ЖУРНАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 64, № 1, с. 38–50

_ КООРДИНАЦИОННЫЕ __ СОЕДИНЕНИЯ __

УДК 546.98+547.78+547.279.52+577.151.042

КАТИОННО-АНИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ Рd^{II} С КАТИОНОМ АДАМАНТИЛИМИДАЗОЛИЯ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МАО-ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2019 г. М. С. Денисов^{1, *}, М. В. Дмитриев², Д. В. Ерошенко¹, П. А. Слепухин^{3, 4}, С. П. Шавкунов², В. А. Глушков^{1, 2}

¹Институт технической химии УрО РАН, Россия, 614013 Пермь, ул. Академика Королева, 3 ²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15 ³Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Poccuя, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19 ⁴Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Poccuя, 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20 *e-mail: denisov.m@itcras.ru Поступила в редакцию 28.02.2018 г. После доработки 19.04.2018 г. Принята к публикации 04.07.2018 г.

Получены новые катионно-анионные комплексы палладия(II) из адамантилзамещенных солей имидазолия и исследовано влияние структуры адамантилзамещенных солей и условий синтеза на

строение этих комплексов с анионами Pd(ДМСО)Hal₃⁻ (**1**–**4**), Pd₂Br₆^{2–} (**5**, **6**) или PdCl₄^{2–} (**7**). Получен ряд комплексов палладия(II), активных против моноаминоксидазы Б, установлены закономерности влияния состава и структуры на их биологическую активность. Строение комплексов подтверждено методами рентгеноструктурного анализа, проведено кондуктометрическое исследование комплекса **1**. Установлено, что МАО-ингибирующая активность синтезированных комплексов находится на уровне препаратов сравнения: 17.6% остаточной активности фермента при ингибировании комплексом **3** по сравнению с 16.9% у препарата сравнения (селегелин). Комплексы с бромом в качестве лиганда обладают большей активностью, чем с хлором. Результаты исследования могут быть использованы в области металлоорганической и бионеорганической химии.

Ключевые слова: комплексы палладия(II), адамантан, имидазол, диметилсульфоксид **DOI:** 10.1134/S0044457X19010057

введение

Комплексы палладия(II) с Р-, S- и N-лигандами широко используются как катализаторы реакций кросс-сочетания [1, 2]. В последние годы большой интерес вызывают комплексы Pd(II) и Pd(0) с N-гетероциклическими карбеновыми лигандами (Pd-NHC-комплексы) [3-5]. Прямой метод синтеза Pd-NHC-комплексов, предложенный Херрманном [6], заключается во взаимодействии ацетата палладия(II) с солями имидазолия в ДМСО при нагревании в интервале температур 50-120°С [7-11]. Этим же методом можно получать комплексы палладия(II) из солей 1,2,4-триазолия [12] и для так называемых "аномальных" ("abnormal") карбенов [13, 14]. Нами установлено, что применение данной методики к солям 1-адамантил-3-бензилимидазолия неожиданно привело к получению анионных комплексов палладия(II) с ДМСО, в которых в качестве катиона выступает имилазолий. Вероятно, причиной такого поведения является стерический фактор. В литературе известны примеры, когда из-за стерической перегруженности имидазольного лиганда карбеновые комплексы не образуются, а вместо них получаются катионно-анионные комплексы с катионом имидазолия [15–17]. Известны аналогичные катионно-анионные комплексы палладия, в том числе с ДМСО и катионами различных типов [18-23], но противоионы имидазолия встречаются редко [24-26]. В литературе есть также примеры, когда ДМСО включается в комплекс Pd-NHC с координацией кислорода на палладий [27]. Есть примеры формального комплекса палладия с NHC и ДМСО, где сера координирована палладием [28, 29], однако правильнее его рассматривать как сокристаллизацию комплексов Pd^{II}-NHC и Pd^{II}-ДМСО. Стоит отметить, что в работах 2017 г. именно анион [Pd(ДМСО)Cl₃] признан активным катализатором реакций Хека [29] и Сузуки

[30]. Описаны подобные (с остатком соли имидазолия) комплексы с ДМСО для Pt(II) [31–33], Rh(I) [34] и Ru(II) [35–38], причем последние обладают противораковым действием. Существуют работы, в которых продемонстрировано использование катионно-анионных комплексов палладия как альтернативы противораковому препарату цисплатину [39–46].

Болезни Паркинсона и Альшгеймера, а также депрессивные состояния и ряд других нейродегенеративных заболеваний связаны с нарушением работы фермента моноаминоксидазы Б (МАО-Б), который локализован в нейронах головного мозга. Существует целый ряд лекарственных средств МАО-ингибиторов, применяемых в терапии депрессивных состояний и болезней Альцгеймера и Паркинсона. На данный момент на рынке присутствуют препараты моклобемид и разагилин (с обратимым и необратимым ингибирующим механизмом действия на МАО соответственно), но только последний рекомендован к лечению болезни Паркинсона [47]. Другие лекарственные препараты против нейродегенеративых заболеваний задействуют иные механизмы действия. Очевидно, необходим принципиально новый подход к получению МАО-ингибиторов, обладающих высокой активностью и меньшей токсичностью.

Целью работы является синтез катионно-анионных тригалогенид-сульфоксидных, мостиковых комплексов и тетрагалогенидных комплексов палладия(II) с адамантилзамещенными катионами имидазолия, изучение их строения и МАО-ингибирующей активности, установление закономерностей анти-МАО-активности в зависимости от состава комплексов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на Фурье-спектрометре VERTEX 80v в тонкой пленке, полученной испарением раствора вещества в хлороформе непосредственно на стекле NaCl или в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записывали в CDCl₃ на приборе Bruker 400 при 400 и 100 МГц соответственно, внутренний стандарт -ГМДС (гексаметилдисилоксан); при записи спектров ЯМР ¹³С внутренним стандартом служили остаточные сигналы растворителя. Температуру плавления определяли на приборе ПТП-2. Элементный анализ (C, H, N, S) проводили на прибоpe Vario EL Cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Для колоночной хроматографии применяли Silicagel 60 (Alfa Aesar, 0.032-0.070 мм) или Celite Standard Super (Alfa Aesar). Элюировали высушенным хлористым метиленом. В работе использовали PdCl₂ и Pd(OAc)₂ (Alfa Aesar, Великобритания); коммерческие препараты кинурамин, разагилин и селегелин фирмы Sigma-Aldrich, peактивы ДМСО (х. ч.), КВг (ч. д. а.) и К₂СО₃ (х. ч.) отечественного производства использовали без дополнительной очистки. Метилен хлористый (х. ч.) сушили перегонкой над оксидом фосфора(V). Исходные соли имидазолия синтезировали по методу, опубликованному нами ранее в работе [48].

Рентгеноструктурный анализ (РСА) соединений 1 и 3 выполнен на оборудовании ЦКП "Спектроскопия и анализ органических соединений" ИОС УрО РАН, соединений 4–7 – в Пермском государственном национальном исследовательском университете. Эксперименты проведены на автоматических дифрактометрах Xcalibur 3 (соединения 1 и 3) и Xcalibur Ruby (соединения 4–7) по стандартной процедуре (Мо K_{α} -излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование с шагом 1°). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Решение и уточнение структур выполнено в программной оболочке Olex2 [49]. Структуры решены с помощью программы ShelXS [50] и уточнены с использованием программы ShelXL [51] в анизотропном для неводородных атомов приближении. Рисунки структур созданы в программе Mercury 3.3 (Build RC5) [52]. Часть атомов водорода добавлена в рассчитанные положения и включена в уточнение в модели "наездника" с зависимыми тепловыми параметрами, часть уточнена независимо в изотропном приближении. Координаты разупорядоченных атомов аниона соединения 6 уточнены с использованием мягких ограничений SAME. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнения структуры представлены в табл. 1.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных в виде сіf-файла под номерами ССDС: 1541626 (комплекс 1), 1541627 (комплекс 3), 1824095 (комплекс 4), 1541628 (комплекс 5), 1541629 (комплекс 6), 1541630 (комплекс 7). Эти данные находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk.

1-Адамантил-3-[(2,4,6-триметилфенил)метил]-1*H*-имидазолий диметилсульфоксидтрихлорпалладат (1). В 5 мл ДМСО растворяли хлорид 1-адамантил-3-[(2,4,6-триметилфенил)метил]-1*H*-имидазолия (153 мг, 0.412 ммоль) и хлорид палладия(II) (73 мг, 0.412 ммоль), перемешивали 2 ч при 50°С, затем 3 ч при 110°С. Отгоняли ДМСО под вакуумом, остаток растворяли в хлористом метилене и фильтровали через целит. Перекристаллизовывали из смеси хлористый метиленэтилацетат. Получили коричнево-красные кристаллы. Выход 85% (220 мг), $t_{пл} = 159-164°$ С.

	С	Н	Ν	S
Найдено, %:	47.47;	6.14;	4.41;	4.69.
Для C ₂₅ H ₃₇ Cl ₃ N ₂ OPdS				
вычислено, %:	47.93;	5.59;	4.47;	5.12.

ИК-спектр (тонкая пленка), v, см⁻¹: 3124, 3087, 3051, 2986, 2916 (CH₂ Ad), 2856, 1613, 1546, 1452,

	Соединение	1	3	4	5	9	7
	Брутто-формула	$C_{25}H_{37}Cl_3N_2OPdS$	$C_{25}H_{37}Br_3N_2OPdS$	$C_{22}H_{31}Br_3N_2OPdS$	$C_{24}H_{33}Br_3N_2Pd$	$C_{24}H_{29}Br_3N_2OPd$	$C_{46}H_{64}Cl_4N_4OPd$
	M	626.38	759.76	717.68	695.65	707.62	937.21
	T, K	295(2)	140.00(10)	295(2)	295(2)	295(2)	295(2)
	Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная	Триклинная	Триклинная
	Пр. гр.	$P2_{1/c}$	$P2_{1/c}$	$P\overline{1}$	$P2_{1}/n$	\overline{PI}	\overline{PI}
	<i>a</i> , Å	12.6101(10)	12.5697(2)	11.158(3)	15.208(3)	9.0489(13)	12.1207(13)
	$b, m \AA$	22.6182(11)	22.7347(4)	11.207(2)	9.6043(19)	11.712(2)	13.8340(14)
	$c, m \AA$	9.6095(7)	9.60871(16)	11.3123(15)	18.695(3)	12.965(2)	14.3768(13)
	α, град	90.00	90.00	101.159(14)	90.00	109.401(16)	89.226(8)
	В, град	97.508(6)	96.5381(17)	102.275(17)	109.590(19)	101.512(14)	85.153(8)
	ү, град	90.00	90.00	108.48(2)	90.00	91.251(13)	68.885(10)
Ж	<i>V</i> ,Å ³	2717.3(3)	2728.00(8)	1257.9(5)	2572.5(9)	1264.2(4)	2240.4(4)
ζУΡ	Ζ	4	4	2	4	2	2
НАЛ	$\rho_{pacy}, r/cm^3$	1.531	1.850	1.895	1.796	1.859	1.389
HE	µ, мм ⁻¹	1.076	5.172	5.603	5.395	5.494	0.692
OPI	F(000)	1288	1504.0	704	1368	692	980
ГАН	Размеры кристалла, мм	$0.45\times0.29\times0.16$	$0.19 \times 0.12 \times 0.07$	$0.56 \times 0.21 \times 0.04$	$0.48\times0.28\times0.11$	0.57 imes 0.35 imes 0.12	$0.53 \times 0.27 \times 0.19$
ич	2Ө, град	5.34 < 20 < 52.76	4.84 < 20 < 61.56	5.87 < 20 < 58.97	5.99 < 20 < 58.69	4.61 < 20 < 58.66	4.29 < 20 < 58.84
ECI	Индексы отражений	-11 < h < 15,	$-15 \le h \le 17,$	$-14 \le h \le 10,$	$-14 \le h \le 19,$	$-11 \le h \le 12,$	$-11 \le h \le 15,$
кой		-28 < k < 26, -12 < l < 11	$-16 \le k \le 31$, $-11 \le l \le 13$	$-15 \le k \le 13$, $-14 \le l \le 15$	$-12 \le k \le 9$, $-23 \le l \le 25$	$-15 \le k \le 13$, $-15 \le l \le 17$	$-19 \le k \le 17$, $-18 \le l \le 17$
ХИ	Собрано отражений	20226	15077	10881	13194	10415	19180
миі	Независимых отражений	5487 ($R_{\rm int} = 0.0504$)	7478 ($R_{\rm int} = 0.0187$)	5848 ($R_{\rm int} = 0.0576$)	$6048 (R_{\rm int} = 0.0419)$	5856 ($R_{\rm int} = 0.0531$)	$10440\ (R_{\rm int} = 0.0355)$
A	Данные/ограниченных	5487/0/299	7478/0/303	5848/0/273	6048/0/275	5856/8/323	10440/0/522
TO	/параметров						
м 64	Goodness-of-fit on F^2	1.004	0.998	1.034	1.011	1.035	1.042
Ļ	<i>R</i> -факторы [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	$R_1 = 0.0425,$	$R_1 = 0.0592,$	$R_1 = 0.0636,$	$R_1 = 0.0475,$	$R_1 = 0.0757,$	$R_1 = 0.0449,$
N⁰		$wR_2 = 0.0848$	$wR_2 = 0.1756$	$wR_2 = 0.1380$	$wR_2 = 0.0812$	$wR_2 = 0.1528$	$wR_2 = 0.1056$
1	<i>R</i> -факторы [все отр.]	$R_1 = 0.1109,$	$R_1 = 0.0741,$	$R_1 = 0.1283,$	$R_1 = 0.1029,$	$R_1 = 0.1628,$	$R_1 = 0.0622,$
201		$wR_2 = 0.0915$	$wR_2 = 0.1905$	$wR_2 = 0.1825$	$wR_2 = 0.1016$	$wR_2 = 0.2076$	$wR_2 = 0.1201$
19	$\Delta ho_{ar{e}}/ar{e} \ \AA^{-3}$	0.859/-0.310	2.75/-4.23	1.144/-1.278	0.677/-0.973	0.751/-1.260	1.466/-0.839

Таблица 1. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнения структуры

40

ДЕНИСОВ и др.

1416, 1381, 1362, 1346, 1309, 1295, 1253, 1238, 1215, 1152 (NCHN), 1142 (S–O), 1105, 1025, 855, 827, 816, 798, 752 (Ar–H), 693, 663, 637, 620, 426.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.82 (к, 6 H, Ad, J = 9.0 Гц); 2.29–2.36 (м, 18 H, Ad + MeAr); 3.31 (с, 6 H, ДМСО); 5.73 (с, 2 H, CH₂Ar); 6.79 (с, 1 H, Im); 6.93 (с, 2 H, Ar); 7.38 (с, 1 H, Im); 9.77 (с, 1 H, 2-Im).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 19.54 (MeAr); 20.56 (MeAr); 29.01 (CH Ad); 34.84 (CH₂ Ad); 42.40 (CH₂ Ad); 44.26 (ДМСО); 48.10 (CH₂Ar); 60.34 (C Ad); 117.67 (Im); 119.92 (Im); 125.25 (C Ar); 129.33 (CH Ar); 134.50 (2-Im); 137.88 (C Ar); 139.14 (C Ar).

1-Адамантил-3-[(2,3,5,6-тетраметилфенил)метил]-1Н-имидазолий диметилсульфоксидтрихлорпалладат тригидрат (2). В 5 мл ДМСО растворяли 1-адамантил-3-[(2,3,5,6-тетраметилфехлорил нил)метил]-1*H*-имидазолия (159 мг, 0.412 ммоль) и хлорид палладия(II) (73 мг, 0.412 ммоль), перемешивали 2 ч при 50°С, затем 3 ч при 110°С. Отгоняли ДМСО под вакуумом, остаток растворяли в хлористом метилене и фильтровали через целит. Растворяли в этилацетате, высаживали петролейным эфиром (40-70°С); к декантированной нижней фазе (масло) добавляли каплю ацетонитрила и оставляли испаряться при комнатной температуре. Получили желтый порошок. Выход 83% (237 Mr), $t_{\pi\pi}$ (CH₃CN) = 52–55°C.

	С	Н	Ν	S
Найдено, %:	44.54;	7.17;	3.98;	4.23.
Для C ₂₆ H ₃₉ Cl ₃ N ₂ OPdS	· 3H ₂ O			
вычислено, %:	44.97;	6.53;	4.03;	4.62.

ИК-спектр (вазелиновое масло), v, см⁻¹: 3163, 3123 (Ar–H), 3081, 3058, 3007, 1552, 1416, 1346, 1311, 1297, 1256, 1235, 1213, 1152 (NCHN), 1104 (Im–H), 1092 (S–O), 1065, 1027, 986, 946, 919, 901, 878, 866, 760 (Ar–H), 688, 663, 640, 621, 425.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.84 (к, 6 H, Ad, J = 8.9 Гц); 2.01 (c, 3 H, Ad); 2.24 (c, 6 H, MeAr); 2.27 (c, 6 H, MeAr); 2.33 (c, 6 H, Ad); 2.36 (c, 6 H, ДМСО); 3.33 (c, 6 H, H₂O); 5.82 (c, 2 H, CH₂Ar); 6.77 (c, 1 H, Im); 7.06 (c, 2 H, Ar); 7.31 (c, 1 H, Im); 9.81 (c, 1 H, 2-Im).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 15.43 (MeAr); 19.89 (MeAr); 29.04 (CH Ad); 34.87 (CH₂ Ad); 42.46 (CH₂ Ad); 44.30 (ДМСО); 48.89 (CH₂Ar); 60.37 (C Ad); 117.28 (Im); 120.04 (Im); 128.01 (C Ar); 132.82 (C Ar); 133.88 (CH Ar); 134.30 (C Ar); 134.62 (2-Im).

1-Адамантил-3-[(2,4,6-триметилфенил)метил]-1*Н*-имидазолий диметилсульфоксидтрибромпалладат (3). В 5 мл ДМСО растворяли тетрафторборат 1-адамантил-3-[(2,4,6-триметилфенил)метил]-1*Н*-имидазолия (174 мг, 0.412 ммоль) и ацетат пал-

ЖУРНАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 64 № 1 2019

ладия(II) (92 мг, 0.412 ммоль), добавляли бромид калия (294 мг, 2.429 ммоль) и перемешивали 2 ч при 50°С, затем 3 ч при 110°С. Отгоняли ДМСО под вакуумом, остаток растворяли в хлористом метилене и фильтровали через целит. Хроматографировали на силикагеле. Перекристаллизовывали из ацетонитрила. Получили красные кристаллы. Выход 48% (150 мг), $t_{пл} = 143-145^{\circ}$ С.

	С	Н	Ν	S
Найдено, %:	37.94;	5.87;	2.57;	3.08.
Для C ₂₅ H ₃₇ Br ₃ N ₂ OPdS				
вычислено, %:	40.30;	5.20;	3.62;	4.14.

ИК-спектр (пленка), v, см⁻¹: 3125, 3088, 3052, 2984, 2915 (CH₂ Ad), 2856, 1613, 1546, 1452, 1416, 1381, 1362, 1346, 1309, 1295, 1253, 1236, 1216, 1152 (NCHN), 1142 (S–O), 1104, 1024, 855, 827, 816, 798, 752 (Ar–H), 693, 662, 637, 620, 424.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.82 (д, 6 H, Ad, J = 9.0 Гц); 2.27–2.36 (м, 18 H, Ad + MeAr); 2.64 (с, 6 H, ДМСО); 5.76 (с, 2 H, CH₂Ar); 6.85 (с, 1 H, Im); 6.92 (с, 2 H, Ar); 7.34 (с, 1 H, Im); 9.67 (с, 1 H, 2-Im).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 20.29 (MeAr); 21.01 (MeAr); 29.46 (CH Ad); 35.34 (CH₂ Ad); 43.07 (CH₂ Ad); 44.25 (ДМСО); 49.08 (CH₂Ar); 60.98 (C Ad); 118.73 (Im); 120.94 (Im); 125.25 (C Ar); 129.82 (CH Ar); 134.50 (2-Im); 138.33 (C Ar); 139.65 (C Ar).

1-Адамантил-3-бензил-1*Н***-имидазолий диметилсульфоксидтрибромпалладат (4). В 5 мл ДМСО растворяли бромид 1-адамантил-3-бензил-1***Н***имидазолия (166 мг, 0.443 ммоль) и ацетат палладия(II) (100 мг, 0.443 ммоль), добавляли бромид калия (158 мг, 1.330 ммоль) и перемешивали 2 ч при 50°С, затем 3 ч при 110°С. Отгоняли ДМСО под вакуумом, остаток растворяли в хлористом метилене и фильтровали через целит. Хроматографировали на силикагеле. Перекристаллизовывали из ацетонитрила. Получили красные призмы. Выход 25% (80 мг),** *t***_{пл}(CH₃CN) = 147–149°С.**

	С	Н	Ν	S
Найдено, %:	36.87;	4.23;	3.93;	4.37.
Для C ₂₂ H ₃₁ Br ₃ N ₂ OPdS				
вычислено, %:	36.87;	4.23;	3.93;	4.34.

ИК-спектр (пленка), v, см⁻¹: 3141, 3123, 3081, 2915 (CH₂ Ad), 2849, 1538, 1447, 1342, 1307, 1254, 1148 (H⁺), 1113, 1104 (S–O), 1026, 840, 823, 816, 736, 708 (Ar–H), 681, 656, 637, 626, 620.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.84 (к, 6 H, Ad, $J = 14.0 \ \Gamma \mu$); 2.37 (с, 6 H, Ad) 2.64 (с, 6 H, ДМСО); 3.42 (т, 3 H, Ad, $J = 3.6 \ \Gamma \mu$); 5.79 (с, 2 H, CH₂Ar); 7.32 (т, 1 H, Im, $J = 0.4 \ \Gamma \mu$); 7.41–7.47 (м, 4H, м-Ph, п-Ph, Im); 7.55 (дд, 2 H, o-Ph, *J* = 7.6, *J* = = 1.2 Гц); 9.60 (с, 1 H, 2-Im).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 29.03 (CH Ad); 34.87 (CH₂ Ad); 40.63 (CH₂ Ad); 42.53 (ДМСО); 53.90 (CH₂Ar); 60.68 (C Ad); 118.24 (Im); 121.60 (Im); 128.90 (CH Ar); 128.93 (CH Ar); 128.96 (CH Ar); 129.13 (C Ar); 132.51 (2-Im).

Бис-{1-адамантил-3-[(2,3,5,6-тетраметилфенил)метил]-1*Н*-имидазолий} гексабромдипалладат полугидрат (5). В 5 мл ДМСО растворяли (0.180 г) тетрафторборат 1-адамантил-3-[(2,3,5,6-тетраметилфенил)метил]-1*Н*-имидазолия (180 мг, 0.412 ммоль) и ацетат палладия(II) (92 мг, 0.412 ммоль), добавляли бромид калия (294 мг, 2.429 ммоль) и перемешивали 2 ч при 50°С, затем 3 ч при 110°С. Отгоняли ДМСО под вакуумом, остаток растворяли в хлористом метилене и фильтровали через целит. Хроматографировали на силикагеле. Перекристаллизовывали из ацетонитрила. Получили кристаллы темно-бордового цвета. Выход 36% (601 мг), $t_{пл}$ (CH₃CN) = 255–256°С.

	С	Н	Ν
Найдено, %:	41.17;	4.64;	3.96.
Для C ₄₈ H ₆₇ Br ₆ N ₄ O _{0.5} Pd ₂			
вычислено, %:	41.17;	4.82;	4.00.

ИК-спектр (вазелиновое масло), v, см⁻¹: 3158, 3126, 3088, 2734, 1558, 1544, 1414, 1344, 1320, 1307, 1294, 1283, 1269, 1251, 1187, 1145, 1111, 1101, 1063, 1044, 1017, 994, 984, 904, 880, 833, 817, 775, 752 (Аг–Н), 737, 700, 686, 660, 637, 615.

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 1.73 (т, 6 H, Ad, $J = 2.8 \Gamma \mu$); 2.14 (т, 6 H, Ad, $J = 3.8 \Gamma \mu$); 2.30 (т, 3 H, Ad, $J = 1.6 \Gamma \mu$); 5.48 (с, 2 H, CH₂Ar); 7.09 (с, 1 H, Ar); 7.30 (т, 1 H, Im, $J = 2.0 \Gamma \mu$); 7.98 (т, 1 H, Im, $J = 2.0 \Gamma \mu$); 9.26 (т, 1 H, 2-Im, $J = 1.8 \Gamma \mu$).

Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 15.31 (MeAr); 20.05 (MeAr); 28.90 (CH Ad); 34.82 (CH₂ Ad); 41.55 (CH₂ Ad); 47.69 (CH₂Ar); 59.40 (C Ad); 119.71 (Im); 121.55 (Im); 129.20 (C Ar); 132.60 (CH Ar); 133.64 (2-Im); 134.00 (C Ar); 134.06 (C Ar).

Бис-{1-адамантил-3-[(1-нафтил)метил]-1*Н*имидазолий} гексабромдипалладат моногидрат (6). В 5 мл ДМСО растворяли тетрафторборат 1-адамантил-3-[(1-нафтил)метил]-1Н-имидазолия (177 мг, 0.412 ммоль) и ацетат палладия(II) (92 мг, 0.412 ммоль), добавляли бромид калия (294 мг, 2.429 ммоль) и перемешивали 2 ч при 50°С, затем 3 ч при 110°С. Отгоняли ДМСО под вакуумом, остаток растворяли в хлористом метилене и фильтровали через целит. Остаток хроматографировали на силикагеле. Перекристаллизовали из ацетонитрила. Получили крупные темно-бордовые, почти черные

призмы. Выход 39% (119 мг), *t*_{пл}(CH₃CN) = 121–124°С.

	С	Н	Ν
Найдено, %:	41.97;	3.97;	4.79.
Для $C_{48}H_{54}Br_6N_4Pd_2 \cdot H_2O$			
вычислено, %:	41.26;	4.04;	4.01.

ИК-спектр (вазелиновое масло), v, см⁻¹: 3163, 3120, 3057, 1598, 1542, 1414, 1357, 1347, 1306, 1306, 1253, 1235, 1218, 1194, 1166, 1144 (NCHN), 1105, 1097, 1063, 1021, 968, 878, 862, 843, 827, 815, 804, 780 (Ar–H), 687, 665, 637, 623, 537, 512, 412.

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 1.78 (дд, 6 H, Ad, J = 12.2, 1.2 Гц); 1.88 (дд, 6 H, Ad, J = 12.2, 1.2 Гц); 2.38 (с, 3 H, Ad); 2.47 (д, 6 H, Ad, J = 2.4 Гц); 6.39 (с, 2 H, CH₂Ar); 7.49 (т, 1 H, Im, J = 1.8 Гц); 7.50–7.57 (м, 3 H, 2,3-нафтил+Im), 7.67 (тт, 1 H, 4-нафтил, J = 7.7, 1.4 Гц); 7.82 (дд, 1 H, 5-нафтил, J = 7.2, 0.8 Гц); 7.92 (тт, 2 H, 7,6-нафтил, J = 7.4, 0.4 Гц); 8.15 (дд, 1 H, 8-нафтил, J = 8.4, 0.8 Гц); 9.42 (т, 1 H, 2-Im, J = 3.8 Гц).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 29.06 (CH Ad); 34.87 (CH₂ Ad); 42.68 (CH₂ Ad); 52.08 (CH₂Ar); 60.97 (C Ad); 118.81 (Im); 122.41 (Im); 122.53 (CH Ar); 125.20 (CH Ar); 126.08 (CH Ar); 127.47 (CH Ar); 127.86 (CH Ar); 128.58 (CH Ar); 129.03 (C Ar); 130.08 (CH Ar); 130.65 (C Ar); 132.73 (C Ar); 133.49 (2-Im).

Бис(1-адамантил-3-[(2,4,6-триметилфенил)метил]-1*Н*-имидазолий) тетрахлорпалладат полугидрат (7). В 5 мл ацетонитрила растворяли хлорид 1-адамантил-3-[(2,4,6-триметилфенил)метил]-1*Н*-имидазолия (306 мг, 0.824 ммоль), хлорид палладия(II) (73 мг, 0.327 ммоль) и прокаленный карбонат калия (336 мг, 2,429 ммоль), перемешивали 3 ч при 80°С. Реакционную массу охлаждали, фильтровали и оставляли испаряться при комнатной температуре. Получили красные кристаллы. Выход 26% (102 мг), $t_{пл}$ (CH₃CN) = 222–224°С.

	С	Н	Ν
Найдено, %:	59.18;	6.81;	6.03.
Для C ₄₈ H ₆₆ Br ₆ N ₄ Pd ₂ · 0.5H	I ₂ O		
вычислено. %:	59.52:	6.84:	6.04.

ИК-спектр (пленка), v, см⁻¹: 3114, 3080, 3040, 2974, 2913 (CH₂ Ad), 2855, 1613, 1546, 1452, 1379, 1308, 1252, 1215, 1153 (NCHN), 1104, 855, 749 (Ar–H), 693, 678, 661, 638.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.73 (т, 6 H, Ad, J = 3.0); 2.14 (д, 6 H, Ad, J = 3.2 Гц); 2.22 (с, 3H, Ad); 2.26 (с, 9 H, MeAr); 3.27 (1/2H, H₂O); 5.42 (с, 2 H, CH₂Ar); 6.97 (с, 2 H, Ar); 7.38 (т, 1 H, Im, J =

Таблица 2. Электропроводность растворов комплекса 1

m, ммоль/л CH ₃ CN	к × 10 ⁶ , См/см
0	2.13
0.2	17.4
0.3	20.9
0.4	37.3

= 1.8 Γμ); 8.01 (τ, 1 H, Im, J = 2.0 Γμ); 9.38 (τ, 1 H, 2-Im, J = 1.6 Γμ).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 19.33 (MeAr); 20.58 (MeAr); 28.87 (CH Ad); 34.79 (CH₂ Ad); 41.50 (CH₂ Ad); 46.97 (CH₂Ar); 59.33 (C Ad); 119.79 (Im); 121.9268 (Im); 126.79 (C Ar); 129.37 (CH Ar); 133.91 (2-Im); 137.99 (C Ar); 138.44 (C Ar).

Кондуктометрия. Электропроводность растворов соли **1** в ацетонитриле определяли в кондуктометрической ячейке с гладкими платиновыми электродами (постоянная сосуда составляла 0.366 см⁻¹), для измерений использовали автоматизированный прибор Solartron-1280C. Амплитуда переменного сигнала составляла 20 мВ, диапазон частот от 20000 до 1000 Гц. Ячейку термостатировали при 295 К с точностью ±1°C. Полученные данные приведены в табл. 2.

Определение МАО-ингибирующей активности. Ферментативную активность МАО в гомогенате головного мозга мышей определяли по методу [53] с модификациями [54], основанному на флуориметрическом измерении 4-гидроксихинолина, образующегося при ферментативном окислении кинурамина. Гомогенат готовили из ткани головного мозга мышей в соотношении 1 г ткани мозга на 8 мл буфера (0.1 М фосфатно-солевой буфер, рН 7.4). Гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин, затем надосадочную жидкость отбирали и центрифугировали при 10000 g в течение 30 мин. Осадок разводили в 0.1 М фосфатно-солевом буфере при рН 7.4 до содержания белка 125 мкг/мл. Концентрацию белка определяли методом Лоури [55]. Для определения активности МАО в 96-луночный черный планшет (SPL) вносили суспензию митохондрий по 100 мкл/лунка и инкубировали при 37°С в течение 30 мин. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО, разводили в фосфатно-солевом буфере до конечной концентрации 100 мкМ и добавляли к суспензии митохондрий по 100 мкл/лунка. Через 30 мин инкубации ферментативную реакцию инициировали добавлением неселективного субстрата кинурамина (Sigma-Aldrich) с концентрацией 0.2 мг/мл по 50 мкл/лунка. Затем планшеты инкубировали при 37°С в течение 30 мин, после чего реакцию останавливали добавлением 50 мкл 10%-ной трихлоруксусной кислоты и 50 мкл 1 М NaOH. Интенсивность флуоресценции 4-гидроксихинолина, который был образован из кинурамина, измеряли при длине волны излучения 380 нм и длине волны возбуждения 320 нм с помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima (BMG Labtech, GmbH). В качестве положительного контроля использовали суспензию митохондрий с добавлением ДМСО до конечной концентрации 0.1%. Активность фермента в контрольном эксперименте принимали за 100%. В качестве препаратов сравнения использовали специфичные ингибиторы MAO-Б разагилин (Sigma-Aldrich) и селегелин (Sigma-Aldrich), которые также вносили в концентрации 100 мкМ. Все эксперименты проводили трижды.

МТТ-тест. Цитотоксическую активность полученных соединений (1, 3) изучали с помощью МТТ-теста в отношении культур клеток человека: карциномы толстой кишки (НСТ116) и рабдомиосаркомы (RD TE 32). Культуры клеток выращивали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамина и 1% гентамицина при 37°С и 5% СО2 во влажной атмосфере. Вещества вносили в монослой клеток в концентрациях от 10^{-4} до 10^{-6} М. Через 72 ч инкубации в обработанные культуры клеток вносили МТТ-краситель. Кристаллы формазана растворяли в 100 мкл ДМСО. Оценивали оптическую плотность с помощью планшетного спектрофотометpa FLUOstar Optima (BMG Labtech, GmbH), pacсчитывая ІС₅₀ - концентрацию вещества, токсичную для 50% клеток [56].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве солей имидазолия мы использовали хлориды, бромиды или тетрафторбораты 1-адамантил-3-бензилимидазолия, замещенные в арильном остатке, синтезированные нами ранее [48]. Эти соли были взяты также из тех соображений, что адамантан – хорошая фармакофорная группа [57]. Комплексы 1 и 2 были получены нагреванием соответствующих солей адамантилимидазолия с PdCl₂ в ДМСО (схема 1). Строго говоря, в оригинальной методике Херрманна [6] в качестве источника палладия был использован не хлорид палладия(II), а ацетат палладия(II). Нами показано, что использование ацетата палладия(II) вместо хлорида палладия(II) приводит также к веществу 1 (подтверждено РСА), но с меньшим выходом по палладию (74 и 85% соответственно). Вероятно, первоначально образуется комплекс с ашетильными лигандами, а недостающие атомы хлора берутся из дихлорметана, который был использован в процессе выделения. Херрманн в работе [6] описал пример сохранения ацетатного лиганда на палладии при комплексобразовании с солями имидазолия с последующей его заменой на другие лиганды.



Схема 1.

Соответствующие трибромидные комплексы 3, 4 были получены из ацетата палладия(II) (тример) и тетрафторбората 1-адамантил-3-мезитилметилимидазолия или бромида бензилимидазолия при добавлении в реакционную массу трех эквивалентов KBr (схема 2).





Нами были предприняты попытки получить аналогичные комплексы с иными ароматическими фрагментами. Интересно, что в случае 2,3,5,6-тетраметилфенильного (дурильного) или 1-нафтильного заместителя исходного тетрафторбората (с трехкратным избытком KBr) с последующей очисткой продуктов на колонке с силикагелем были выделены комплексы Pd(II) **5** и **6** соответственно с анионом $[Pd_2Br_6]^{2-}$ и мостиковыми атомами брома (схема 3). Эти комплексы новые, но аналогичные известным структурам [58].



Ar = 2,3,5,6-тетраметилфенил (5), нафтил (6) Схема 3.

Нами была также предпринята попытка провести реакцию в отсутствие ДМСО. Проведение реакции в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 в качестве основания привело к образованию тетрахлоридного комплекса палладия(II) 7, хотя и с небольшим выходом (26%) по причине частичного восстановления Pd(II) с образованием палладиевого зеркала (схема 4). Комплекс 7 новый, но

органические комплексы с анионом $Pd(Hal)_4^{2-}$ хорошо известны [59–63]. Возможно, что первоначально образуются комплексы именно такого типа, но затем один из атомов галогена заменяется на ДМСО [64]. В любом случае возможное вза-имопревращение комплексов **5**, **6** \rightarrow **3** или **7** \rightarrow **1**, **2** требует дополнительных исследований.









Рис. 1. Комплекс 1 в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Превращение, показанное на схеме 4, можно осуществить в кипящей воде вместо ацетонитрила, что позволит сэкономить время реакции (сокращается до 5 мин), при этом не происходит образования палладиевого зеркала, но выход практически не меняется (25 и 26% соответственно).

В ИК-спектрах комплексов 1–7 наблюдается интенсивная полоса в области 1144–1153 см⁻¹, характерная для катиона адамантилимидазолия. Эта полоса отсутствует в Pd^{II}–NHC-комплексах адамантилимидазолия, описанных нами ранее [48]. Кроме того, в ИК-спектрах соединений 1–4 присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний S–O в области 1092–1142 см⁻¹, характерные для комплексов *транс*-PdCl₂(ДМСО)₂ [65].

Структура комплексов **1**, **3**–7 подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 1–6).

По данным РСА, комплексы 1 и 3 изоструктурны, кристаллизуются в центросимметричной пространственной группе моноклинной системы. Очевидные различия связаны с природой комплексных анионов, геометрические параметры которых соответствуют найденным ранее [19–26]. Комплекс 4 кристаллизуется в центросимметричной пр.гр. *P*1 триклинной сингонии. Геометрия аниона в комплексе 4 близка к геометрии аниона в комплексе 3. Распределение длин связей в имидазольном цикле катиона имидазолия в комплексах 1, 3 и 4 указывает на ожидаемо сильную делокализацию заряда. Отличительной особенностью кристаллической упаковки комплексов является наличие укороченных (на 0.15–0.30 Å меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов) контактов С–Н...Наl между катионом имидазолия и комплексным анионом. Подобные контакты, вероятно, указывают на сильную поляризацию С–Н-связей и проявление С–Н-кислотности катиона имидазолия.

Комплекс 5 кристаллизуется в центросимметричной пр. гр. моноклинной сингонии. Центросимметричный двухъядерный анион плоский в пределах 0.08 Å с характерной для структур подобного типа геометрией [58].

Комплекс **6** кристаллизуется в центросимметричной пр. гр. *Р*1 триклинной сингонии в виде сольвата с молекулой воды (на рисунке не показана). Анион, разупорядоченный по двум позициям с заселенностью минорной компоненты 0.411(17), по структуре аналогичен аниону в комплексе **5**. Значимые специфические межмолекулярные взаимодействия в кристаллах комплексов **5**, **6** отсутствуют.

Два кристаллографически независимых катиона и анион комплекса 7 кристаллизуются в центросимметричной пр. гр. *P*1 триклинной сингонии в виде сольвата с молекулой воды. Геометрия катионов в комплексах 5–7 близка к таковой в комплексах 1, 3, 4. Атом палладия в анионе имеет обычное плоскоквадратное окружение. Помимо водородных связей между молекулой воды и атомами хлора в стабилизации кристаллической упаковки задействовано несколько укороченных



Рис. 2. Комплекс 3 в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.



Рис. 3. Комплекс 4 в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.



Рис. 4. Комплекс 5 в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.



Рис. 5. Комплекс 6 в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

ЖУРНАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 64 № 1 2019



Рис. 6. Комплекс 7 в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

контактов C–H…O и C–H…Cl, в том числе с участием связей C–H катиона имидазолия.

Известно, что солеобразный характер комплексов можно подтвердить наличием у них электропроводности в растворе [66]. Ионный характер наших комплексов был подтвержден изучением их электропроводности на примере комплекса **1**, когда с ростом концентрации соли в ацетонитриле наблюдается закономерный рост этого параметра раствора (табл. 2).

Вещества 1–3, 5–7 испытаны нами как ингибиторы МАО на митохондриях мозга мышей. МАО-ингибирующая активность установлена для всех соединений, и она на уровне препаратов сравнения разагалина и селегелина, хотя и не превзошла их (табл. 3). Показано, что бромидные комплексы 3, 5, 6 превосходят хлоридные 1, 2, 7 по активности. Из них наибольшую активность проявил комплекс 3. Исходная для него соль имидазолия также проверена, МАО-ингибирующая активность для нее не выявлена.

Согласно литературным данным, для комплексов металлов при испытании биологической активности имеют значение растворитель [67] и катионы [68]. В частности, при испытании на MAO-ингибирующую активность используется фосфатно-солевой буфер, что может привести к образованию труднорастворимого фосфата палладия, как утверждается в работе [69]. Контрольными опытами нами установлено, что за время испытания MAO-ингибирующей активности (1.5 ч при 37°С, солефосфатный буфер и ДМСО) заметного разложения наших комплексов не происходит, и, таким образом, была показана приемлемость данной методики для биологических испытаний.

Поскольку основное биологическое применение галогеновых комплексов благородных металлов – токсичность в отношении раковых клеток, нами изучена цитотоксическая активность соединений **1**, **3**. Вещества не проявляют цитотоксического действия как в отношении клеток рабдомиосаркомы (RD TE 32), так и в отношении

Таблица 3. Влияние соединений 1–6 (100 мкМ)* на активность моноаминоксидазы

Соединение	Активность фермента MAO, %
Контроль	97.0 ± 14.3
Разагалин	17.2 ± 3.3
Селегелин	16.9 ± 2.6
1	20.1 ± 2.2
2	19.2 ± 4.6
3	17.6 ± 4.3
5	18.5 ± 2.4
6	17.9 ± 2.2
7	20.8 ± 2.5

* Молярная концентрация димерных комплексов 5 и 6 рассчитана на мономер. клеток карциномы толстой кишки (HCT116), так как рассчитанные для них концентрации IC₅₀ превышают 200 мкМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Найдены синтетические подходы к трем типам комплексов катиона адамантилимидазолия с анионами $Pd(ДMCO)(Hal_3)^-(1-4), Pd_2Br_6^{2-}(5, 6)$ и $PdCl_4^{2-}(7)$. Строение комплексов подтверждено методом PCA. Установлено, что MAO-ингибирующая активность находится на уровне препара-

тов сравнения. Комплексы с анионом трибромпалладия обладают большей МАО-ингибирующей активностью, чем трихлорзамещенные.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа поддержана РФФИ (грант № 17-03-00456-а) и комплексной программой УрО РАН "Фундаментальные науки — медицине" (№ 18-7-3-4).

Авторы выражают благодарность инженеру И.А. Борисовой за съемку ИК-спектров, научному сотруднику Е.В. Байгачевой за выполнение элементного анализа, ведущему инженеру О.А. Майоровой, к.х.н. И.Г. Мокрушину и А.Р. Галееву – за запись ЯМР ¹Н и ¹³С-спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Molnar A. (Ed.) Palladium-Catalysed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments, Weinheim: Wiley-VCH, 2013. 511 p. doi 10.1002/ 9783527648283
- Hongbo Li, Seechurn C.C.C.J., Colacot T.J. // ACS Catal. 2012. V. 2. P. 1147. doi 10.1021/cs300082f
- Nolan S.P. // N-Heterocyclic Carbenes Effective Tools for Organometallic Synthesis, Weinheim: Wiley-VCH, 2014. 543 p. doi 10.1002/9783527671229
- 4. *Kantchev E.S.B., O'Brien C.J., Organ M.G.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. V. 46. № 16. P. 2768. doi 10.1002/anie.200601663
- Джеваков П.Б., Асаченко А.Ф., Кашин А.Н. и др. // Изв. АН, сер. хим. 2014. Т. 64. № 4. С. 890 [Dzhevakov P.B., Asachenko A.F., Nechaev M.S. et al. // Russ. Chem. Bull. 2014. V. 64. № 4. Р. 890. doi 10.1007/s11172-014-0525-7]
- Herrmann W.A., Schwarz J., Gardiner M.G. // Organometallics. 1999. V. 18. P. 4082. doi 10.1021/om990326k
- Herrmann W.A., Resinger C.P., Spiegler M. // J. Organomet. Chem. 1998. V. 557. № 1. P. 93. doi 10.1016/S0022-328X(97)00736-5
- Linningher C.S., Herdtweck E., Hoffmann S.D., Herrmann W.A. // J. Mol. Struct. 2008. V. 890. № 1–3. P. 192. doi 10.1016/j.molstruc.2008.05.037
- Sureshbabu B., Ramkumar V., Sankararaman S. // Dalton Trans. 2014. V. 43. P. 10710. doi 10.1039/C4DT01112K

- Hohloch S., Deibel N., Schweinfurth D. et al. // Eur. J. Inorg. Chem. 2014. V. 2014. № 12. P. 2131. doi 10.1002/ejic.201301339
- Bernhammer J.C., Chong N.X., Jothibasu R. et al. // Organometallics. 2014. V. 33. № 13. P. 3607. doi 10.1021/om500566n
- 12. *Huynh H.V., Lee. C.-S.* // Dalton Trans. 2013. V. 42. P. 6803. doi 10.1039/C3DT50237F
- Heckenroth M., Kluzer E., Neels A., Albrecht M. // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. V. 46. № 33. P. 6293. doi 10.1002/anie.200702199
- Heckenroth M., Kluser E., Neels A., Albrecht M. // Dalton Trans. 2008. P. 6242. doi 10.1039/B812405A
- 15. Danopoulos A.A., Braunstein P., Stylianides N., Wesolek M. // Organometallics. 2011. V. 30. № 24. P. 6514. doi 10.1021/om200951m
- Song H., Yan N., Fei Z. et al. // Catalysis Today. 2012.
 V. 183. № 1. P. 172. doi 10.1016/j.cattod.2011.12.008
- 17. *Lu Z., Williams T.J.* // ACS Catalysis. 2016. V. 6. № 10. P. 6670. doi 10.1021/acscatal.6b02101
- *18. Кукушкин В.Ю., Власова Р.А., Палзухина Ю.Л. //* Журн. прикл. химии. 1968. Т. 41. С. 2381.
- Hazell A., McKenzie C.J., Nielsen L.P. // Polyhedron. 2000. V. 19. № 11. P. 1333. doi 10.1016/S0277-5387(00)00409-5
- 20. *Meyer D., Taige M.A., Zeller A. et al.* // Organometallics. 2009. V. 28. № 7. P. 2142. doi 10.1021/om8009238
- 21. Шарутин В.В., Сенчурин В.С., Шарутина О.К. // Журн. неорган. химии. 2013. Т. 58. № 5. С. 616 [Sharutin V.V., Senchurin V.S., Sharutina O.K. // Russ. J. Inorg. Chem. 2013. V. 58. № 5. Р. 543. doi 10.1134/S0036023613050203]
- 22. *Lang C., Pahnke K., Kiefer C. et al.* // Polym. Chem. 2013. V. 4. P. 5466. doi 10.1039/C3PY90071A
- Guest D., Menezes da Silva V.H., de Lima Batista A.P. at al. // Organometallics. 2015. V. 34. № 11. P. 2463. doi 10.1021/om5012038
- 24. *Huynh H.V., Han Y., Ho J.H.H., Tan G.K.* // Organometallics. 2006. V. 25. № 13. P. 3267. doi 10.1021/ om060151w
- 25. *Liu Q.-X., Chen A.-H., Zhao X.-J. et al.* // CrystEngComm. 2011. V. 13. P. 293. doi 10.1039/C0CE00142B
- 26. Buchalski P, Pacholski R., Chodkiewicz K. et al. // Dalton Trans. 2015. V. 44. P. 7169. doi 10.1039/C4DT03786C
- 27. Yen S.K., Koh L.L., Huynh H.V., Hor T.S.A. // Aust. J. Chem. 2009. V. 62. № 9. P. 1047. doi 10.1071/ CH09196
- Meyer D., Taige M.A., Zeller A. et al. // Organometallics. 2009. V. 28. № 7. P. 2142. doi 10.1021/om8009238
- 29. Schroeter F., Soellner J., Strassner T. // ACS Catal. 2017. V. 7. № 4. P. 3004. doi 10.1021/acscatal.6b03655
- Schroeter F., Strassner T. // Eur. J. Inorg. Chem. 2017. V. 2017. P. 4231. doi 10.1002/ejic.201701000
- Baquero E.A., Silbestri G.F., Gómez-Sal P. et al. // Organometallics. 2013. V. 32. № 9. P. 2814. doi 10.1021/om400228s
- Baquero E.A., Flores J.C., Perles J. et al. // Organometallics. 2014. V. 33. № 19. P. 5470. doi 10.1021/ om500753v

ЖУРНАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 64 № 1 2019

- Buhl H., Ganter C. // J. Organomet. Chem. 2016. V. 809. P. 74. doi 10.1016/j.jorganchem.2016.02.034
- Borrè E., Dahm G., Aliprabdi A. et al. // Organometallics. 2014. V. 33. P. 4374. doi 10.1021/om5003446
- Velders A.H., Bergamo A., Alessio E. et al. // J. Med. Chem. 2004. V. 47. № 5. P. 1110. doi 10.1021/ jm030984d
- Musumeci D., Rozza L., Merlino A. et al. // Dalton Trans. 2015. V. 44. P. 13914. doi 10.1039/C5DT01105A
- Schleicher D., Leopold H., Strassner T. // J. Organomet. Chem. 2017. V. 829. P. 101. doi 10.1016/j.jorganchem.2016.10.036
- Gautier A., Cisnetti F. // Metallomics. 2012. V. 4. P. 23. doi 10.1039/c1mt00123j
- Karaca Ö., Meier-Menches S.M., Casini A., Kühn F.E. // Chem. Commun. 2017. V. 53. P. 8249. doi 10.1039/C7CC03074F
- 40. Schmidt A., Molano V., Hollering M. et al. // Chem. Eur. J. 2016. V. 22. № 7. P. 2253. doi 10.1002/chem.201504930
- 41. Тихомиров А.Г., Иванова Н.А., Ерофеева О.С. и др. // Коорд. химия. 2003. Т. 29. № 7. С. 525.
- Горбачева Л.Б., Тихомиров А.Г., Дедер Л.Ю. и др. // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42. № 2. С. 3 [Gorbacheva P.B., Tikhomirov A.G., Dederer L.Yu. // Pharm. Chem. J. V. 42. № 2. Р. 53. 10.1007/s11094-008-0058-1]
- Касьяненко Н.А., Левыкина Е.В., Ерофеева О.С. и др. // Журн. структур. химии. 2009. Т. 50. № 5. С. 1034 [Kas'yanenko N.A., Levykina E.V., Erofeeva O.S. et al. // J. Struct. Chem. 2009. V. 50. № 5. Р. 996. 10.1007/s10947-009-0148-2]
- 44. Ефименко А., Добрынина Н.А., Шишилов О.Н. и др. // Коорд. химия. 2012. Т. 38. № 4. С. 243 [Efimenko I.A., Shishilov O.N., Ivanova N.A. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2012. V. 38. № 4. Р. 233. doi 10.1134/ S1070328412020029]
- Грехова А.К., Горбачева Л.Б., Иванова Н.А. и др. // Биомедицинская химия. 2013. Т. 59. № 1. С. 107. [*Grekhova A.K., Gorbacheva L.B., Ivanova N.A. et al.* // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2013. V. 7. №. 3. P. 226. 10.1134/S1990750813030050]
- Nosova Y.N., Zenin I.V., Maximova V.P. et al. // Bioinorg. Chem. Appl. 2017. V. 2017. In press. doi 10.1155/2017/4736321
- Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. М.: Медицинский совет, 2009. Т. 2. Ч. 1. 568 с.; ч. 2 560 с.
- 48. *Денисов М.С.* Дис. ... канд. хим. наук. Пермь, 2015. 164 с.
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Cryst. 2009. V. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- 50. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. 2008. V. A64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- 51. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. 2015. V. C71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

- 52. Mercury 3.3 (Build RC5) [Электронный ресурс] прикладная прогр. (132Мб). Cambridge: Cambridge Crystallographic Data Centre, 2013. http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/.
- 53. *Thull U., Testa B.* // Biochem. Pharmacol. 1994. V. 47. № 12. P. 2307. doi 10.1016/0006-2952(94)90271-2
- 54. Andrade J.M., Passos C.S., Dresch R.R. et al. // Brazil. Phcog. Mag. 2014. V. 10. № 1. P. s100. doi 10.4103/0973-1296.127354
- Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. // J. Biol. Chem. 1951. V. 193. № 1. P. 265. http://www.jbc.org/content/193/1/265.short
- Gonçalves B.M.F., Salvador J.A.R., Marín S., Cas-cante M. // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 114 P. 101. doi 10.1016/ j.ejmech.2016.02.057
- 57. Литвин Е.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. // Фармокинетика и фармодинамика. 2012. V. 1. Р. 18.
- Neumüller B., Chitsaz S., Dehnicke K. // Z. Anorg. Allg. Chem. 2002. V. 628. № 3. P. 523. doi 10.1002/1521-3749(200203)628:3<523:AID-ZAAC523>3.0.CO;2-C
- Kuhn N., Göhner M., Steimann M., Nachti. // Z. Kristallogr NCS. 1999. V. 214. № 4. P. 565. doi 10.1515/ncrs-1999-0483
- 60. *Wang X., Fei Z., Geldbach T.J. et al.* // Organometallics. 2008. V. 27. № 15. P. 3971. doi 10.1021/om800355g
- Silarska E., Trzeciak A.M., Pernak J., Skrzypcza A. // Appl. Catal. A: General. 2013. V. 466. P. 216. doi j.apcata.2013.06.046
- 62. *Huang Z., Li F., Chen B. et al.* // ChemSusChem. 2013. V. 6. № 8. P. 1337. doi 10.1002/cssc.201300289
- 63. Adams C.J., Lusi M., Mutambi E.M., Orpen A.G. // Chem. Commun. 2015. V. 51. P. 9632. doi 10.1039/ C5CC02924D
- 64. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурин В.С., Ильченко И.А. // Коорд. химия. 2015. Т. 41. № 7. С. 462 [Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S., Il'chenko I.A. // Russ. J. Coord. Chem. 2015. V. 41. № 7. P. 262. doi 10.1134/S1070328415070088
- 65. Ливингстон С. // Химия рутения, родия, палладия, осмия, иридия, платины. М.: Мир, 1978. С. 215.
- 66. Лященко А.К., Логинова Д.В., Лилеев А.С. и др. // Коорд. химия. 2009. Т. 35. № 9. С. 643. [Lyashchenko A.K., Loginova D.V., Lileev A.S. // Russ. J. Coord. Chem. 2009. V. 35. № 9. Р. 633. doi 10.1134/S1070328409090012]
- Huang H., Humbert N., Bizet V. et al. // J. Organomet. Chem. 2017. V. 839. P. 15. doi 10.1016/j.jorganchem.2016.12.010
- Ефименко И.А., Иванова Н.А., Ерофеева О.С. и др. // Коорд. химия. 2009. Т. 35. № 4. С. 276. [Efimenko I.A., Ivanova N.A., Erofeeva O.S. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2009. V. 35. № 4. Р. 272. doi 10.1134/S107032840904007.]
- 69. Ефименко И.А., Чураков А.В., Иванова Н.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2017. Т. 62. № 11. С. 1476. [Efimenko I.A., Churakov A.V., Ivanova N.A. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2017. V. 62. № 11. Р. 1469. doi 10.1134/S0036023617110043]