистки в спектрах ЯМР ^1H наблюдались сигналы предположительно соответствующие целевым соединениям, однако спектральная картина не соответствовала чистому продукту. Ни один из искомым комплексов выделить в чистом виде не удалось. Мы можем сделать вывод, что электроноакцепторные ароматические заместители при пиррольном кольце оказывают существенное влияние на реакционную способность нуклеофилов этого вида. Особенно сильное влияние может оказывать тот факт, что атом хлора находящийся в положении 3 является исключительно электроноакцептором по индуктивному эффекту и не проявляет положительного мезомерного эффекта в отличие от атома хлора в положении 4.

При взаимодействии 3,4-диарилпирролдииминов с комплексом **93** $\text{PtI}_2(2\text{-Cl-6-MePhNC})_2$ была получена серия соответствующих диаминокарбеновых комплексов платины **97a-e**. (Схема 22)

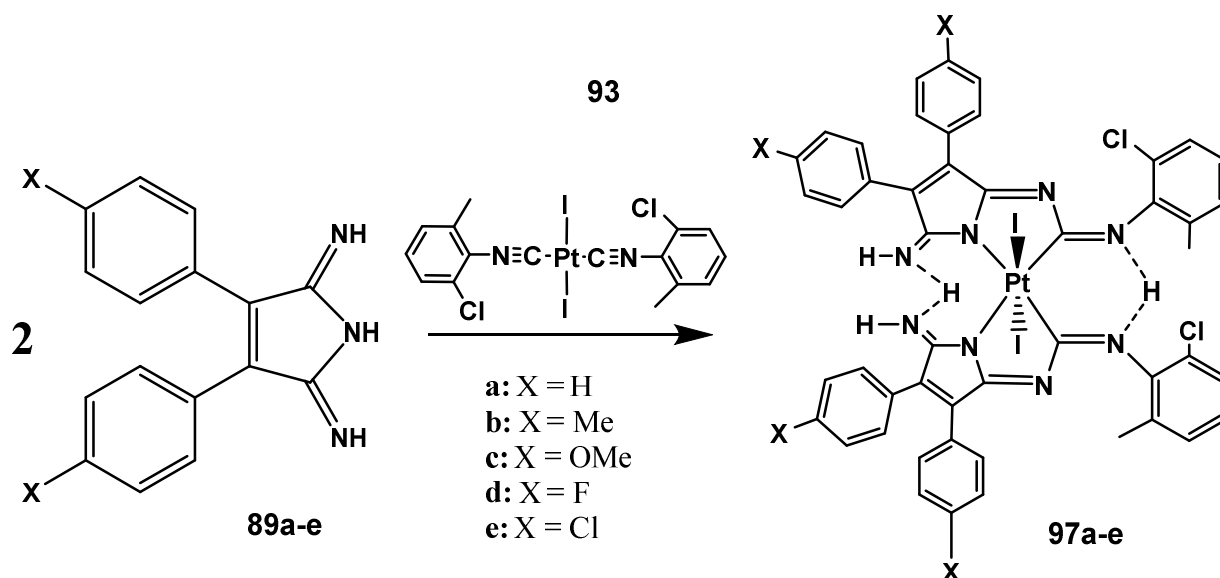


Схема 22.

Длительность проведения реакций в этой серии существенно зависела от нуклеофильности используемого диарилпирролдиимина и, следовательно, от донорности заместителя в ароматическом кольце. Так, например, реакция между

89с и **93** проводилась в течение двух часов, а цвет реакционной смеси практически сразу после смешивания реагентов становился ярко-красным, в то время как реакция **89е** и **93** проводилась в течение 8 часов.

Как и в случае с предыдущей серией, реакции велись в кипящем ацетонитриле, а очистка продуктов проводилась колоночной хроматографией. При синтезе этой серии комплексов также можно отметить, что выходы продуктов тем выше, чем более донорным является ароматический заместитель в пирролдиимине. Выходы продуктов варьируются в диапазоне от 16% для **97е**, в котором положительный мезомерный и отрицательный индуктивный эффект атома хлора в целом компенсируют друг друга до 65% для **97b**, в котором метильная группа донирует электронную плотность по индуктивному эффекту и по эффекту сверхсопряжения.

Важно отметить, что в результате этой реакции платина повышает свою степень окисления до +4. Окислителем выступает кислород воздуха [45, 46].

Комплексы охарактеризованы методом ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом.

Рассмотрим спектр ЯМР ^1H комплекса **97с** в CDCl_3 . (Рисунок 16)

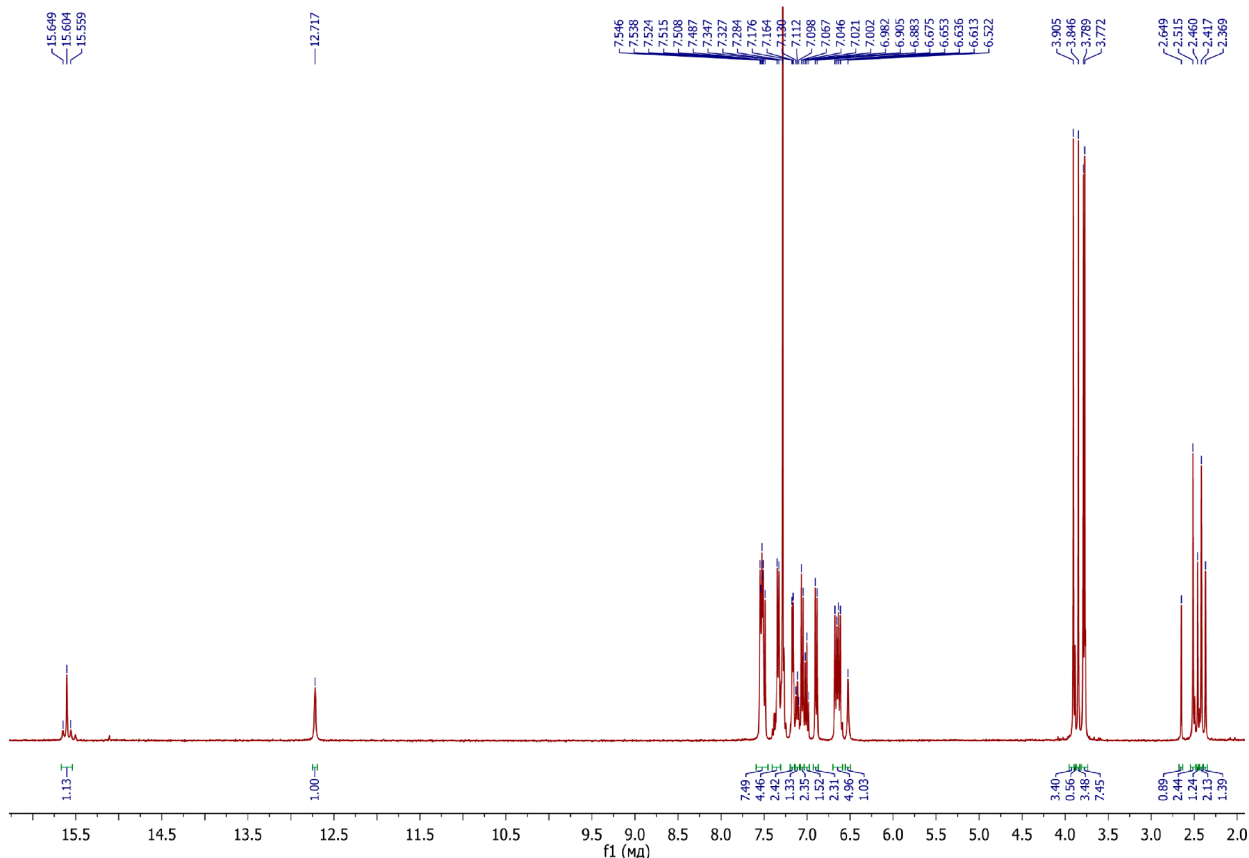


Рисунок 16. Спектр ЯМР ^1H комплекса **97с** в CDCl_3 .

Сигналы протонов метильных групп фрагментов 2-CH₃-6-Cl-C₆H₃NC проявляются в виде четырёх синглетов при 2.37, 2.42, 2.46 и 2.51 м.д., интегральные интенсивности которых соотносятся как 1:2:1:2 соответственно. Каждой из групп соответствует пара синглетов с интегральными интенсивностями 2 и 1. Мы предполагаем, что такая форма сигнала связана с затруднённым вращением вокруг связи C_{фенил}-N_{карбен}, благодаря чему появляются ротамеры, а сигналы протонов метильных групп в разных ротамерах неэквивалентны.

Двенадцать протонов от четырёх групп CH₃-O- проявляются в виде четырёх синглетов при 3.77, 3.79, 3.85, 3.90 м.д.

Синглет при 6.52 м.д. соответствует одному из протонов иминогруппы диарилпирролдиимина.

Мультиплет от 6.60 до 6.70 м.д. соответствует четырём ароматическим протонам. Дублеты при 6.89 м.д. с $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц и 7.06 м.д. с $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц соответствуют четырём ароматическим протонам *n*-метоксифенильного фрагмента.

Триплеты при 7.00 м.д. и 7.11 м.д. с $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц и с $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц соответствуют двум ароматическим протонам, находящимся в четвёртом положении фрагмента 2-Cl-6-CH₃-C₆H₃NC.

Мультиплет 7.15 – 7.19 м.д. соответствует двум ароматическим протонам.

Мультиплет 7.24 – 7.39 м.д. частично перекрывается с пиком растворителя. Мы предполагаем, что он соответствует четырём ароматическим протонам, а также одному из протонов иминогруппы.

Мультиплет 7.47 – 7.56 м.д. соответствует оставшимся шести ароматическим протонам.

В спектре ЯМР ¹H имеются сигналы двух протонов в аномально слабopольной области: при 15.60 и 12.72 м.д., что свидетельствует о наличии водородной связи. (Рисунок 17)

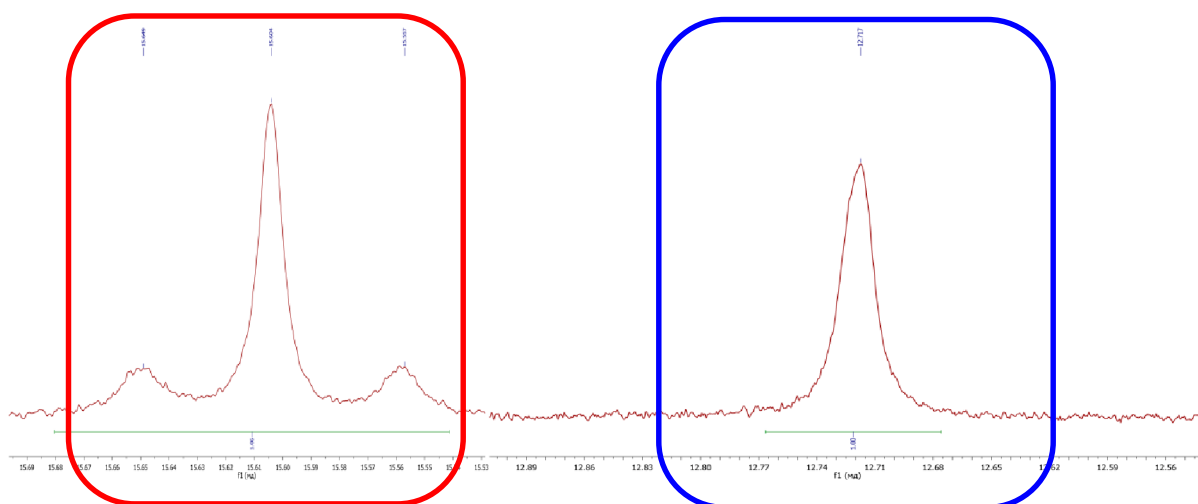


Рисунок 17. Сигналы протонов, связанных водородной связью, в спектре ЯМР ^1H комплекса **97c** в CDCl_3 .

Для сигнала при 15.60 м.д. также видно расщепление в дублет с КССВ через 3 связи 36.8 Гц, что позволяет однозначно отнести этот сигнал к протону, находящемуся между диаминокарбеновыми атомами азота, расщепление сигнала в дублет происходит благодаря спин-спиновому взаимодействию с магнитно активным ядром ^{195}Pt . Синглет соответствует протонам, находящимся в молекулах комплекса с магнитно-неактивными изотопами платины. Протон, связанный с двумя иминными атомами азота даёт синглет при 12.72 м.д., а спин-спиновое взаимодействие не проявляется, поскольку он находится от платины через 4 связи.

Рассмотрим ЯМР ^{13}C спектр комплекса **97c** в CDCl_3 . (Рисунок 18)

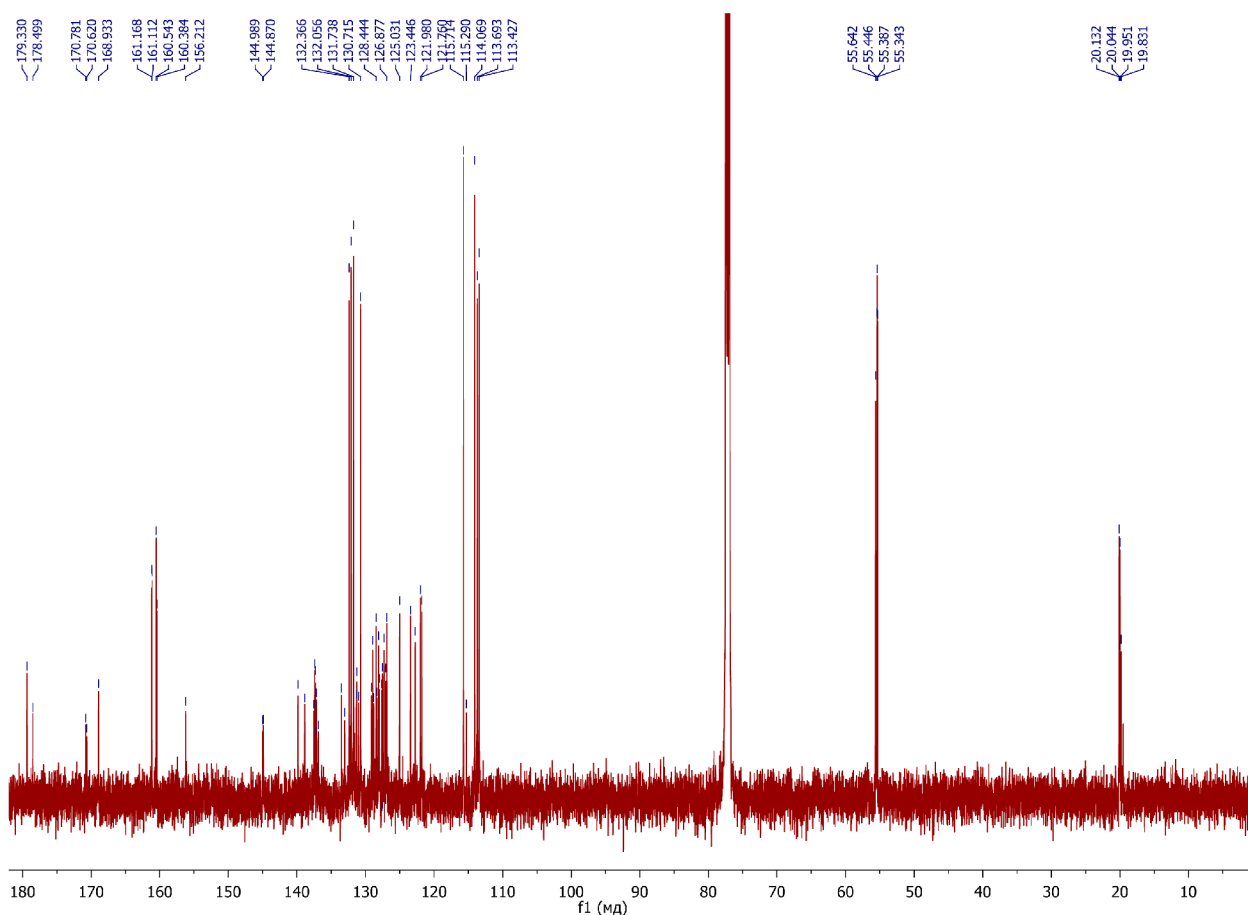


Рисунок 18. Спектр ЯМР ^{13}C комплекса **97с** в CDCl_3 .

В области сильных полей находятся сигналы метильной группы $2\text{-CH}_3\text{-Cl-C}_6\text{H}_3\text{NC}$ при 19.7, 19.8, 19.9 и 20.0 м.д. В более слабых полях проявляются сигналы группы $\text{CH}_3\text{O-}$ при 55.2, 55.2, 55.3, 55.5 м.д. Сигналы при 113.3, 113.5, 113.9, 115.6, 130.6, 131.6, 131.9, 132.2 м.д. принадлежат атомам углерода в положениях 2,3,5 и 6 ароматических колец метоксифениленовых фрагментов. 4 сигнала при 160.2, 160.4, 161.0, 161.0 м.д. соответствуют ароматическим атомам углерода метоксифенильного фрагмента. Мы можем также соотнести сигналы атомов углерода диаминокарбенового фрагмента, они находятся в наиболее слабых полях: при 179.2 и 178.4 м.д. Остальные 36 сигналов в интервале 113.0 – 157.0 м.д. соответствуют двадцати четырём атомам углерода в фенильных и пиррольных циклах, а также в пятичленных металлоциклах, содержащих платину.

Рассмотрим ИК-спектр соединения **97с**. (Рисунок 19)

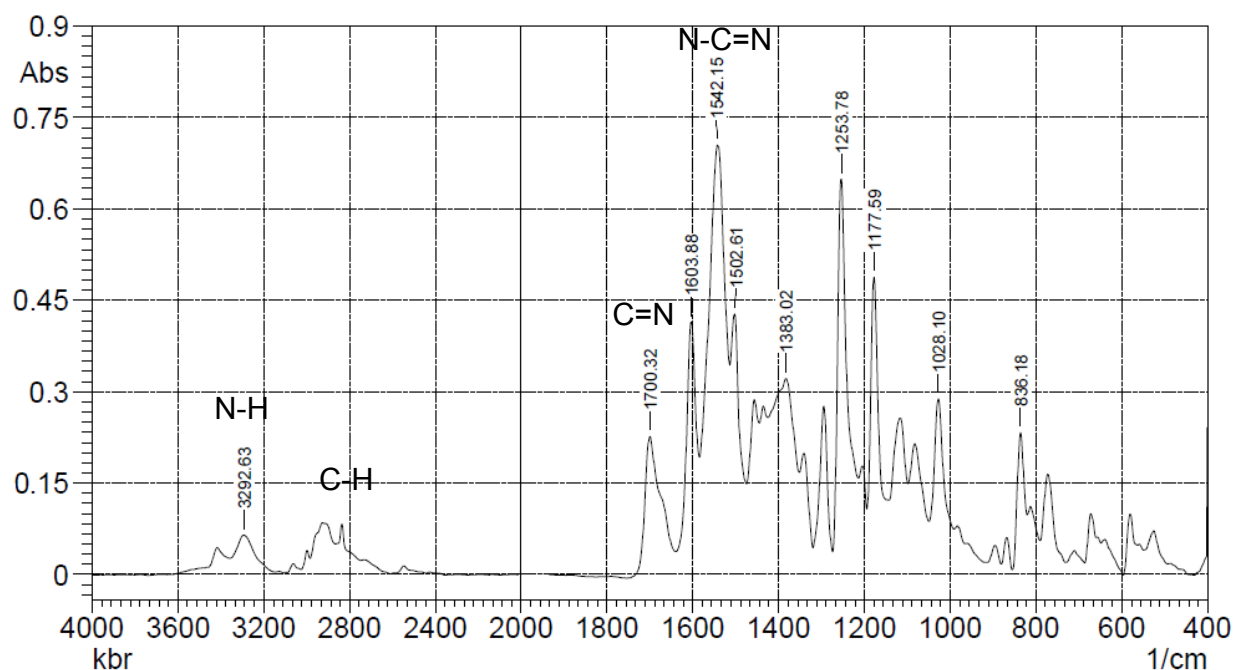


Рисунок 19. Спектр ИК комплекса **97с**.

Наиболее важными сигналами для нас являются полосы при 1542 см^{-1} , а также отсутствие полос в интервале $2200\text{-}2250\text{ см}^{-1}$. Полоса поглощения при 1542 см^{-1} соответствует валентным колебаниям диаминокарбенового фрагмента, а отсутствие сигналов при $2200\text{-}2250\text{ см}^{-1}$ свидетельствует об исчезновении тройной связи углерод-азот в получившемся продукте.

Методом газофазной диффузии диэтилового эфира в ацетонитрильный раствор комплексов нам удалось вырастить монокристаллы соединений **97b** и **97с**. Комплексы были охарактеризованы методами рентгеноструктурного анализа.

Рассмотрим структуру комплекса **97b**. (Рисунок 20)

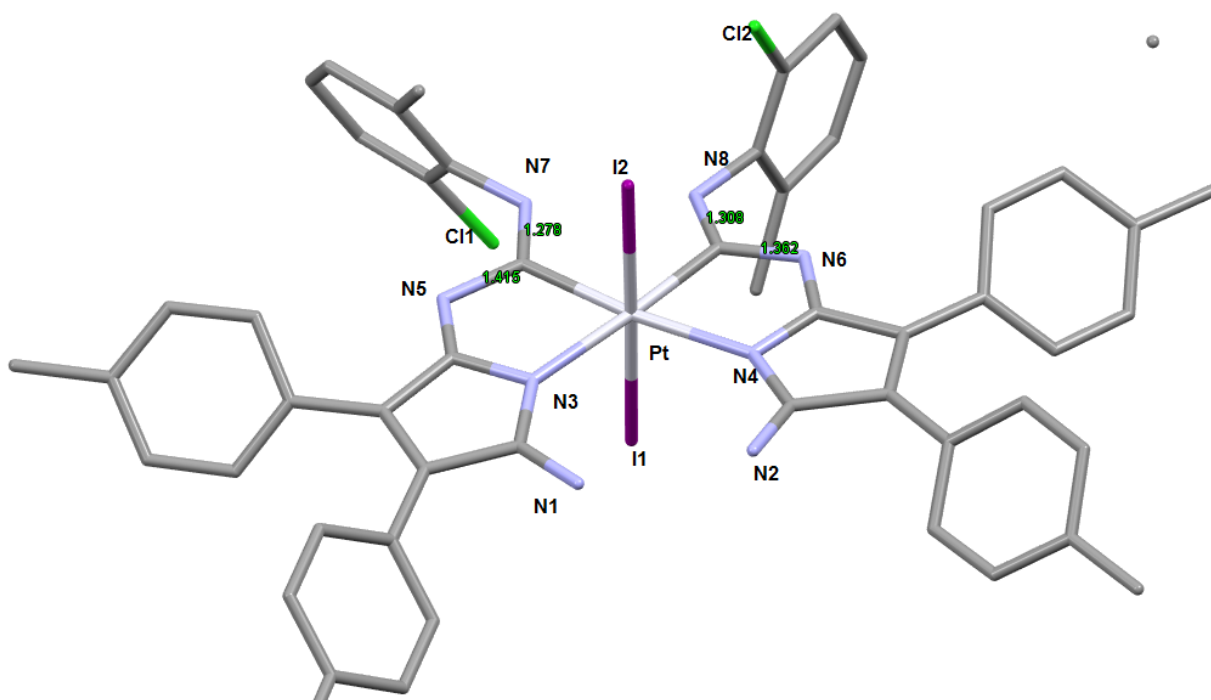


Рисунок 20. Структура комплекса **97b** по данным РСА.

Мы можем видеть, что атом платины обладает октаэдрическим лигандным окружением. Два карбеновых атома углерода занимают соседние экваториальные положения, два атома азота пиррольного цикла оставшиеся экваториальные положения, а октаэдр достраивается двумя иодид-анионами в аксиальных положениях.

Длины каждой из связей N-C диаминокарбеновых фрагментов различны и составляют N₅-C_{карб} 1.415(10) Å и N₇-C_{карб} 1.278(9) Å; N₆-C_{карб} 1.362(10) Å и N₈-C_{карб} 1.308(8) Å. Углы N₃-Pt-N₄ составляют 108.12(20)°, C_{карб}-Pt-C_{карб} 98.07(30)°, C_{карб}-Pt-N₃ 77.88(30)° и C_{карб}-Pt-N₄ 76.09(30)°.

Рассмотрим структуру комплекса **97c**. (Рисунок 21) Металлоцентр платины так же обладает октаэдрической геометрией. Так же как и в **97b** экваториальные положения занимают карбеновые атомы углерода и атомы азота пиррольного цикла, а в целом диаминокарбеновые лиганды находятся в *цис*-конфигурации, октаэдр же достраивается двумя иодид-анионами в аксиальных положениях.

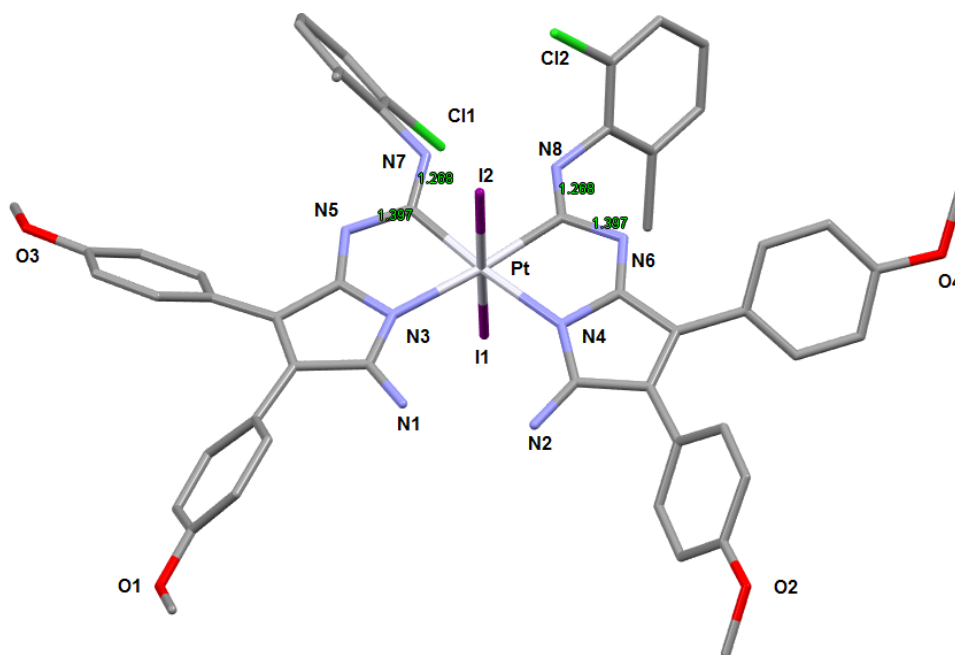


Рисунок 21. Структура комплекса **97с** по данным РСА.

В **97с** длины связей углерод-азот между атомами диаминокарбенового фрагмента попарно равны и составляют 1.397(8) Å и 1.268(7) Å.

Углы C-Pt-N 76.88(20)° градусов, C-Pt-C 98.25(30)°, N-Pt-N 107.99(30)°.

Стандартные длины связей C-N и C=N составляют 1.47 Å и 1.28 Å соответственно. Если сравнить эти значения с длинами соответствующих связей в комплексе, то можно сделать вывод, что связи между иминным атомом азота и диаминокарбеновым углеродом существенно короче одинарной, но длиннее двойной, в то время как связь между атомом N⁷ и углеродом приближается к стандартной длине связи C=N.

Сравнивая структуры между собой можно отметить, что комплекс **97b** обладает значительно меньшей степенью симметрии чем комплекс **97с**.

2.3 Комплексы платины с этил 5-амино-3-арил-4-оксо-3,4-дигидропиридино[3,4-d]пиридазин-1-карбоксилатами

При взаимодействии изонитрильного комплекса платины и соответствующих этил 5-амино-3-арил-4-оксо-3,4-дигидропиридино[3,4-d]пиридазин-1-карбоксилатов, был получен ряд новых диаминокарбеновых комплексов платины с различными заместителями в ароматических кольцах. (Схема 23) Процедура

получения комплексов аналогична описанным ранее. Все реакции велись в течение четырёх часов. Выходы для этой серии комплексов составляют 15-30%. Продукты были выделены колоночной хроматографией.

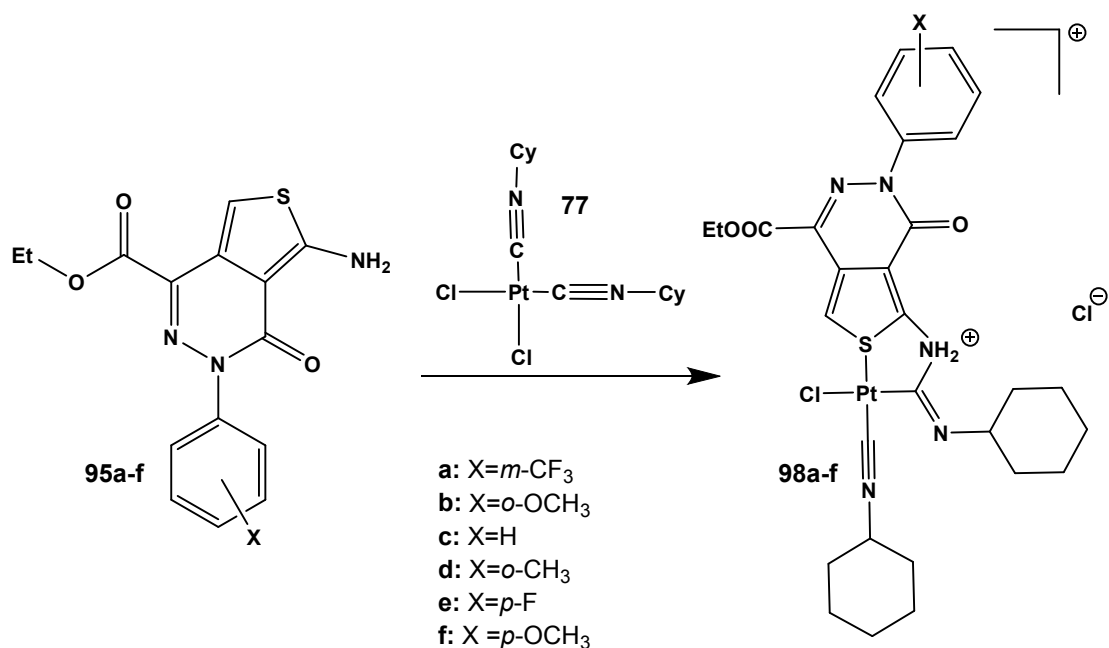


Схема 23.

Рассмотрим типичный спектр ЯМР ^1H диаминокарбенового комплекса с аминотиенопиридазионами. (Рисунок 22)

В спектре присутствуют сигналы всех групп протонов. Протоны фениленового кольца дают сигналы в характерной для них области: дуплеты при 7,47 м.д. и 6,97 м.д. Протон тиофенового кольца даёт синглет при 7.20 м.д. Синглет при 6,30 м.д. принадлежит атому водорода при азоте пятичленного металлоцикла. Квартет при 4,43 м.д. соответствует метиленовой группе эфирного фрагмента. Синглет при 4,07 м.д. соответствует протону при атоме азота возле циклогексильного кольца. Метильная группа метокси-фрагмента даёт синглет при 3,84 м.д. Метильная группа эфирного фрагмента проявляется в виде триплета при 1,41 м.д. Сигналы протонов циклогексильных радикалов сливаются в широкий мультиплет от 2.22 м.д. до 1.23 м.д.

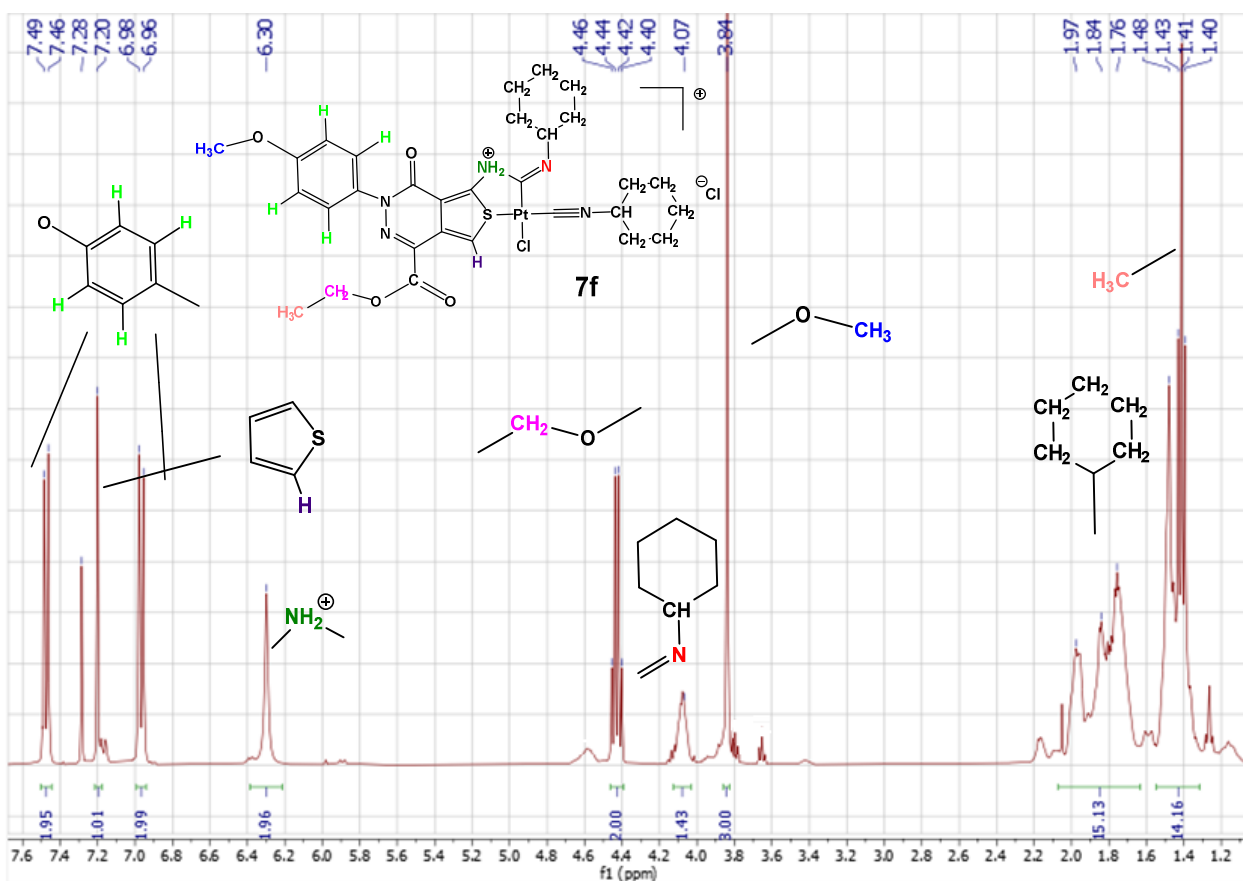


Рисунок 22. Спектр ЯМР ^1H комплекса **98f** в CDCl_3 .

Рассмотрим ИК спектр комплекса **98f**. (Рисунок 23)

Наиболее интересными для нас являются полосы при 1508 см^{-1} и при 2217 см^{-1} . Первый сигнал соответствует диаминокарбеновому фрагменту, а второй – тройной связи углерод-азот. Наличие сигнала при 2217 см^{-1} свидетельствует о том, что в отличие от серии реакций с диарилпирролдииминами один из изонитрильных лигандов не затрагивается в ходе реакции и взаимодействие с нуклеофилом происходит в соотношении 1:1.

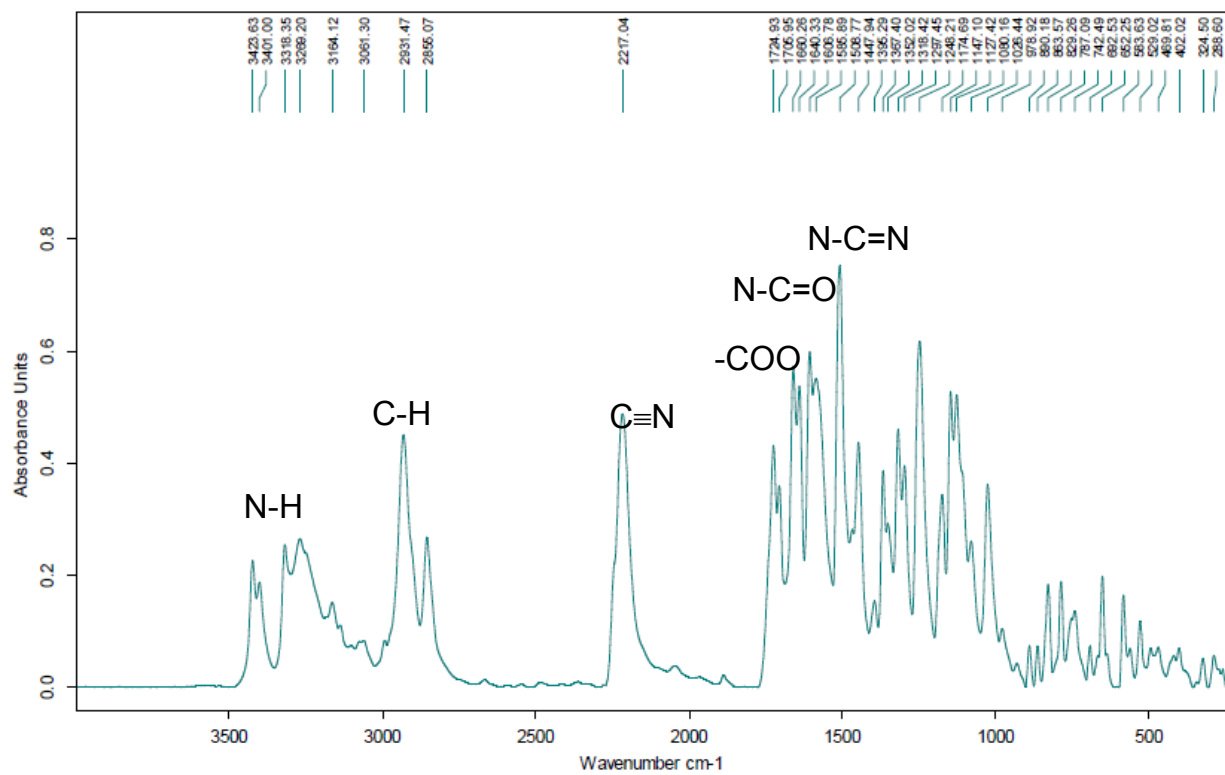


Рисунок 23. Спектр ИК комплекса **98f**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие диiodобис(2-метил-6-хлорфенилизотиоцианид)платины(II) с 3,4-диарил-1*H*-пиррол-2,5-дииминами приводит к образованию бисдиаминокарбеновых комплексов платины(IV).
2. Электроноакцепторные заместители в ароматических кольцах нуклеофилов существенно снижают реакционную способность 3,4-диарил-1*H*-пиррол-2,5-дииминов в реакциях с бисизонитрильными комплексами Pt(II).
3. Бис(циклогексизотиоцианид)дихлороплатина(II) реагирует с аминотиенопиридазинонами в соотношении 1:1 с образованием новых комплексов платины(II).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3,4-диарил-1Н-пиррол-2,5-диимины (**89a-e**) и этил 5-амино-3-арил-4-оксо-3,4-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-карбоксилаты (**95a-f**), а также *транс*-дииодобис(2-метил-6-хлорфенилизоцианид)платина(II) (**93**) и серия комплексов *цис*-бис(изонитрил)дихлороплатина(II) (**63**, **74**, **77**, **94**) были синтезированы в нашей лаборатории ранее.

Спектры ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H (400.13 МГц) и ^{13}C (100.61 МГц) были получены на спектрометре Bruker Avance 400 при комнатной температуре, в качестве растворителей был использован дейтерированный хлороформ. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H определялись относительно сигналов внутреннего стандарта: тетраметилсилана, а в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ – относительно сигналов атомов углерода растворителя (δC 77.0 м.д. для хлороформа).

Масс-спектры были получены с помощью масс-спектрометра Bruker micrOTOF с электроспрей-ионизацией.

Инфракрасные спектры поглощения (таблетки KBr, 4000 –400 см⁻¹) были получены с помощью Фурье-спектрометра ShimadzuFTIR-8400S.

Рентгеноструктурный анализ был выполнен с помощью дифрактометра BrukerSmartApeXII, используя излучение MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) при температуре 100 \pm 2 К. Структура была решена прямыми методами с помощью программы SHELXS-97 с графическим интерфейсом WinGX с применением эмпирической коррекции поглощения (SADABS).

Общая методика синтеза диаминокарбеновых комплексов 96a-d.

В круглодонную колбу с магнитной мешалкой поместили 100 мг исходного комплекса (**63**, **74**, **77** или **94**) и добавили 3 мл безводного ацетонитрила. Добавили 2 эквивалента **89g** и ещё 2 мл ацетонитрила. Смесь нагрели до 82° С и перемешивали в течение 8 часов. Продукты выделены колоночной хроматографией на силикагеле, в качестве элюента использовался дихлорметан.

Общая методика синтеза диаминокарбеновых комплексов 97a-e.

В круглодонную колбу с магнитной мешалкой поместили 100 мг исходного комплекса **93** и добавили 2 мл безводного ацетонитрила. Добавили 2 эквивалента **89a-e** и ещё 2 мл ацетонитрила. Смесь нагрели до 82° С, поставили перемешиваться. Длительность проведения реакций и выходы см. ниже. Продукты выделены колоночной хроматографией на силикагеле, в качестве элюента использовался дихлорметан.

Комплекс **97a**.

Реакция проводилась в течение 3 часов. Выход 34%

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 2.39$ (с, 1H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.44 (с, 2H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.52 (с, 1H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.53 (с, 2H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 6.53 (с, 1H, NH), 7.02 (т, 1H, 4-H (2-Cl-6-MePh), $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.07 – 7.42 (м, 15H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.45 – 7.58 (м, 10H, $\text{H}_{\text{ар}} + 1\text{H}$, NH), 12.77 (с, 1H, $\text{N}_{\text{имин}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{имин}}$), 15.66 (с+д, 1H, $\text{N}_{\text{карб}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{карб}}$, $^3J_{\text{PtH}} = 29.2$ Гц). Масс-спектр ESI(m/z): 1244.05 [M + H]⁺.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{C}} = 19.4, 19.8, 19.9, 20.0, 125.0, 126.2, 126.8, 126.9, 127.2, 127.8, 128.4, 129.7, 130.1, 130.5, 131.2, 132.2, 132.8, 137.2, 139.0, 139.4, 139.9, 140.1, 140.8, 141.0, 144.7, 155.5, 155.6, 161.3, 161.5, 168.2, 169.6, 170.5, 171.0, 177.8, 178.6, 182.1$.

Комплекс **97b**.

Реакция проводилась в течение 2 часов. Выход 65%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 2.28$ (с, 3H, 4- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.30 (с, 3H, 4- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.39 (с, 3H, 4- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.46 (с, 3H, 4- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.37 (с, 1H, 2- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.42 (с, 2H, 2- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.44 (с, 1H, 2- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.52 (с, 2H, 2- $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 6.49 (с, 1H, NH), 6.88 – 6.97 (м, 4H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.01 (т, 1H, 4-H (2-Cl-6-MePh), $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.11 (т, 1H, 4-H (2-Cl-6-MePh), $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 7.14 – 7.20 (м, 4H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.24 – 7.37 (м, 6H + p-ль, $\text{H}_{\text{ар}}$; 1H, NH) 7.40 – 7.48 (м, 6H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 12.74 (с, 1H, $\text{N}_{\text{имин}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{имин}}$), 15.62 (с+д, 1H, $\text{N}_{\text{карб}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{карб}}$, $^3J_{\text{PtH}} = 38.0$ Гц).

Масс-спектр ESI(m/z): 1300.09 [M + H]⁺.

Рентгеноструктурный анализ: $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{I}_2\text{N}_8\text{Pt}$, $M = 1299,08$, $a = 8.61724(9)$, $b = 19.82835(18)$, $c = c 30.1619(2)$, $\beta = 94.9684(8)^\circ$, $V = 5134.27\text{\AA}^3$, $Z = 15$, пространственная группа $\text{P}2_1/\text{c}$, $T = 100.15$ К.

Комплекс 97с.

Реакция проводилась в течение 2 часов. Выход 57%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 2.37$ (с, 1H, 2- CH_3 -Ph), 2.42 (с, 2H, 2- CH_3 -Ph), 2.46 (с, 1H, 2- CH_3 -Ph), 2.51 (с, 2H, 2- CH_3 -Ph), 3.77 (с, 3H, 4- CH_3O), 3.79 (с, 3H, 4- CH_3O), 3.85 (с, 3H, 4- CH_3O), 3.90 (с, 3H, 4- CH_3O), 6.52 (с, 1H, NH), 6.60 – 6.70 (м, 4H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 6.89 (д, 2H, $\text{H}_{\text{ар}}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц) 7.02 (т, 1H, 4-H (2-Cl-6-MePh), $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 7.06 (д, 2H, $\text{H}_{\text{ар}}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.11 (т, 1H, 4-H (2-Cl-6-MePh), $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц), 7.15 – 7.18 (м, 2H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.26 – 7.36 (м, 4H + p-ль, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.49 (с, 1H, NH) 7.50 – 7.56 (м, 6H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 12.77 (с, 1H, $\text{N}_{\text{имин}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{имин}}$), 15.66 (с+д, 1H, $\text{N}_{\text{карб}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{карб}}$, $^3J_{\text{PtH}} = 36.8$ Гц). Масс-спектр ESI(m/z): 1363.02 [M + H]⁺.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{C}} = 19.4, 19.7, 19.8, 19.9, 20.0, 55.2, 55.2, 55.5, 113.3, 113.5, 113.9, 115.6, 121.6, 121.8, 122.6, 123.3, 124.9, 126.7, 128.0, 128.3, 128.8, 130.6, 131.9, 131.9, 132.2, 133.4, 137.3, 138.7, 139.7, 144.7, 144.8, 156.1, 160.2, 160.4, 161.0, 168.8, 170.5, 170.6, 178.4, 179.2$.

ИК(в таблетках KBr, cm^{-1}): 3401 сл $\nu(\text{N-H})$, 1700 ср $\nu(\text{C=N})$, 1542 ср $\nu(\text{N-C=N})$.

Рентгеноструктурный анализ: $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{I}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{Pt}$, $M = 1363,06$, $a = 14.7920(3)$, $b = 20.4302(4)$, $c = 17.8777(4)$, $\beta = 101.067(2)^\circ$, $V = 5302.23 \text{ \AA}^3$, $Z = 5$, пространственная группа $I2/a$, $T = 100.15 \text{ K}$.

Комплекс 97d.

Реакция проводилась в течение 3 часов. Выход 26%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 2.36$ (с, 1H, 2- CH_3 -Ph), 2.41 (с, 2H, 2- CH_3 -Ph), 2.45 (с, 1H, 2- CH_3 -Ph), 2.50 (с, 2H, 2- CH_3 -Ph), 6.47 (с, 1H, NH), 6.76 – 6.89 (м, 4H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 6.99 – 7.37 (м, 10H, $\text{H}_{\text{ар}} + 1\text{H}$, NH + p-ль), 7.40 – 7.45 (м, 2H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.46 – 7.56 (м, 6H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 12.72 (с, 1H, $\text{N}_{\text{имин}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{имин}}$), 15.59 (с+д, 1H, $\text{N}_{\text{карб}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{карб}}$, $^3J_{\text{PtH}} = 36.2$ Гц). Масс-спектр ESI(m/z): 1315.94 [M + H]⁺.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{C}} = 19.6, 19.7, 19.9, 19.9, 115.1, 115.2, 115.4, 115.6, 115.7, 115.9, 117.1, 117.6, 117.8, 127.7, 131.2, 131.3, 132.1, 132.3, 132.5, 132.7, 132.7, 133.2, 135.3, 136.6, 136.6, 136.6, 137.1, 138.2, 138.3, 138.6, 138.8, 139.0, 139.6, 140.3, 141.0, 141.1, 144.5, 144.6, 154.9, 155.1, 161.0, 161.1, 162.3, 162.4, 162.5, 162.8, 164.3, 164.4, 164.5, 164.8, 168.1, 169.5, 170.1, 170.3, 177.3, 178.4$.

Комплекс 97e.

Реакция проводилась в течение 8 часов. Выход 16%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 2.35$ (с, 1H, 2- CH_3 -Ph), 2.39 (с, 2H, 2- CH_3 -Ph), 2.44 (с, 1H, 2- CH_3 -Ph), 2.49 (с, 2H, 2- CH_3 -Ph), 6.46 (с, 1H, NH), 7.03 (т, 1H, 4-H (2-Cl-6-MePh), $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.09 – 7.16 (м, 5H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.19 – 7.27 (м, 3H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.32 – 7.48 (м, 11H, $\text{H}_{\text{ар}} + 1\text{H}$, NH), 7.57 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 12.77 (с, 1H, $\text{N}_{\text{имин}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{имин}}$), 15.66 (с+д, 1H, $\text{N}_{\text{карб}}\dots\text{H}\dots\text{N}_{\text{карб}}$, $^3J_{\text{rH}} = 38.4$ Гц). Масс-спектр ESI(m/z): 1379.82 [M + 2Cl] $^-$.

Общая методика синтеза диаминокарбеновых комплексов 98a-f.

В круглодонную колбу с магнитной мешалкой поместили 100 мг исходного комплекса 77 и добавили 3 мл безводного ацетонитрила. Добавили 1 эквивалент 95a-f и ещё 2 мл ацетонитрила. Смесь нагрели до 82° C, поставили перемешиваться в течение 4 часов. Продукты выделены колоночной хроматографией на силикагеле, в качестве элюента использовался дихлорметан.

Комплекс 98a.

Выход 15%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 1.45$ (т, 3H, CH_3 (эфирн), $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.27 – 2.04 (м, 21H, Cy), 4.04 (с, 1H, 1-Cy), 4.47 (к, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.26 (с, 2H, NH_2^+), 7.28 (с, 1H, S-H + р-ль), 7.56 – 7.65 (м, 2H, 5,6-Ph), 7.87 (д, 1H, 4-Ph), 7.96 (с, 1H, 2-Ph).

ИК (в таблетках KBr, cm^{-1}): 3424 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 2220 cm^{-1} $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, 1726 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$, 1661 cm^{-1} $\nu(\text{O-C=O})$, 1503 cm^{-1} $\nu(\text{N-C=N})$.

Комплекс 98b.

Выход 24%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 1.45$ (т, 3H, CH_3 (эфирн), $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.35 – 2.03 (м, 21H, Cy), 3.82 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.07 (с, 1H, 1-Cy), 4.42 (к, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.21 (с, 2H, NH_2^+), 7.01 – 7.08 (м, 2H, Ph), 7.21 (с, 1H, S-H), 7.33 – 7.42 (м, 2H, Ph).

ИК (в таблетках KBr, cm^{-1}): 3419 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 2221 cm^{-1} $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, 1724 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$, 1657 cm^{-1} $\nu(\text{O-C=O})$, 1500 cm^{-1} $\nu(\text{N-C=N})$.

Комплекс 98с.

Выход 19%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 1.44$ (т, 3H, CH_3 (эфирн), $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.27 – 2.06 (м, 21H, Cy), 4.06 (с, 1H, 1-Cy), 4.45 (к, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.21 (с, 2H, NH_2^+), 7.26 (с, 1H, S-H), 7.35 – 7.40 (м, 1H, Ph), 7.48 (д, 2H, 2,6-Ph, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 7.59 – 7.65 (м, 2H, Ph).

Масс-спектр ESI(m/z): 656.31 $[\text{Pt}+(\text{CyCN})_2 + (\text{CNHCy})_2]^+$, 727.21 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 826.32 $[\text{M} + \text{NHCy} + \text{H}]^+$.

ИК (в таблетках KBr, cm^{-1}): 3424 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 2220 cm^{-1} $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, 1726 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$, 1661 cm^{-1} $\nu(\text{O-C=O})$, 1503 cm^{-1} $\nu(\text{N-C=N})$.

Комплекс 98d.

Выход 26%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 1.41$ (т, 3H, CH_3 (эфирн), $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.35 – 2.04 (м, 21H, Cy), 2.24 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 4.04 (с, 1H, 1-Cy), 4.43 (к, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 6.21 (с, 2H, NH_2^+), 7.26 (с, 1H, S-H), 7.31 – 7.35 (м, 4H, Ph).

ИК (в таблетках KBr, cm^{-1}): 3428 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 2218 cm^{-1} $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, 1718 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$, 1654 cm^{-1} $\nu(\text{O-C=O})$, 1505 cm^{-1} $\nu(\text{N-C=N})$.

Комплекс 98е.

Выход 30%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 1.44$ (т, 3H, CH_3 (эфирн), $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.24– 2.05 (м, 21H, Cy), 4.03 (с, 1H, 1-Cy), 4.46 (к, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.30 (с, 2H, NH_2^+), 7.16 (т, 2H, 2,6 - Ph, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 7.27 (с, 1H, S-H), 7.53 – 7.61 (м, 2H, 3,5 - Ph).

ИК (в таблетках KBr, cm^{-1}): 3421 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 2219 cm^{-1} $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, 1725 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$, 1661 cm^{-1} $\nu(\text{O-C=O})$, 1502 cm^{-1} $\nu(\text{N-C=N})$.

Комплекс 98f.

Выход 27%.

^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta_{\text{H}} = 1.44$ (т, 3H, CH_3 (эфирн), $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.35 – 2.02 (м, 21H, Cy), 3.84 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.07 (с, 1H, 1-Cy), 4.43 (к, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 6.30 (с, 2H, NH_2^+), 6.97 (д, 2H, Ph, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 7.20 (с, 1H, S-H), 7.47 (д, 2H, Ph, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9.0$ Гц).

Масс-спектр ESI(m/z): 656.31 [$\text{Pt}+(\text{CyCN})_2 + (\text{CNHCy})_2$] $^+$, 757.22 [$\text{M} - \text{Cl}$] $^+$, 856.34 [$\text{M} + \text{NHCy} + \text{H}$] $^+$.

ИК(в таблетках KBr, cm^{-1}): 3401 сл $\nu(\text{N-H})$, 2217 ср $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$, 1507 ср $\nu(\text{N-C}=\text{N})$.

БЛАГОДАРНОСТИ

Физико-химические исследования были выполнены в ресурсных центрах Института химии СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества».

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosenberg, B., Vancamp, L., Krigas, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode [Text] // *Nature*. – 1965 – Vol. 205, no. 4972. – P. 698–699.
2. Rosenberg, B., Vancamp, L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds [Text] // *Cancer Res.* – 1970. – Vol. 30. – P. 1799–1802.
3. Jamieson E. R, Lippard S. J. Structure, recognition, and processing of cisplatin–DNA adducts [Text] // *Chem. Rev.* – 1999. – V. 99. – P. 2467–2498.
4. Hopkinson M. N., Richter C, Schedler M., Glorius F. An overview of N-heterocyclic carbenes. [Text] // *Nature*. – 2014. – V. 510. – P. 485–496.
5. Zou T., Lok C-N., Wan P-K., Zhang Z-F., Fung S-K. Che C-M. Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and palladium. [Text, picture] // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2018. – V. 43. – P. 30–36.
6. Zou T., Hung F-F., Yang C., Che C-M. Strongly phosphorescent transition-metal complexes with N-heterocyclic carbene ligands as cellular probes. [Text] // *Structure and Bonding*. – 2015. – V. 165. – P. 181–203.
7. Bazzicalupi C., Ferraroni M., Papi F., Massai L., Bertrand B., Messori L., Gratteri P., Casini A. Determinants for tight and selective binding of a medicinal dicarbene gold(I) complex to a telomeric DNA G-quadruplex: a joint ESI MS and XRD investigation. [Text] // *Angew Chem Int Ed.* – 2016. – V. 55. – P. 4256–4259.
8. Fung S. K, Zou T., Cao B., Lee P-Y., Fung Y. M. E., Hu D., Lok C-N, Che C-M: Cyclometalated gold(III) complexes containing N-heterocyclic carbene ligands engage multiple anti-cancer molecular targets. [Text] // *Angew Chem Int Ed.* – 2017. – V. 56. – P. 3892–3896.
9. Skander M., Retailleau P., Bourrie B., Schio L., Mailliet P., Marinetti A. N-heterocyclic carbene-amine Pt(II) complexes, a new chemical space for the development of platinum-based anticancer drugs. [Text] // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 2146–2154.
10. Chekkat N., Dahm G., Chardon E., Wantz M., Sitz J., Decossas M., Lambert O., Frisch B., Rubbiani R., Gasser G. et al. N-heterocyclic carbene-polyethylenimine

platinum complexes with potent in vitro and in vivo antitumor efficacy. [Text] // *Bioconjug. Chem.* – 2016. – V. 27. – P. 1942–1948.

11. Zou T., Hung F-F., Yang C., Che C-M. Strongly phosphorescent transition-metal complexes with N-heterocyclic carbene ligands as cellular probes. [Text] // *Structure and Bonding.* – 2015. – V. 165. – P. 181–203.

12. Muenzner J. K., Rehm T., Biersack B., Casini A., de Graaf I. A., Worawutputtpong P., Noor A., Kempe R., Brabec V., Kasparkova J. et al. Adjusting the DNA interaction and anticancer activity of Pt(II) N-heterocyclic carbene complexes by steric shielding of the trans leaving group. [Text] // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 6283–6292.

13. Sun RWY, Chow ALF, Li XH, Yan JJ, Chui SSY, Che CM. Luminescent cyclometalated platinum(II) complexes containing N-heterocyclic carbene ligands with potent in vitro and in vivo anti-cancer properties accumulate in cytoplasmic structures of cancer cells. [Text] // *Chem. Sci.* – 2011. – V. 2. – P. 728–736.

14. Zhang JJ, Che CM, Ott I. Caffeine derived platinum(II) N-heterocyclic carbene complexes with multiple anti-cancer activities. [Text] // *J. Organ. Chem.* – 2015. – V. 782. – P. 37–41.

15. Chtchigrovsky M., Eloy L., Jullien H., Saker L., Segal-Bendirdjian E., Poupon J., Bombard S., Cresteil T., Retailleau P., Marinetti A. Antitumor trans-N-Heterocyclic Carbene–Amine–Pt(II) Complexes: Synthesis of Dinuclear Species and Exploratory Investigations of DNA Binding and Cytotoxicity Mechanisms. [Text] // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – P. 2074–2086.

16. Chardon E., Dahm G., Guichard G., Bellemin-Laponnaz S. Derivatization of Preformed Platinum N-Heterocyclic Carbene Complexes with Amino Acid and Peptide Ligands and Cytotoxic Activities toward Human Cancer Cells. [Text] // *Organometallics.* – 2012. – V. 31. – P. 7618–7621.

17. Dahm G., Bailly C., Karmazin L., Bellemin-Laponnaz S. Synthesis, structural characterization and in vitro anti-cancer activity of functionalized N-heterocyclic carbene platinum and palladium complexes. [Text] // *J. Organomet. Chem.* – 2015. – V. 794. – P. 115–124.

18. Borré E., Dahm G., Guichard G., Bellemin-Laponnaz S. Post-functionalization of platinum–NHC complexes by oxime ligation for ligand targeted therapy. [Text] // *New J. Chem.* – 2016. – V. 40. – P. 3164–3171.

19. Dahm G., Borré E., Guichard G., Bellemin-Laponnaz S. A Chemoselective and Modular Post-Synthetic Multi-Functionalization of NHC-Platinum Complexes. [Text] // *Eur. J. Inorg. Chem.*, – 2015. – V. 10. – P. 1665–1668.

20. Li K., Zou T., Chen Y., Guan X., Che C.M.. Pincer-Type Platinum(II) Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligand: Structures, Photophysical and Anion- Binding Properties, and Anticancer Activities. [Text] // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – P. 7441–7453.

21. Zou T., Lok C.N., Fung Y.M., Che C. M. Luminescent organoplatinum(II) complexes containing bis(N-heterocyclic carbene) ligands selectively target the endoplasmic reticulum and induce potent photo-toxicity. [Text] // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – P. 5423 –5425.

22. Fung S.K., Zou T., Cao B., Chen T., To W. P., Yang C., Lok C.N., Che C. M. Luminescent platinum(II) complexes with functionalized N-heterocyclic carbene or diphosphine selectively probe mismatched and abasic DNA. [Text] // *Nat. Commun.* – 2016. – V. 7. – P. 10655.

23. Dinda J., Adhikary S. D., Roymahapatra G., Nakka K. K. Santra M. K. Synthesis, structure, electrochemistry and cytotoxicity studies of Ru(II) and Pt(II)–N-heterocyclic carbene complexes of CNC-pincer ligand. [Text] // *Inorg. Chim. Acta* – 2014. – V. 413. – P. 23–31.

24. Bertani R., Mozzon M., Michelin R.A. Reactions of aziridine, thiirane, and oxirane with isocyanide ligands in complexes of palladium(II) and platinum(II): syntheses of neutral five-membered cyclic diamino-, aminothio-, and aminooxycarbene compounds. [Text] // *Inorg. Chem.* 1988. Vol. 27, № 16. P. 2809–2815.

25. Verron R., Achard T., Seguin C., Fournel S., Bellemin-Laponnaz S. Synthesis and characterization of N-heterocyclic carbene dithiocarbamate platinum complexes with antitumoral activity. [Text] // *Eur. J. Inorg. Chem.*, – 2020. – V. 26. – P. 2552–2557.

26. Rosen, E. L.; Sanderson, M. D.; Saravanakumar, S.; Bielawski, C. W. Synthesis and Study of the First N-Aryl Acyclic Diaminocarbene and Its Transition-Metal Complexes. [Text] // *Organometallics.* – 2007. – V. 26. – P. 5774–5777.

27. Dhudshia, B.; Thadani, A. N. Acyclic diaminocarbenes: simple, versatile ligands for cross-coupling reactions. [Text] // *Chem. Commun.* – 2006. – V. 6. – P. 668–670.
28. Moncada, A. I., Tanski, J. M., Slaughter, L. M. J. Sterically controlled formation of monodentate versus chelating carbene ligands from phenylhydrazine. [Text] // *Organomet. Chem.* – 2005. – V. 690. – P. 6247–6251.
29. Michelin, R.; Pombeiro, A. J. L.; Guedes da Silva, M. F. C. Aminocarbene complexes derived from nucleophilic addition to isocyanide ligands. [Text] // *Coord. Chem. Rev.* – 2001. – V. 218. – P. 75–112.
30. Luzyanin K.V., Tskhovrebov A.G., Carias M.C., Guedes da Silva M.F.C, Pombeiro A J.L., Kukushkin V. Y. Novel Metal-Mediated (M = Pd, Pt) Coupling between Isonitriles and Benzophenone Hydrazone as a Route to Aminocarbene Complexes Exhibiting High Catalytic Activity (M=Pd) in the Suzuki-Miyaura Reaction. [Text] // *Organomet.* – 2009. – V. 28. – P. 6559–6566.
31. Boyarskiy V.P., Luzyanin K.V., Kukushkin V. Y. Acyclic diaminocarbenes (ADCs) as a promising alternative to N-heterocyclic carbenes (NHCs) in transition metal catalyzed organic transformations. [Text] // *Coordination Chemistry Reviews* – 2012. – V. 256. – P. 2029–2056.
32. Serebryanskaya T.V., Kinzhalov M.A., Bakulev V., Alekseev G., Andreeva A., Gunshchin P. V., Protas A. V., Smirnov A. S., Panikorovskii T. L., Lippmann P., Ott I., Verbilo C. M., Zuraev A. S., Bunev A. S., Boyarskiy V. P., Kasyanenko N. A. Water soluble palladium(II) and platinum(II) acyclic diaminocarbene complexes: solution behavior, DNA binding, and antiproliferative activity. [Text] // *New J. Chem* – 2020. – V. 44. – P. 5762–5773.
33. Frey, G. D., Herdtweck, E., Herrmann, W. A. Structural investigations of metallocarbonyl complexes with acyclic diamino carbenes. [Text] // *Journal of Organometallic Chemistry.* – 2006. – V. 691. – P. 2465–2478.
34. Alder, R. W., Allen, P. R., Murray, M., Orpen, A. G. Bis(diisopropylamino)carbene. [Text] // *Angewandte Chemie International Edition.* – 1996. – V. 35. – P. 1121–1123. doi:10.1002/anie.199611211

35. Snead D. R., Ghiviriga I., Abboud K. A., Hong S. A New Route to Acyclic Diaminocarbenes via Lithium-Halogen Exchange. [Text] // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 3274–3277.
36. Balch A. L., Parks J. E. Platinum and Palladium Complexes Formed by Chelative Addition of Amines to Isocyanides. [Text] // *Journal of the American Chemical Society* – 1974. – V. 96. – P. 4114–4121.
37. Miller J. S., Balch A. L. Preparation and Reactions of Tetrakis(methyl isocyanide) Complexes of Divalent Nickel, Palladium, and Platinum. [Text] // *Inorganic Chemistry* – 1972. – V. 11. – P. 2069–2074.
38. Bertani, R., Mozzon, M., Michelin, R. A. Reactions of aziridine, thiirane, and oxirane with isocyanide ligands in complexes of palladium(II) and platinum(II): syntheses of neutral five-membered cyclic diamino-, aminothio-, and aminooxycarbene compounds. [Text] // *Inorganic Chemistry* – 1988. – V. 27. – P. 2809–2815.
39. Bertani, R., Mozzon, M., Benetollo, F., Bombieri, G., Michelin, R. A. Reactions of isocyanide complexes of palladium(II) and platinum(II) with azetidine: synthesis of acyclic diaminocarbene derivatives and X-ray structure of $[\text{PdCl}(\text{PMe}_2\text{Ph})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})\{\text{C}(\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OMe-}p\}]\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$. [Text] // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1990. – V. 4. – P. 1197–1205.
40. Michelin, R. A., Zanotto, L., Braga, D., Sabatino, P., Angelici, R. J. Transition-metal-promoted cyclization reactions of isocyanide ligands. Synthesis of cyclic diaminocarbenes from isocyanide complexes of palladium(II) and platinum(II) and x-ray structure of *cis*- $\text{Br}_2\text{Pt}[\text{CN}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})](\text{PPh}_3)$. [Text] // *J Inorganic Chemistry*. – 1988. – V. 27. – P. 93–99.
41. Belluco, U., Michelin, R. A., Uguagliati, P., Crociani, B. Mechanisms of nucleophilic and electrophilic attack on carbon bonded palladium(II) and platinum(II) complexes. [Text] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 1983. – V. 250. – P. 565–587.
42. Gee, J. C., Fuller, B. A., Lockett, H.-M., Sedghi, G., Robertson, C. M., Luzyanin, K. V. Visible light accelerated hydrosilylation of alkynes using platinum–[acyclic diaminocarbene] photocatalysts. [Text] // *Chemical Communications*. – 2018. – V. 54. – P. 9450–9453.

43. Vicente, J., Chicote, M. T., Huertas, S., & Jones, P. G. 1,1-Ethylenedithiolato Complexes of Palladium(II) and Platinum(II) with Isocyanide and Carbene Ligands. [Text] // *Inorganic Chemistry*. – 2003. – V. 42. – P. 4268–4274.

44. Tskhovrebov, A. G., Luzyanin, K. V., Kuznetsov, M. L., Sorokoumov, V. N., Balova, I. A., Haukka, M., & Kukushkin, V. Y. Substituent R-Dependent Regioselectivity Switch in Nucleophilic Addition of N-Phenylbenzimidine to Pd^{II}- and Pt^{II}-Complexed Isonitrile RN≡C Giving Aminocarbene-Like Species. [Text] // *Organometallics*. – 2011. – V. 30. – P. 863–874.

45. Zhang S-W., Takahashi S. Dicyclopentadienyl Mononuclear Bis(carbene)platinum(IV) Complexes. [Text] // *Organometallics*. – 1998. – V. 17. – P. 4757–4759.

46. Zhang S-W., Ishii R., Motoori F., Tanaka T., Takai Y., Sawada M., Takahashi S. Neutral bis(carbene) platinum(II) complexes [Text] // *Inorganica Chimica Acta*. – 1997. – V. 265. – P. 75–82.

47. Afanasenko, A. M., Chulkova, T. G., Boyarskaya, I. A., Islamova, R. M., Legin, A. A., Keppler, B. K., Selivanov S. I., Vereshchagin A. N., Elinson M. N., Haukka, M. C,N-chelated diaminocarbene platinum(II) complexes derived from 3,4-diaryl-1H-pyrrol-2,5-diimines and cis-dichlorobis(isonitrile)platinum(II): Synthesis, cytotoxicity, and catalytic activity in hydrosilylation reactions. [Text] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2020. – V. 923. – 121435.