

Новосибирский Государственный
Университет

Синтез и кинетика изомеризации комплексов Pd(II) с валином.



Работа студента III курса
Купрова И.С.

Научный руководитель:
д.х.н., проф. Крылова Л.Ф.

Новосибирск, 2000

ВВЕДЕНИЕ

Среди множества комплексных соединений металлов платиновой группы первым, для которого была показана биологическая активность, является *цис*-дихлородиамминплатина *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (соль Пейроне, *цис*платин). В 1965 году Rosenberg и VanCamp, изучая воздействие электрического тока на бактерии *Esherichia Coli*, наблюдали прекращение деления и агрегацию бактерий в длинные цепочки [1]. Более внимательные исследования показали, что электрический ток сам по себе мало действует на бактерии. Но под действием тока и питательной среды платина с электродов переходит в раствор, в частности в форме *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], который блокирует деление [2]. Эффект не ограничивался бактериями – при введении мышам *цис*платин блокировал развитие раковых опухолей. После нескольких лет клинических испытаний *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] стал медикаментозным средством для человека [3].

В настоящее время *цис*платин и его аналоги широко применяются для иммуносупрессии и являются основными препаратами в химиотерапии рака [4]. Однако, клиническому применению этих соединений препятствует высокая общая и локальная (почки, костный мозг) токсичность. Выяснение механизмов терапевтического и токсического действия платиносодержащих препаратов и поиск менее токсичных аналогов по сей день является одной из самых актуальных задач в координационной химии платиновых металлов [5].

Менее ядовитые и лучше растворимые в физиологическом растворе (R,S)-аминокислотные комплексы Pt(II) и Pd(II) изначально рассматривались как возможная замена *цис*платину. Для некоторых из них показана цитостатическая активность [6]. Однако недавно область применения палладиевых соединений была существенно расширена – показано (Kostič et al.), что некоторые хелатные комплексы Pd(II) с аланином способны селективно расщеплять пептиды по остаткам гистидина [7]. Небольшие размеры молекул комплекса и нетребовательность к условиям делают палладиевые "металлопептидазы" перспективными в биохимических исследованиях.

Соединения палладия(II) с аминокислотами также удобны (даже по сравнению с Pt) для отработки общих подходов к синтезу неорганических соединений платиновых металлов. Основным инструментом в этой области была и остается концепция трансвлияния лигандов [8].

Общие методики направленного стереоселективного синтеза аминокислотных комплексов платины(II) описаны [9, 10], но для лабильных и нестойких к изомеризации комплексов палладия(II), насколько нам известно, в литературе отсутствуют.

В настоящей работе предложены и продемонстрированы на примере α -аминоизовалериановой кислоты (валина, ValH) эффективные пути синтеза геометрических и оптических изомеров аминокислотных комплексов палладия(II). Разработаны низкотемпературные методики синтеза, гарантирующие получение лабильных и неустойчивых в воде комплексов Pd(II) с выходом не менее 80% и чистотой не менее 99%. Предложены экспрессные (1-3 мин) способы установления индивидуальности и идентификации комплексов в растворах. Необходимо отметить, что известные химические методики определения геометрической конфигурации (действием тиомочевины или аммиака) требуют длительного времени и заметных количеств препарата, а общепринятый [5а, 11] на платине ^{195}Pt ЯМР к палладию неприменим.

Получены и расшифрованы ИК (в KBr) и ^1H , ^{13}C , COSY, NOESY (ph-sen), HETCOR ЯМР спектры комплексов в различных растворителях. На основании спектральных данных и данных элементного анализа доказана индивидуальность и оптическая чистота полученных соединений. На основе спектров 2D ^1H ЯМР с одномерным фурье-преобразованием получены кинетические кривые и определены константы скорости цис-транс изомеризаций. Доказан недиссоциативный механизм цис-транс изомеризаций аминокислотных хелатов Pd(II).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

транс-[Pd(R-ValH)₂Cl₂], транс-[Pd(S-ValH)₂Cl₂], транс-[Pd(R,S-ValH)₂Cl₂]. К 0.177 г (1 ммоль) PdCl₂ добавляли 0.107 г (2 ммоль) NaCl и 3 мл H₂O, смесь нагревали при перемешивании до растворения PdCl₂. К полученному раствору добавляли раствор 0.469 г (4 ммоль) R-ValH (или S-ValH, или R,S-ValH¹) в 4 мл 1М NaOH. Охлаждали до точки замерзания и добавляли равный объем холодной² концентрированной HCl. Осадок отфильтровывали, промывали холодной 10% HCl, сушили при комнатной температуре. Выход ~80%.

¹ Рацемический валин. Комплекс будет содержать три формы (см. Обсуждение).

² Здесь и далее "холодный" означает охлажденный в жидком азоте (заливался непосредственно в реакционную смесь) до точки замерзания. Множеством экспериментов было показано, что

Найдено, %:	H-5.77; C-26.4; Cl-16.1
Вычислено для транс-[Pd(R-ValH) ₂ Cl ₂] \cdot 2H ₂ O, %:	H-5.85; C-26.83; Cl-15.84
Найдено, %:	H-5.38; C-29,5; Cl-17,7
Вычислено для транс-[Pd(R,S-ValH) ₂ Cl ₂], %:	H-5.39; C-29.18; Cl-17.23

транс-[Pd(R-Val)₂], транс-[Pd(S-Val)₂], транс-[Pd(R,S-Val)₂]. К сухой навеске 0.412 г (1 ммоль) транс-[Pd(R-ValH)₂Cl₂] (или транс-[Pd(S-ValH)₂Cl₂], или транс-[Pd(R,S-ValH)₂Cl₂]) приливали холодный разбавленный раствор NaOH до нейтральной реакции. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, ацетоном, эфиром. Сушили при комнатной температуре. Выход ~90%.

Найдено, %:	H-6.04; C-35.0
Вычислено для транс-[Pd(S-Val) ₂], %:	H-5.95; C-35.46
Найдено, %:	H-5.91; C-35.0
Вычислено для транс-[Pd(R,S-Val) ₂], %:	H-5.95; C-35.46

транс-[Pd(R-ValH)(S-ValH)Cl₂].

I. К смоченной холодным ацетоном навеске 0.339 г (1 ммоль) цис-[Pd(R-Val)₂] добавляли холодный раствор 0.294 г (2.5 ммоль) S-ValH в 25 мл 0.1M NaOH. К образовавшемуся бледно-желтому раствору добавляли равный объем холодной концентрированной HCl. Оранжевый осадок отфильтровывали, промывали холодной 10% HCl, сушили на воздухе. Выход ~80%.

II. К навеске 0.339 г (1 ммоль) транс-[Pd(R-Val)(S-Val)] добавляли 5 мл холодной концентрированной HCl. Оранжевый осадок отфильтровывали, промывали холодной 10% HCl, сушили на воздухе. Выход близок к 100%.

Найдено, %:	H-5.46; C-27.5; Cl-16.5
Вычислено для транс-[Pd(R-ValH)(S-ValH)Cl ₂] \cdot H ₂ O, %:	H-5.63; C-27.96; Cl-16.50

транс-[Pd(R-Val)(S-Val)].

охлаждения до нуля Цельсия недостаточно. Комплексы состава Pd[(R-Val)(S-Val)] (особенно

I. К сухой навеске 0.412 г (1 ммоль) транс-[Pd(R-ValH)(S-ValH)Cl₂] добавляли холодный 1М NaOH до pH=5. Желтый осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, ацетоном, эфиром. Сушили при комнатной температуре. Выход близок к 100%.

II. Навеску 0.339 г (1 ммоль) транс-[Pd(R,S-Val)₂] промывали 30 мл холодной воды для удаления более растворимых транс-[Pd(R-Val)₂] и транс-[Pd(S-Val)₂]. Остаток отфильтровывали и сушили при комнатной температуре. Выход ~80% от теоретического.

Найдено, %: H-6.00; C-35.2

Вычислено для транс-[Pd(R-Val)(S-Val)], %: H-5.95; C-35.46

цис-[Pd(R-Val)₂], цис-[Pd(S-Val)₂], цис-[Pd(R,S-Val)₂]. К 0.177 г (1 ммоль) PdCl₂ добавляли 0.107 г (2 ммоль) NaCl и 3 мл H₂O, смесь нагревали до растворения PdCl₂. К полученному раствору добавляли раствор 0.469 г (4 ммоль) R-ValH (или S-ValH, или R,S-ValH) в 4 мл 1М NaOH. Охлаждали и добавляли холодную 1М HCl до pH=5, осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, ацетоном, эфиром, сушили при комнатной температуре. Выход ~85%.

Найдено, %: H-6.30; C-33.8

Вычислено для цис-[Pd(S-Val)₂]·H₂O, %: H-6.22; C-33.67

Найдено, %: H-6.09; C-35.3

Вычислено для цис-[Pd(R,S-Val)₂], %: H-5.95; C-35.46

Найдено, %: H-6.07; C-35.5

Вычислено для цис-[Pd(S-Val)₂] (сушка при 100°C), %: H-5.95; C-35.46

цис-[Pd(R-Val)(S-Val)]

К 0.412 г (1 ммоль) транс-[Pd(S-ValH)₂Cl₂] приливали холодный раствор 0.293 г (2.5 ммоль) R-ValH в 4 мл 1М NaOH. К желтому раствору добавляли холодную 1М HCl до pH=5. Осадок отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, эфиром. Сушили при комнатной температуре. Выход ~80%.

цис-) удастся получить фактически только в кашице из замерзающего раствора при -10-20°C .

Найдено, %: Н-5.80; С-35.3

Вычислено для цис-[Pd(R-Val)(S-Val)], %: Н-5.95; С-35.46

ЯМР-спектры регистрировали на приборе Bruker DPX-250 на частотах 250(¹H), 62.9(¹³C) МГц. Для отсчета химсдвигов в качестве вторичного эталона использовали:

в ДМСО-d⁶ – химсдвиги остаточных протонов растворителя ($\delta=2.503$ м.д.)

в D₂O – сдвиг протонов метильных групп дополнительно введенного ДМСО (следы, $\delta=2.660$ м.д.)

в ацетоне-d⁶ – химсдвиг центрального сигнала остаточных протонов растворителя ($\delta=2.070$ м.д.)

Все измерения проводили при комнатной температуре³. Для записи спектров использовали насыщенные растворы бисхелатов в D₂O и ДМСО-d⁶; концентрацию дихлоридов в ацетоне-d⁶ варьировали. При регистрации спектров ¹³C использовали подавление по ¹H.

В большинстве одномерных спектров размер временного домена составлял 16384 либо 32768 точек, использовалось дополнение нулями либо комплексное линейное предсказание в два раза. В спектрах ¹H использовали Гауссову оконную функцию с параметрами LB: от -0.9 до -2.0 Hz; GB: от 0.3 до 0.6. В спектрах ¹³C использовали Лоренцеву согласованную оконную функцию. Параметры Гауссова разложения при интегрировании перекрывающихся пиков в каждом случае подбирались отдельно.

В спектрах ¹H/¹H COSY и NOESY количество точек fid'a составляло 512 x 512 с линейным предсказанием в два раза по обеим координатам и синусным (либо sin²) окном со сдвигом на 1/8 периода. В спектрах ¹H/¹³C HETCOR количество точек fid'a составляло 512 x 1024 с синусным окном по обеим координатам.

Для измерения кинетики цис-транс изомеризации использовалась следующая техника: из импульсной последовательности COSY был удален второй импульс и все, что с ним связано (фазовые циклы, задержки, ...). Спектрометр при этом фактически записывает серию одномерных спадов свободной индукции. Фурье-преобразование только одной координаты превращает серию fid'ов в серию регулярно записанных одномерных спектров. Вторая ось при

³ Характерное время реакций изомеризации имеет порядок нескольких часов. Максимальное время записи спектра (HETCOR) составляло 1 час. Большинство спектров регистрировалось за 0.5-15 мин.

этом соответствует времени. Учет конечного времени регистрации и масштабирование оси времени не представляет труда. Гауссово разложение и интегрирование первой координаты дает набор кинетических кривых. Кинетические уравнения интегрировались вручную, константы вычислялись методом наименьших квадратов в Mathcad 2000.

ИК-спектры регистрировали на однолучевом Фурье-спектрометре Bruker Vector-22 в таблетках KBr.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Синтез

В отличие от аналогичных соединений платины(II), попытка синтеза палладиевых аминокислотных комплексов при комнатной температуре приводит в лучшем случае к трудно разделяемой смеси геометрических изомеров, а в худшем – к смеси не полностью замещенных хлороаминокислотных комплексов с равномерным распределением по энантиомерным формам. Понижение температуры на соответствующих стадиях реакций с +100°C (Pt) до приблизительно -10°C позволяет использовать те же принципиальные подходы, что и в химии платины [10]:

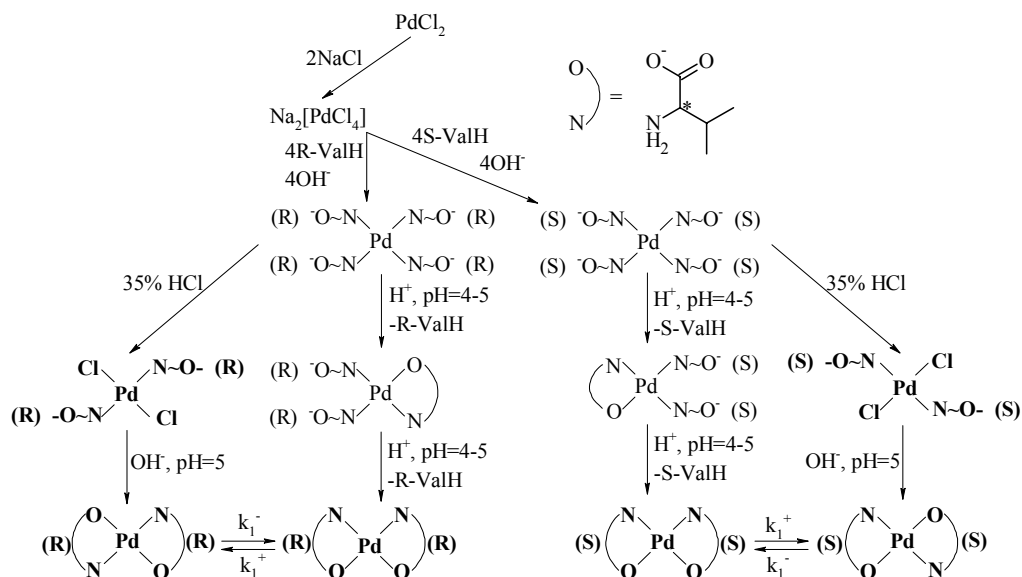


Рис. 1. Принципиальная схема синтеза геометрических изомеров бисхелатных и дихлоридных комплексов палладия(II) (на примере валина).

Синтезировать комплексы с заданной геометрической конфигурацией позволяет кинетический эффект трансвлияния (ТВ), в целом характерный для химии платиноидов [8]. Он проявляется в том, что одинаковые лиганды, находящиеся в координационном квадрате платины

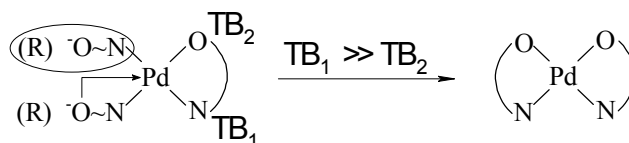
в транс-положении к различным заместителям, различаются по кинетической лабильности. Так, при введении аммиака (или другого лиганда) в щелочной раствор $K[Pt(Thio)Cl_3]$ будет происходить замещение атома хлора именно в транс-положении к тиомочевине, и только его.

Схема синтеза, представленная на рис.1 основана на простом соотношении:



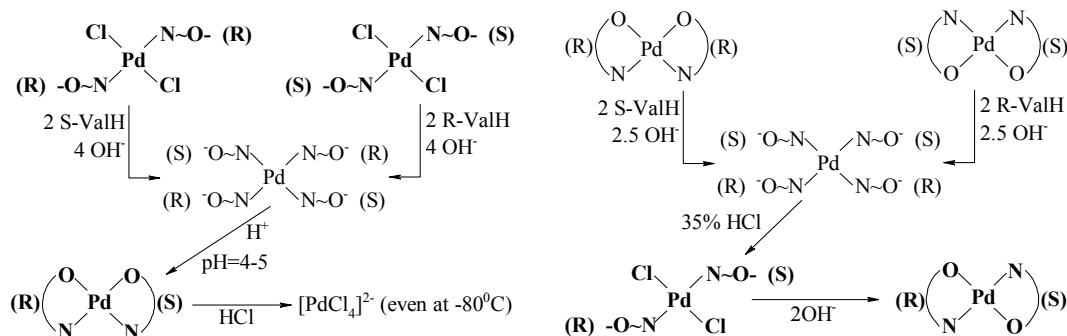
Избыток свободной аминокислоты в щелочной среде приводит к образованию хорошо растворимого в воде тетрааминокислотного комплекса $[Pd(N\sim O^-)_4]^{2-}$. Вытеснение хлора в данном случае – следствие термодинамического контроля реакции (проводится при комнатной температуре).

При понижении pH среды до 5-6, аминогруппы свободного валина становятся координационно неактивными вследствие протонирования азота. В этих условиях реакция вытеснения аминокислотного лиганда из координационной сферы палладия практически необратима (рис.1). В образовавшемся хелате образование второго цикла теоретически может идти двумя путями, с образованием цис- или транс-бисхелата. Однако кинетический контроль при пониженной температуре приводит к образованию цис-бисхелата и только его:



Аналогично, при обработке тетрааминокислотного комплекса концентрированной соляной кислотой, замещение первого лиганда на хлор лабилизует валин в транс-положении, в итоге образуется транс-дихлорид. При комнатной температуре реакция протекает сразу до $PdCl_4^{2-}$.

Бисхелатные и дихлоридные комплексы с двумя различными аминокислотными лигандами, или с лигандами разной оптической конфигурации можно синтезировать по следующей схеме, основанной на тех же эффектах трансвлияния:



Необходимо отметить, что даже при 0°C изомеризация промежуточных тетрааминокислотных комплексов приводит к смеси стереоизомеров, аналогичной той, что получается из R,S-ValH.

Попытки получить цис-дихлоридные комплексы (в самых различных условиях) неизменно оканчивались неудачей, что хорошо согласуется с данными, полученными для Pt(II) [10]. Соответствующие цис-дихлоридные комплексы платины(II) устойчивы, но образуются приблизительно на три порядка быстрее транс-дихлоридов Pt(II). Поэтому неустойчивость цис-[Pd(ValH)₂Cl₂] удивления не вызывает.

2. Характеристики и индивидуальность.

а) Бисхелаты. Все валиновые бисхелаты палладия(II) представляют собой желтые хорошо растворимые в ДМСО, малорастворимые в воде и нерастворимые в ацетоне спирте и эфире вещества.

Таблица 1. Данные ¹H ЯМР для валиновых бисхелатов палладия [Pd(Val)₂] в D₂O.

Соединение	δ, ppm.		
	CH – NH ₂	CH – CH ₃	CH ₃ ^a
цис-[Pd(S-Val) ₂]	3.410	2.152	1.094; 1.040
цис-[Pd(R-Val)(S-Val)]	3.384	2.170	1.091; 1.081
цис-[Pd(R,S-Val) ₂]	3.412; 3.384	2.178	1.092(2); 1.081(1); 1.039(1) ^b
транс-[Pd(S-Val) ₂]	3.384	2.163	1.084; 1.043
транс-[Pd(R-Val)(S-Val)]	3.395	2.150	1.071; 1.012
транс-[Pd(R,S-Val) ₂]	3.395	2.151	1.082; 1.042; 1.071; 1.012

^a Две метильные группы неэквивалентны.

^b Относительные интенсивности в скобках.

Данные спектров ¹H ЯМР в тяжелой воде представлены в таблице 1. Сигналы аминогрупп отсутствуют или искажены за счет быстрого (T_{1/2} ~ секунд) обмена протонов на дейтерий растворителя.

Цис(транс)-[Pd(R-Val)₂] и цис(транс)-[Pd(S-Val)₂] образуют пары энантиомеров (рис. 2). Их спектры в симметричных растворителях идентичны (в таблицах приведены данные для одного из энантиомеров, чтобы избежать повторов, однако спектры записаны для обоих). Цис(транс)-[Pd(R-Val)₂] и цис(транс)-[Pd(R-Val)(S-Val)]⁴ являются диастереомерами, и их спектральные характеристики существенно отличаются (табл. 1).

⁴ Мезо-форма с плоскостью симметрии, проходящей через атом палладия перпендикулярно плоскости координационного квадрата Pd(II).

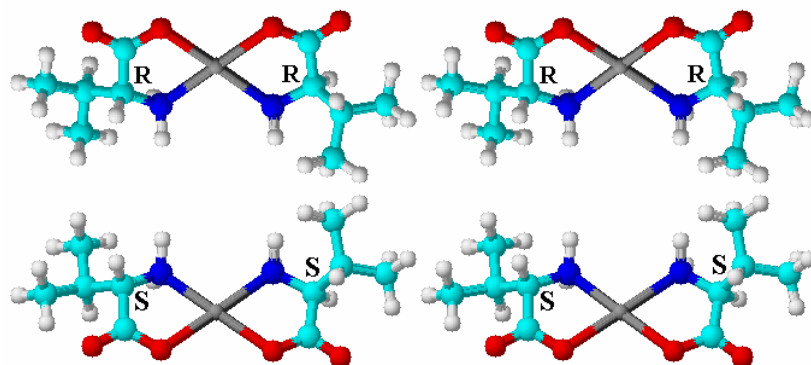


Рис. 2. Стереорепрезентации энантиомерных форм цис-дивалиновых бисхелатов палладия(II) *cis*-[Pd(R-Val)₂] и *cis*-[Pd(S-Val)₂].

Отличие спектров диастереомеров наиболее сильно проявляется в области метильных протонов. Первый спектр на рис. 3 принадлежит "рацемическому" (т.е. приготовленному из рацемического валина) цис-бисхелату *cis*-[Pd(R,S-Val)₂]. Спектр *cis*-[Pd(R,S-Val)₂] является линейной комбинацией спектров *cis*-[Pd(R-Val)₂] и *cis*-[Pd(R-Val)(S-Val)]. Этот факт доказывает R-Pd-S конфигурацию второго соединения – S-Pd-S конфигурация третьего бесспорна, т.к. он был приготовлен из S-валина. Неравная интенсивность пиков объясняется различной растворимостью диастереомеров *cis*-[Pd(Val)₂] в воде.

Аналогичным образом можно показать индивидуальность синтезированных транс-бисхелатов (табл. 1). В случае транс-бисхелатов драматическое различие в растворимости диастереомерных форм позволяет существенно упростить синтез транс-

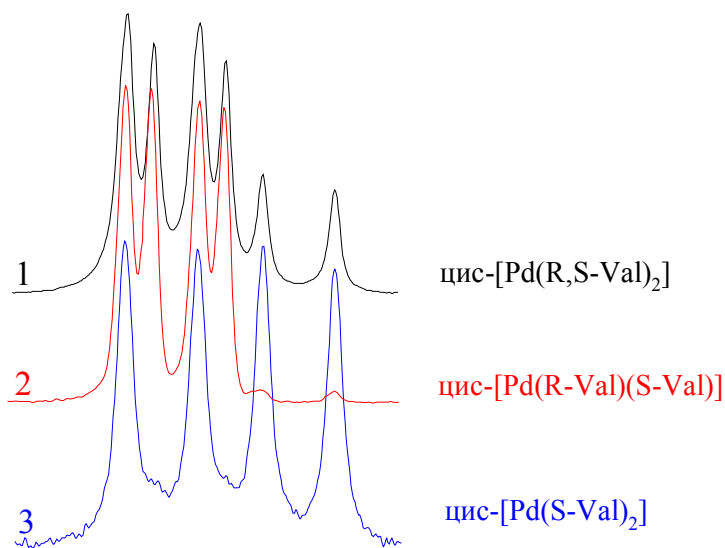


Рис. 3. Сигналы метильных групп координированного валина в цис-бисхелатах.

[Pd(R-Val)(S-Val)] – он просто "отмывается" холодной водой от значительно лучше растворимых голигандных форм (см. Эксп. Часть).

В ДМСО растворе происходит мгновенная цис-транс изомеризация бисхелатов с образованием смеси геометрических изомеров в соотношении приблизительно 1 : 1 (табл. 2). Необходимо отметить, что геометрическая изомеризация не сопровождается "рацемизацией" –

цис-[Pd(R-Val)(S-Val)] изомеризуется именно в транс-[Pd(R-Val)(S-Val)], образования гомолигандных бис-

Таблица 2. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР для валиновых бисхелатов в $\text{DMSO}-d^6$ и транс-дихлоридов в ацетоне- d^6 .

Соединение	Формы в растворе	^1H , δ , ppm				J_{ij} , Hz ^a				^{13}C , δ , ppm			
		NH ₂	CH-NH ₂	CH-CH ₃	CH ₃	NH ¹ -NH ²	CH-NH ¹	CH-NH ²	CH-CH	COO	CH-NH ₂	CH-CH ₃	CH ₃
цис-Pd(S-Val) ₂	цис-Pd(S-Val) ₂	4.75 3.91	3.09	2.05	1.023 1.006	9.8	7.3	5.3	4.0	180.6	61.65	30.97	18.94 17.18
	транс-Pd(S-Val) ₂	5.17 4.40	3.00	2.05	1.006 0.943	10.5	8.0	6.3	3.8	182.1	63.04	31.67	18.51 16.90
цис-Pd(R,S-Val) ₂ или транс-Pd(R,S-Val) ₂	цис-Pd(S-Val) ₂ ^b	4.73 3.86	3.11	2.06	1.023 1.006	9.8	7.3	5.3	4.0	180.6	61.63	30.91	18.87 17.15
	транс-Pd(S-Val) ₂ ^b	5.15 4.37	3.00	2.06	1.004 0.941	10.5	8.0	6.3	3.8	182.0	63.00	30.62	18.45 16.78
	цис-Pd(R-Val)(S-Val)	4.91 3.77	3.02	2.06	1.074 1.050	10.3	7.8	3.5	?	181.1	62.95	30.79	18.96 17.26
	транс-Pd(R-Val)(S-Val)	5.15 4.37	3.00	2.06	0.989 0.922	10.3	8.8	6.8	?	182.0	61.57	30.91	18.45 16.68
цис-Pd(R-Val)(S-Val) или транс-Pd(R-Val)(S-Val)	цис-Pd(R-Val)(S-Val)	4.92 3.77	3.02	2.06	1.075 1.051	10.3	7.8	3.5	?	181.3	62.96	30.83	19.00 17.29
	транс-Pd(R-Val)(S-Val)	5.18 4.37	3.02	2.06	0.991 0.926	10.3	8.8	6.8	?	182.1	61.59	30.95	18.49 16.68
транс-Pd(S-Val) ₂ Cl ₂	транс-Pd(S-ValH) ₂ Cl ₂	3.93 3.27	3.72	2.77	1.098 1.088	9.3	8.3	5.3	3.8	171.7	61.24	31.69	18.60 16.95
транс-Pd(R-Val)(S-Val)Cl ₂	транс-Pd(R-Val)(S-Val)Cl ₂	3.91 3.30	3.74	2.74	1.104 1.089	9.3	8.3	5.3	3.8	171.7	61.23	31.69	18.63 16.89
транс-Pd(R,S-Val) ₂ Cl ₂	транс-Pd(R,S-ValH) ₂ Cl ₂	3.92 3.28	3.72	2.77	1.098 1.089	9.3	8.3	5.3	3.8	171.7	16.29	31.63	18.57 16.92

^a $J(\text{CH}-\text{CH}_3) = 7.0$ Hz для всех соединений. ^b [Pd(R-Val)₂] также присутствует, его спектры идентичны спектрам [Pd(S-Val)₂].

хелатов не происходит. Это означает, что полного отрыва аминокислотного лиганда от атома палладия в процессе изомеризации нет. Наиболее вероятный механизм изомеризации включает координирование молекулы ДМСО по положению 5 комплекса и его "выворачивание" через тригонально-бипирамидальное переходное состояние. Данный механизм хорошо изучен для комплексов Pt(II) [12]. Цис-транс изомеризация бисхелатных комплексов Pd(II) в воде происходит значительно медленнее, вероятно из-за меньшей устойчивости соответствующего 5-аквакомплекса.

Отнесение сигналов в спектрах ДМСО растворов комплексов выполнено с

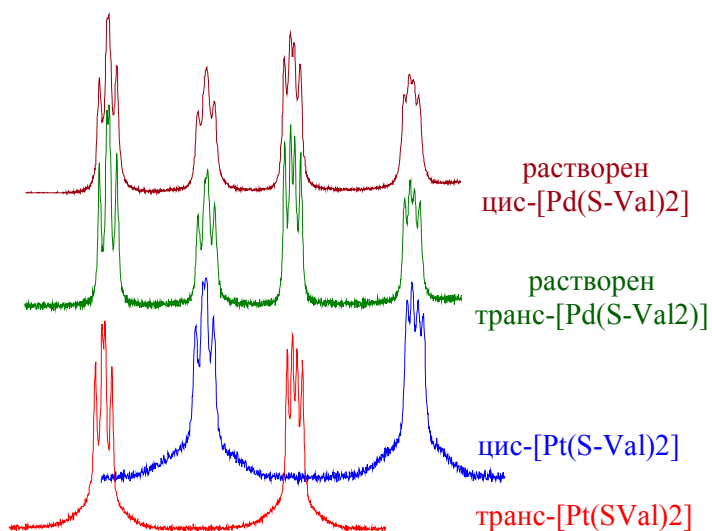


Рис. 4. Сигналы протонов аминокрупп дивалиновых бисхелатов Pt(II) и Pd(II).

использованием спектров гомоядерной протонной и гетероядерной углерод-протонной корреляции. В качестве отправной точки было взято предположение о том, что в транс-бисхелатных комплексах сигналы протонов аминокрупп находятся в существенно более слабом поле, чем сигналы аминокрупп цис-бисхелатов (рис. 4). Как видно из рисунка, имеется очень близкая аналогия в расположении и структуре сигналов смеси палладиевых хелатов и стабильных в ДМСО бисхелатов платины (II). Аналогичная картина наблюдается в спектрах разнолигандных, т.е. цис(транс)-[Pd(R-Val)(S-Val)] бисхелатов.

Таблица 3. Данные ИК-спектров бисхелатов (в KBr).

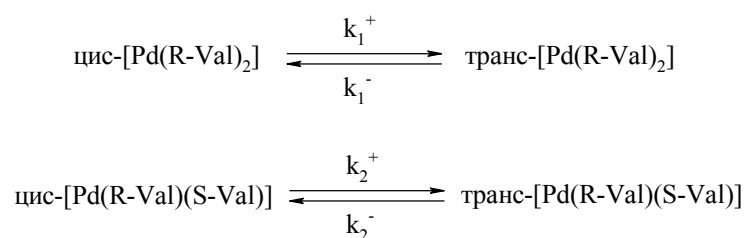
Соединение	$\nu_{as}(C=O)$	$\nu_s(N-H)$	$\nu_{as}(N-H)$
транс-[Pd(S-Val) ₂]	1641	3141	3238, 3215
транс-[Pd(R-Val)(S-Val)]	1631	3147	3287, 3217
цис-[Pd(S-Val) ₂]	1633	3124	3255, 3233
цис-[Pd(R-Val)(S-Val)]	1652	3116	3271, 3250

Некоторые данные инфракрасных спектров бисхелатных комплексов сведены в Таблицу 3. Как и следовало ожидать, геометрические изомеры комплексов имеют существенно различные спектральные характеристики, тогда как спектры диастереомеров, к примеру, *цис*-[Pd(S-Val)₂] и *цис*-[Pd(R-Val)(S-Val)] отличаются в целом незначительно.

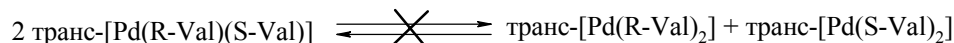
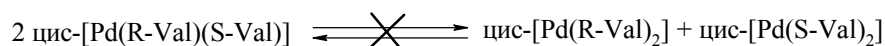
б) Дихлориды. Транс-дихлоридные дивалиновые комплексы Pd(II) представляют собой оранжевые вещества, разлагаемые водой, растворимые в разбавленной соляной кислоте и ацетоне, и малорастворимые в эфире и концентрированной соляной кислоте. Спектры ПМР и ЯМР ¹³C всех трех транс-дихлоридов в пределах погрешности прибора совершенно идентичны (см. табл. 2), но индивидуальность полученных соединений доказывается тем, что при замыкании аминокислотных циклов (нейтрализация в водной среде) из них получают различные бисхелатные продукты. Недостаточно высушенные дихлоридные комплексы нестабильны в ацетоновом растворе – остаточная соляная кислота вытесняет валин с образованием хлорокомплексов. Достаточно сухие дихлориды стабильны в растворе в течение нескольких недель.

2. Кинетические данные.

Набор точек (см. Эксп. Часть) обрабатывался в приближении обратимого процесса первого порядка:



Экспериментально показано, что во второй реакции гомолигандных хелатов не образуется, т.е. *цис*-разнолигандный комплекс изомеризуется именно в *транс*-разнолигандный. Скорость реакций "рацемизации"



по крайней мере настолько мала, что в масштабах времени эксперимента они никак себя не проявили.

После интегрирования соответствующих уравнений были получены функции, зависящие только от *отношения* концентраций. Для удобства записи функции использовались в несколько

ином виде, а интегралы пиков ЯМР нормировались на $\sum_i \int_i = 1$:

$$A = \frac{k^-}{k^+ + k^-} + \frac{k^+}{k^+ + k^-} e^{-(k^+ + k^-)(t - \Delta_1)} \quad A \rightleftharpoons B$$

$$B = \frac{k^+}{k^+ + k^-} - \frac{k^-}{k^+ + k^-} e^{-(k^+ + k^-)(t - \Delta_2)}$$

, где k^+ и k^- – константы скорости

соответственно прямой и обратной реакции; Δ_1 , Δ_2 – вообще говоря, различные поправки, учитывающие одновременно прохождение реакции "не с начала" и конечность времени накопления сигнала.

Каждый процесс исследовался с двух концов – при начальной загрузке цис и транс изомера. В силу различной растворимости изомеров использовалось минимальное – на пределе чувствительности прибора – количество бисхелата.

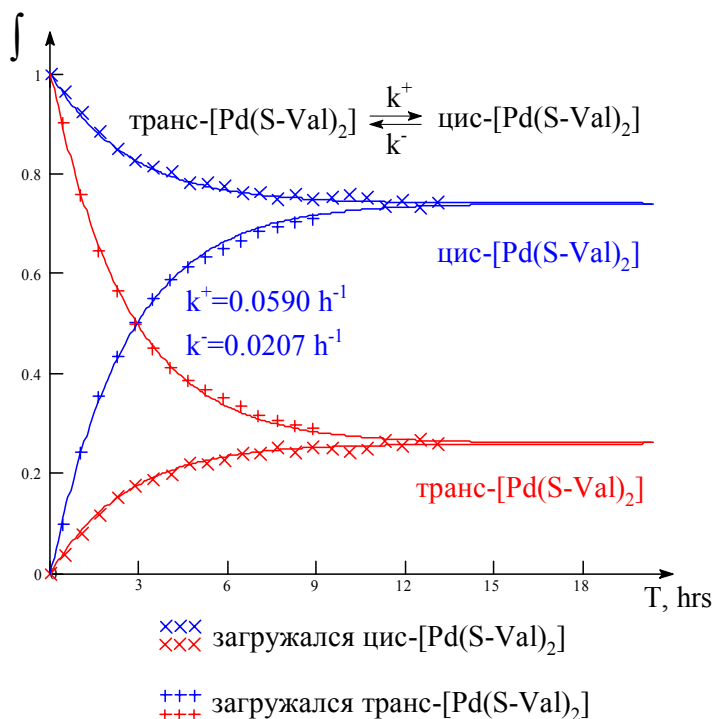


Рис. 5. Кинетические кривые процесса цис-транс изомеризации гомолигандного валинового бисхелата Pd(II) в воде.

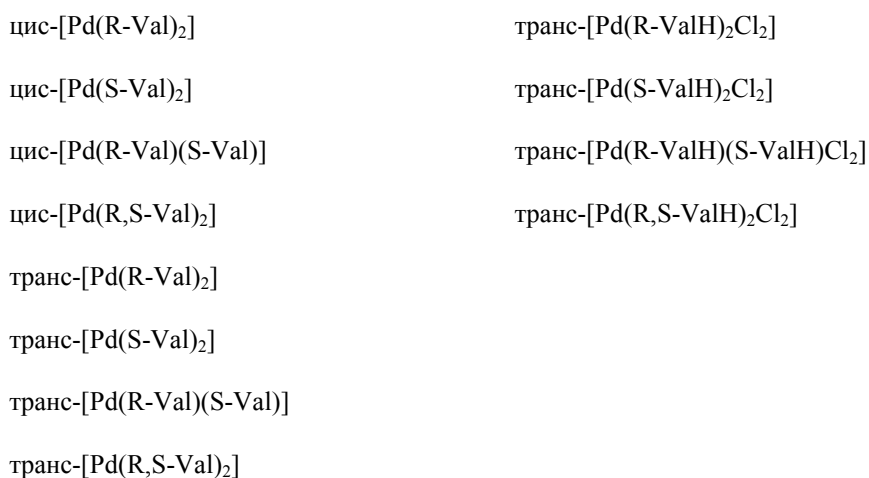
Путем численной минимизации суммы квадратов отклонений удалось подобрать такие k^+ и k^- , что все четыре кривые (рис. 5) *одновременно* легли на экспериментальные точки.

В настоящий момент проведены измерения и получены наборы точек для процесса изомеризации гомолигандных и разнолигандных комплексов в воде при нескольких различных температурах. После соответствующей математической обработки (довольно трудоемкий процесс, проводится в настоящее время) будут получены константы скорости реакций изомеризации при различных температурах. Это позволит оценить энергию промежуточного состояния в процессах изомеризации в рамках теории активированного комплекса и измерить термодинамические характеристики процесса. Использование ЯМР спектроскопии в сочетании с гибкими методами вычисления позволяет получить достаточно точные данные (рис. 5).

Измерение кинетики изомеризации разнолигандных комплексов специфично тем, что пики двух изомеров сильно перекрываются и не могут быть разделены Гауссовым разложением. Однако, знание точного расположения всех сигналов в данном случае гарантирует получение полной системы линейных уравнений, задающей интегралы отдельных пиков через интегралы их наложений. В этом случае обработку методом наименьших квадратов предваряет математическое "разделение" отдельных сигналов.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В спектрально чистом состоянии получен ряд бис-аминокислотных комплексов палладия с α -аминоизовалериановой кислотой (валином):



Предложены и отработаны методики синтеза всех вышеуказанных комплексов, большинство из которых ранее считалось труднодоступным. Получены и расшифрованы ¹H, ¹H/¹H COSY,

$^1\text{H}/^1\text{H}$ ph-sen NOESY, ^{13}C (J-res.), $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HETCOR ЯМР спектры соединений, указаны данные необходимые для быстрой идентификации комплексов. С помощью спектров 2D $^1\text{H}/t$ ЯМР получены кинетические кривые и рассчитаны константы скорости цис-транс изомеризации. Доказан недиссоциативный механизм изомеризации.

Представленные в работе методы пригодны для получения аналогичных семейств комплексов Pd(II) с другими аминокислотами с алифатической боковой цепью (norVal, Leu, Ile, Ala, Gly, norLeu, ...), валин был взят лишь в качестве примера. Однако, эти методики синтеза заведомо не работают для аминокислот с гетероатомами в боковой цепи (Ser, Thr, Met, Cys, ...), и сомнительны для аминокислот с ароматической боковой цепью. Для двух последних случаев требуются, по-видимому, специальные методы, учитывающие особенности каждой конкретной аминокислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. B. Rosenberg, L. VanCamp, *Nature* 205 (1965) 698.
2. B. Rosenberg, L. VanCamp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature* 222 (1969) 385.
3. H.M. Pinedo, J.H. Schornagel (Eds.), *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Plenum Press, New York, 1996.
4. (a) D. Lebwohl, R. Canetta, *Eur. J. Cancer* 34 (1998) 10, 1522-1534; (b) J.J. Roberts, A.J. Thomson, *Progr. Nuc. Acid Res. Mol. Biol.*, 22 (1979) 71-133.
5. (a) B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* 182 (1999) 263-295; (b) B. Rosenberg, *Plat. Met. Rev.* 15 (1971) 2, 42-51.
6. (a) A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.* 135/136 (1994) 17-63.; (b) L.A. Pettit, M. Bezer, *Coord. Chem. Rev.*, 61 (1985) 97-114.; (c) S. Kasselouri et al., *Coord. Chem. Rev.*, 104 (1990) 1-12.
7. (a) M.I. Djuran, S.U. Milinkovic, *Polyhedron* 18 (1999) 3611-3616 and references therein; (b) P. Tsiveriotis, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.*, 190/192 (1999) 171-184.
8. Л.М. Волштейн, *Координац. Химия*, 5 (1975) 1, 595-621.
9. Л.Ф. Крылова, *Ж. Неорг. Химии*, 44 (1999) 1, 68-73.
10. Л.Ф. Крылова, И.С. Купров, *Ж. Неорг. Химии*, в печати; L.F. Krilova, I.S. Kuprov, *Inorg. Chem.*, in preparation.
11. W. Masatoshi et al., *J. Inorg. Biochem.*, 73 (1999) 1-5.
12. Luther E. Erickson, T.A. Ferrett, L.F. Buhse, *Inorg. Chem.*, 22 (1983) 1461.