

## СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ХЛОРОКОМПЛЕКСА ПАЛЛАДИЯ(II) С {[6-АМИНО-2-(БУТИЛСУЛЬФАНИЛ)-ПИРИМИДИН-4-ИЛ]ОКСИ}УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

© 2019 г. Л. Г. Голубятникова<sup>а</sup>, Р. А. Хисамутдинов<sup>а,\*</sup>, С. А. Грабовский<sup>а</sup>,  
Е. С. Мещерякова<sup>б</sup>, Л. М. Халилов<sup>б</sup>, Н. Н. Кабальнова<sup>а</sup>, Ю. И. Муринов<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,  
пр. Октября 69, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: hisam@anrb.ru

<sup>б</sup> Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

Поступило в Редакцию 3 апреля 2019 г.

После доработки 18 апреля 2019 г.

Принято к печати 6 июня 2019 г.

Методом лигандного замещения синтезирован хлорокомплекс палладия(II) с {[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}уксусной кислотой. Состав и строение координационного соединения установлены по совокупности данных элементного анализа и спектроскопии. Координация {[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}уксусной кислоты осуществляется за счет образования донорно-акцепторной связи иона палладия(II) с атомами азота в положении 1 пиримидиновых колец, хлорид-ионы входят во внутреннюю координационную сферу комплекса  $\text{PdCl}_2\text{L}_2$  – *транс*-бис([6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси)гидроксиацетил)дихлоропалладия(II).

**Ключевые слова:** тетрахлооропалладат(II) лития, бис(бензонитрил)дихлоропалладий(II), {[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}уксусная кислота, *транс*-бис([6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси)гидроксиацетил)дихлоропалладий(II)

DOI: 10.1134/S0044460X19090130

Лечение онкологических заболеваний – одна из наиболее актуальных задач современной медицины. Особое место среди методов лечения занимает химиотерапия. Противоопухолевые и цитотоксические свойства соединений платиновых металлов стимулировали интенсивные исследования с целью поиска и создания новых высокоэффективных препаратов на их основе. В настоящее время ведущее место среди противоопухолевых препаратов данного класса занимают лекарства на основе комплексных соединений платины [1]. Учитывая токсичность и ограниченный спектр действия комплексов платины, следует отметить прогресс в синтезе и изучении разнообразных координационных соединений палладия и других платиноидов [2]. Комплексы палладия(II) обладают высокой биологической активностью, но менее

токсичны по сравнению с соединениями платины. Некоторые *транс*-комплексы палладия(II) превосходят по активности цисплатин и соединения палладия *цис*-конфигурации [3, 4].

Структурные аналоги пиримидиновых оснований, входящие в состав молекул ДНК, используются как прекурсоры для создания новых видов биологически активных соединений, обладающих широким спектром действия, в том числе противомикробным, противовоспалительным, обезболивающим, противовирусным [5–9], и принадлежащих к важной группе лекарственных препаратов, применяемых в онкологии.

Координационные соединения палладия(II) с функционализированными пиримидиновыми основаниями, способными встраиваться в соответствующие клеточные компоненты, могут

обладать высокой биологической активностью. Ранее были синтезированы и изучены координационные соединения производных урацила с некоторыми благородными металлами [10–14]. Комплексообразование палладия(II) с производными урацила, содержащими атомы серы в положениях 2 и 5, сопровождается образованием *цис*-комплексов с координационной связью сера→палладий(II) [15].

Нами синтезирован новый *транс*-комплекс хлоропалладия(II) с {[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}уксусной кислотой (L), координирующей к металлу атомом азота N<sup>1</sup> урацильного кольца. Сопряженные кратные связи способствуют делокализации неподеленной электронной пары на атоме серы в положении 2, вследствие чего понижается ее донорная способность к образованию координационной связи с атомом палладия [16]. Заместители урацильного кольца в положениях 2, 4 и 6 проявляют достаточную гибкость, позволяющую формировать межцепочечные аддукты с ДНК за счет нековалентных взаимодействий.

{[6-Амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}уксусная кислота (L) впервые получена щелочным гидролизом этил-{[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}ацетата в среде этанола (схема 1).

Потенциальными донорными атомами кислоты L при комплексообразовании с ионом палладия(II)

**Таблица 1.** Относительная энергия образования комплексов, рассчитанная методом TPSSTPSS/6-31+G(d,p)<sup>a</sup>

| Донорный центр лиганда | ΔG, ккал/моль |      |
|------------------------|---------------|------|
|                        | газовая фаза  | ДМФА |
| N <sup>1</sup>         | 0.0           | 0.0  |
| N <sup>3</sup>         | 7.2           | 2.3  |
| NH <sub>2</sub>        | 5.3           | 6.7  |
| SBu                    | 5.7           | 7.2  |

<sup>a</sup> Для атома палладия(II) использовали базисный набор LANL2TZ ECP (с псевдопотенциалом).

могут быть атомы азота аминогруппы и пиримидинового кольца, атом серы. Анализ заселенностей орбиталей, выполненный для лиганда L с использованием метода TPSSTPSS/6-31+G(d,p), свидетельствует о снижении донорной способности атомов серы, азота N<sup>3</sup> и группы NH<sub>2</sub>, что связано с делокализацией их неподеленных электронных пар. Наименее делокализована неподеленная электронная пара атома азота N<sup>1</sup>, что, по-видимому, и предопределяет его участие в образовании координационной связи с атомом палладия(II). Для оценки наиболее энергетически выгодного способа координации лиганда к палладию(II) были выполнены расчеты относительной энергии образования комплексов методом TPSSTPSS/6-31+G(d,p) в газовой фазе и

**Схема 1.**

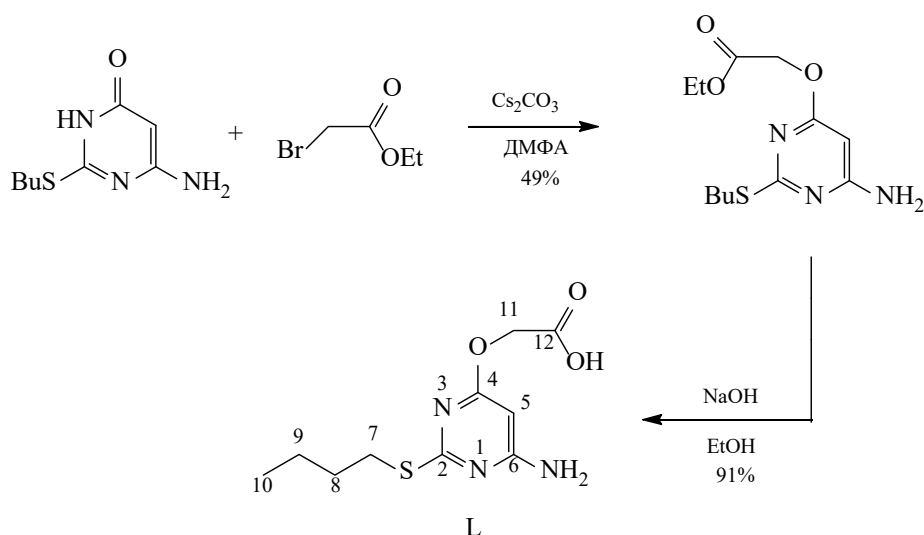


**Таблица 2.** Данные элементного анализа для {[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}уксусной кислоты и ее хлорокомплекса с палладием(II)

| Соединение                       | Т. пл., °C | M      | Найдено, % |     |      |      |      |      | Формула                                                                                        | Вычислено, % |     |      |      |      |      |
|----------------------------------|------------|--------|------------|-----|------|------|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----|------|------|------|------|
|                                  |            |        | C          | H   | S    | N    | зола | Cl   |                                                                                                | C            | H   | S    | N    | зола | Cl   |
| L                                | 265        | 257.31 | 46.6       | 5.9 | 12.4 | 16.3 | –    | –    | C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S                                | 46.7         | 5.9 | 12.5 | 16.3 | –    | –    |
| PdCl <sub>2</sub> L <sub>2</sub> | 133        | 692.00 |            |     |      |      |      |      |                                                                                                |              |     |      |      |      |      |
| способ а                         |            |        | 33.2       | 3.9 | 8.9  | 12.4 | 18.8 | 10.2 | C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> PdS <sub>2</sub> | 34.7         | 4.4 | 9.3  | 12.2 | 15.4 | 10.2 |
| способ б                         |            |        | 34.2       | 4.3 | 9.9  | 12.6 | 15.8 | 10.0 |                                                                                                | 34.7         | 4.4 | 9.3  | 12.2 | 15.4 | 10.2 |

в растворе в ДМФА с учетом неспецифической сольватации методом SMD (табл. 1). Комплекс с координацией палладия(II) к атому азота N<sup>1</sup> пиримидинового кольца энергетически наиболее устойчив как в газовой фазе, так и в ДМФА.

Хлорокомплекс палладия(II) с лигандом L синтезировали методом лигандного замещения, используя два прекурсора иона Pd(II) (схема 2).

Продукты реакции представляют собой порошкообразные желтые вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО, ограниченно растворимые в метаноле, нерастворимые в воде и других органических растворителях. Результаты элементного анализа представлены в табл. 2. При заданном отношении Pd:L = 1:1, независимо от используемого прекурсора Pd(II), образуется соединение PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>.

Кристаллы, выращенные из раствора в ДМФА, были исследованы методами ИК, ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Для установления способа координации кислоты L к Pd(II) и строения координационного узла комплекса были записаны ЯМР и ИК спектры лиганда и комплекса. Характеристические полосы поглощения ИК спектров кислоты L и ее комплекса с хлоропалладием(II) приведены в табл. 3.

В спектре комплекса полосы поглощения  $\nu_{as}(\text{NH}_2)$  и  $\nu_s(\text{NH}_2)$  аминогруппы смещаются незначительно по сравнению с спектром кислоты L. Положение полос поглощения валентных колебаний  $\nu(\text{COOH})$ ,  $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  и  $\nu(\text{C}-\text{S})$  не изменяется. Полосы поглощения валентных колебаний  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , а также комбинированных колебаний группы NH<sub>2</sub> и пиримидинового кольца кислоты L при 1566 и 1644 см<sup>-1</sup> при комплексообразовании смещаются в дальнюю область на 18 и 9 см<sup>-1</sup> соответственно. ИК спектры комплекса и кислоты L в дальней области существенно различаются. В спектре комплекса появляются две полосы поглощения при 510 и 296 см<sup>-1</sup>, которые относятся, вероятно, к валентным колебаниям  $\nu(\text{Pd}-\text{N})$  и  $\nu(\text{Pd}-\text{Cl})$  соответственно. Можно предположить, что в комплексообразовании участвует один из атомов азота пиримидинового кольца, что не противоречит результатам работ [27, 28]. Одна сильная полоса валентных колебаний связи Pd–Cl при 296 см<sup>-1</sup> указывает на образование *транс*-конфигурации комплекса [22].

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H комплекса по сравнению со спектром кислоты L наблюдается изменение положения сигналов протонов H<sup>5</sup> и H<sup>7</sup>, которые смещаются в слабое поле на 0.30 и 0.21 м. д.

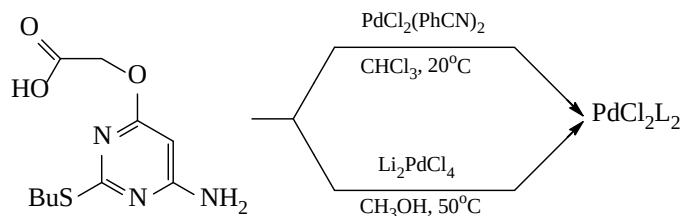
**Схема 2.**

**Таблица 3.** Характеристические полосы поглощения в ИК спектрах кислоты L и ее хлорокомплекса с палладием(II)

| Отнесение                                | $\nu$ , см <sup>-1</sup> |                                  |                  |
|------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------|
|                                          | L                        | PdCl <sub>2</sub> L <sub>2</sub> | ссылка           |
| $\nu(\text{O-H})$                        | 3429 с                   | 3451 с                           | [17]             |
| $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$           | 3333 с                   | 3340 с                           | [18, 19]         |
| $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$            | 3226 ср                  | 3185 сл                          |                  |
| $\nu(\text{C=O})$ в RCOOH                | 1724 ср                  | 1730 с                           | [20]             |
| $\delta(\text{NH}_2)$ + колебания кольца | 1644 с                   | 1637 с                           | [21]             |
| $\nu(\text{C=C})$                        | 1599 с                   | 1612 с                           | [17, 21, 22]     |
| $\nu_{\text{as}}(\text{COOH})$           | 1588 с                   | 1589 с                           | [21]             |
| $\nu(\text{C=N})$                        | 1566 с                   | 1548 с                           | [18, 22, 23, 24] |
| $\nu_{\text{s}}(\text{COOH})$            | 1415 с                   | 1447 с                           | [21]             |
| $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$          | 1214 с                   | 1207 с                           | [25, 26]         |
| $\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$           | 1071 с                   | 1074 сл                          |                  |
| $\nu(\text{C-S})$                        | 718 сл                   | 709 сл                           | [21, 23, 26]     |
| $\nu(\text{Pd-N})$                       |                          | 510                              | [19, 23]         |
| $\nu(\text{Pd-Cl})$                      |                          | 296                              | [18, 22]         |

**Таблица 4.** Химические сдвиги в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C (ДМФА-*d*<sub>7</sub>) кислоты L и ее комплекса с палладием(II)

| Соединение                       | $\delta$ , м. д. |                |                |                |                |                |                |                 |                 |                 |
|----------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                  | C <sup>2</sup>   | C <sup>4</sup> | C <sup>5</sup> | C <sup>6</sup> | C <sup>7</sup> | C <sup>8</sup> | C <sup>9</sup> | C <sup>10</sup> | C <sup>11</sup> | C <sup>12</sup> |
| L                                | 170.40           | 169.05         | 82.73          | 166.50         | 32.61          | 30.35          | 22.44          | 13.90           | 62.58           | 170.77          |
| PdCl <sub>2</sub> L <sub>2</sub> | 172.28           | 168.27         | 84.40          | 164.56         | 33.18          | 30.37          | 22.43          | 13.85           | 63.57           | 170.32          |
| $\Delta\delta$                   | 1.88             | -0.78          | 1.67           | -1.94          | 0.57           | 0.02           | -0.01          | -0.05           | 0.99            | -0.45           |

соответственно. Сигналы протонов группы NH<sub>2</sub> в спектре комплекса смещаются также в слабое поле на 1.19 м. д. с одновременным уширением, что, возможно, связано с образованием водородной связи с атомом хлора.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединения L и комплекса приведены в табл. 4. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C комплекса по сравнению со спектром кислоты L наибольшее изменение химических сдвигов наблюдается для сигналов атомов углерода в положениях 2 и 6 пиримидинового кольца. Сигнал атома углерода C<sup>2</sup> смещается в слабое поле, а сигнал атома углерода C<sup>6</sup> – в сильное поле. Изменение положения сигналов в спектрах

ЯМР <sup>13</sup>C при комплексообразовании связано, вероятно, смещением электронной плотности от заместителей пиримидинового кольца к атому N<sup>1</sup> и указывает на координацию лиганда L к иону металла донорным атомом азота в положении 1 пиримидинового кольца.

Данные ИК и ЯМР спектров полученного хлорокомплекса палладия(II) подтверждаются результатами РСА. Рентгенодифракционные исследования монокристаллов хлорокомплекса палладия(II), полученного разными способами показали, что их кристаллические решетки аналогичны. Согласно полученным данным, комплексное соединение палладия(II) кристалли-

**Таблица 5.** Параметры кристалла и условия рентгеноструктурного эксперимента  $\text{PdCl}_2\text{L}_2$ 

| Параметр                                                                         | Значение                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Брутто-формула<br>$M$                                                            | $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{PdS}_2$<br>691.92 |
| Температура, К                                                                   | 293(2)                                                                            |
| Сингония                                                                         | Моноклиная                                                                        |
| Пространственная группа                                                          | $P2_1/c$                                                                          |
| $a$ , Å                                                                          | 11.7275(12)                                                                       |
| $b$ , Å                                                                          | 10.2548(5)                                                                        |
| $c$ , Å                                                                          | 12.3177(10)                                                                       |
| $\beta$ , град                                                                   | 100.708(10)                                                                       |
| $V$ , Å <sup>3</sup>                                                             | 1455.6(2)                                                                         |
| $Z$                                                                              | 2                                                                                 |
| $d_{\text{выч}}$ , г/см <sup>3</sup>                                             | 1.579                                                                             |
| $\mu$ , мм <sup>-1</sup>                                                         | 1.009                                                                             |
| $F(000)$                                                                         | 704.0                                                                             |
| $\lambda$ , Å                                                                    | 0.71073                                                                           |
| $2\theta$ , град                                                                 | 5.206–58.946                                                                      |
| Интервал измеренных индексов                                                     | $-15 \leq h \leq 10, -12 \leq k \leq 13, -15 \leq l \leq 16$                      |
| Измерено отражений                                                               | 6729                                                                              |
| Число наблюдаемых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$                                | 3424                                                                              |
| Число отражений используемых при уточнении/число уточняемых параметров           | 3424/171                                                                          |
| Параметр подгонки                                                                | 1.089                                                                             |
| Окончательные значения факторов расходимости для отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ | $R_1 = 0.0816, wR_2 = 0.1747$                                                     |
| Окончательные значения факторов расходимости для всех отражений                  | $R_1 = 0.1616, wR_2 = 0.2116$                                                     |
| Остаточная электронная плотность $e$ , Å <sup>-3</sup>                           | 2.52/–1.39                                                                        |

зуется в centrosymmetric моноклиной кристаллической решетке (пространственная группа  $P2_1/c$ ). Элементарная ячейка вмещает в себя половину молекулы ( $Z' = 0.5$ ), так как ион металла находится в частном положении. Комплекс имеет мооядерное строение (см. рисунок, табл. 5), в котором к атому палладия координированы два атома хлора и два атома азота  $\text{N}^1$  двух лигандов  $L$  в *транс*-конфигурации. Координационное окружение атома палладия представляет собой

плоский квадрат. Гетероциклические фрагменты лигандов лежат в одной плоскости. Длины противоположных связей  $\text{Pd}-\text{N}$  и  $\text{Pd}-\text{Cl}$  эквивалентны и составляют 2.039 и 2.300 Å соответственно, что меньше ионных радиусов Шеннона ( $\text{Pd}-\text{N}$  2.10,  $\text{Pd}-\text{Cl}$  2.45 Å [29]). Углы при атоме Pd составляют 89.41(4) и 90.59(4)°. Длины связей гетероциклического фрагмента лиганда, а также расстояния  $\text{C}^2-\text{S}^1$ ,  $\text{C}^6-\text{N}^7$  и  $\text{C}^4-\text{O}^1$  незначительно отличаются от связей в аналогичных молекулах [30].

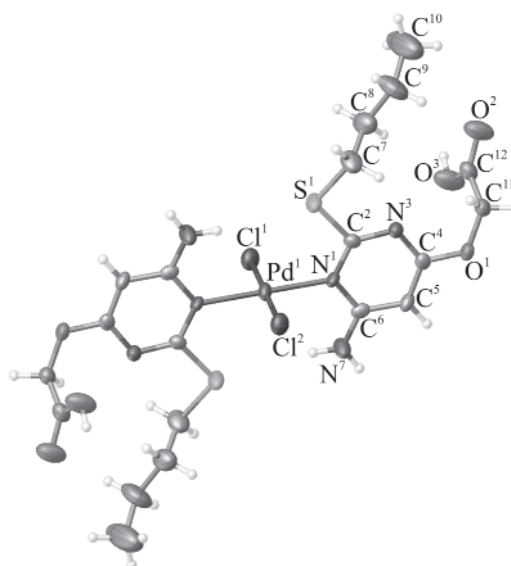
Сравнительная оценка цитотоксичности комплекса по сравнению с цисплатином показала, что комплекс по цитотоксичности ( $IC_{50} = 83.6 \pm 3.9$  мкМ.) сравним с цисплатином ( $IC_{50} = 32.4 \pm 2.4$  мкМ.), что делает перспективным дальнейшее изучение его противоопухолевых свойств на различных линиях клеток, а также изучение избирательности действия в отношении опухолевых и нормальных клеток.

Таким образом, при взаимодействии тетрахлоропалладата(II) лития и бис(бензонитрил)дихлоропалладия(II) с {[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси}уксусной кислотой образуется комплекс *транс*-конфигурации  $PdCl_2L_2$ , в котором координация лиганда осуществляется за счет образования донорно-акцепторной связи иона палладия(II) с атомом азота в положении 1 пиримидинового кольца, хлорид-ионы входят во внутреннюю координационную сферу комплекса. Атомы азота аминогруппы и N<sup>3</sup> пиримидинового кольца, а также серы в комплексообразовании не участвуют.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрофотометре Specord M80 в области 4000–250 см<sup>-1</sup> (вазелиновое масло, KRS-5). Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker Avance III [500 (<sup>1</sup>H) и 125 МГц (<sup>13</sup>C)]. Температуры плавления определяли на нагревательном столике Voetius.

**Этил-[[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси]ацетат.** К смеси 10 г (50.2 ммоль) 2-бутилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она [31] и 21.3 г (65.4 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 100 мл ДМФА в атмосфере аргона при 0 °С добавляли по каплям в течение 20 мин 5.9 мл (53.2 ммоль) этилбромацетата. Через 5 ч раствор фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовали из этанола. Выход 49 %. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.89 т [3H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Гц], 1.18 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Гц), 1.38 септет (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Гц), 1.56 квинтет (2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Гц), 2.93 т (2H, SCH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Гц), 4.122 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Гц), 4.810 с (2H, OCH<sub>2</sub>C), 5.50 с (1H, CH), 6.76 с (2H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 [S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], 14.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.3 (SCH<sub>2</sub>), 31.4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),



Общий вид молекулы *транс*-бис([6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси)уксусная кислота) дихлоропалладия(II).

60.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.0 (OCH<sub>2</sub>C), 81.9 (CH), 165.3 (CNH<sub>2</sub>), 167.6 (N=C-O), 168.7 (O=CON), 169.2 (N=C-S). Найдено, %: С 50.48; Н 6.73; N 14.70; S 11.19. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 50.51; Н 6.71; N 14.73; S 11.24.

**[[6-Амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси]уксусная кислота (L)** получена щелочным гидролизом соответствующего этилового эфира. К раствору 5 г (15.5 ммоль) этил-[[6-амино-2-(бутилсульфанил)пиримидин-4-ил]окси]ацетата в 70 мл этанола прибавляли 70 мл 0.5 М. раствора гидроксида натрия. Взвесь перемешивали 4 ч при 40 °С, затем раствор нейтрализовали 1 М. раствором HCl до pH = 3. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 91%, т. пл. 265 °С. Кислота L растворима в ДМСО, ДМФА, умеренно – в этаноле и метаноле. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.89 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Гц), 1.38 секстет (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Гц), 1.58 квинтет (2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Гц), 2.95 т (2H, SCH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Гц), 4.73 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 5.48 с (1H, CH), 6.72 с (2H, NH<sub>2</sub>), 12.85 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 29.4 (SCH<sub>2</sub>), 31.5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 61.8 (NCH<sub>2</sub>), 81.9 (CH), 165.2 (CNH<sub>2</sub>), 167.7 (N=C-O), 169.1 (N=C-S), 170.1 (O=CON). Спектр ЯМР <sup>15</sup>N (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>N</sub>, м. д.: 83.2 (NH<sub>2</sub>), 219.2, 230.8. Найдено, %: С 46.62; Н 5.90; N 16.27;

S 12.44.  $C_{10}H_{15}N_3O_3S$ . Вычислено, %: C 46.68; H 5.88; N 16.33; S 12.46.

**транс-Бис({[6-амино-2-(бутилсульфанил)-пиримидин-4-ил]окси}гидроксиацетил)дихлоропалладий(II).** а. В качестве прекурсора для синтеза комплекса палладия(II) использовали тетрахлооропалладат(II) лития  $Li_2PdCl_4$  [32]. К суспензии хлорида палладия (0.135 г) в 10 мл метанола прибавляли 0.065 г хлорида лития. Смесь перемешивали 30 мин при 50°C до образования темно-красного раствора комплекса  $Li_2PdCl_4$ . К полученному раствору (0.200 г, 0.760 ммоль) в метаноле прибавляли 0.196 г (0.760 ммоль) кислоты L. При перемешивании реакционной смеси в течение 2 ч постепенно образовывался желтый осадок, который отфильтровывали через бумажный фильтр («синяя лента»), промывали метанолом (3×20 мл) и сушили без нагревания. Выход 85%.

б. Прекурсор бис(бензонитрил)дихлоропалладий(II)  $PdCl_2(PhCN)_2$  получен известным методом [33]. Навеску 0.113 г (0.295 ммоль)  $PdCl_2(PhCN)_2$  растворяли в 10 мл хлороформа. К полученному раствору добавляли 10 мл раствора (0.076 г, 0.295 ммоль) кислоты L в хлороформе. После перемешивания смеси в течение 2 ч образовавшийся желтый осадок отфильтровывали, промывали гексаном (3×20 мл) для удаления бензонитрила и сушили при комнатной температуре. Выход 78%.

Комплексные соединения растворяли в ДМФА и получали насыщенные растворы. При медленном испарении растворителя (20°C, 1 атм) в течение 2 нед из раствора выделялись блестящие игольчатые ярко-желтые кристаллы, пригодные для PCA.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполняли на автоматическом четырехкружном дифрактометре XCalibur Gemini Eos (графитовый монохроматор,  $MoK_\alpha$ -излучение,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{max} = 62^\circ$ ), оснащенном пространственным CCD-детектором. Первичную обработку данных проводили с использованием программного комплекса CrysAlisPro [34]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении по программе SHELX [35]. Атомы водорода посажены геометрически и включены в расчет с фиксированными позиционными и температурными параметрами. Рисунки выпол-

нены с использованием программы Mercury [36]. Кристаллографические характеристики и параметры уточнения представлены в табл. 5. Координаты атомов комплекса и их температурные параметры депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC 1898784).

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью пакета программ Gaussian 09 C.01 [37] с использованием метода TPSS/TPSS [38] с комбинированным базисным набором, в котором для атома палладия применяли базисный набор LANL2TZ ECP (с псевдопотенциалом) [39, 40], для остальных атомов – 6-31+G(d,p). Все геометрические параметры молекул оптимизированы без ограничения по симметрии. Природу оптимизированных структур определяли с помощью анализа собственных значений матрицы Гессе – матрицы вторых производных энергии по координатам, которые рассчитывали аналитически. Энергетические параметры рассчитывали на том же уровне теории. Рассчитанные энергии корректировали с учетом энергий нулевых колебаний для соответствующих структур, взятых без поправочного коэффициента. Неспецифическую сольватацию учитывали с помощью модели SMD [41] реализованной в Gaussian 09 с использованием настроек, заданных по умолчанию.

Цитотоксичность комплекса<sup>1</sup> исследовали на линии MCF-7 клеток рака молочной железы человека. Клетки культивировали в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), дополненной 10%-ной сывороткой плода коровы (FCS), пенициллином и стрептомицином. Цитотоксичность оценивали с использованием стандартного теста МТТ [42]. Клетки высевали  $1 \times 10^3$  клеток/лунку в 96-луночные планшеты. Через 24 ч культуральную среду меняли на свежую, содержащую 2-кратные серийные разведения производных (3 реплики; 0.2–1000 мкмол/л; pH 7.4, фосфатно-солевой буфер). Клетки, культивируемые без тестируемого соединения, были использованы в качестве контроля. Клетки инкубировали с исследуемыми соединениями 72 ч, затем выполняли стандартный тест МТТ, согласно протоколу производителя те-

<sup>1</sup> Исследование выполнено в Федеральном центре токсикологической, радиационной и биологической безопасности (Казань).

ста. Значение концентрации, вызывающее 50%-ное ингибирование роста популяции клеток ( $IC_{50}$ ), оценивали на основе дозозависимых кривых с использованием пакета программ Origin TM ( $p \leq 0.05$ ).

Авторы выражают благодарность центру коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН за предоставленную возможность проведения элементного анализа и ЯМР спектроскопических исследований и Центру коллективного пользования «Агидель» Института нефтехимии и катализа РАН за проведение рентгеноструктурного анализа соединения.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Уфимского института химии РАН (№ госрегистрации АААА-А17-117011910033-1, АААА-А17-117011910035-5) и Института нефтехимии и катализа РАН (№ госрегистрации АААА-А19-119022290004-8).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Florio D., Malfitano A.M., Somma S.D., Mügge C., Weigand W., Ferraro G., Iacobucci I., Monti M., Morelli G., Merlino A., Marasco D. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 829. doi 10.3390/ijms20040829
2. Стеценко А.И., Преснов М.А., Коновалова А.Л. // *Усп. хим.* 1981. Т. 50. № 4. С. 68; Stetsenko A.I., Presnov M., Konovalova A.L. // *Russ. Chem. Rev.* 1981. Vol. 50. N 4. P. 353. doi 10.1070/RC1981v050n04ABEH002605
3. Mohammed L.S., Hamza I.S., AL-Deen F.M., Muhyedeen R.J. // *J. Applicable Chem.* 2014. Vol. 3. N 5. P. 2102.
4. Muhyedeen R.J., A-Ali Drea A. // *J. Multifunct. Mater. Photosci.* 2014. Vol. 5. N 1. P. 1.
5. Mohamed S.F., Fiefel E.M., Amr A.E., Abd El-Shafy D.N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. N 4. P. 1494. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.057
6. Dhorajiya B.D., Malani M.H., Patel J.R., Dholakiya B.Z. // *Pharma Chemica.* 2012. Vol. 4. N 1. P. 141.
7. Upadhyay D.N., Ram V.J. // *Ind. J. Chem. (B).* 1999. Vol. 38. N 2. P. 173.
8. Palasz A., Ciez D. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 582. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.008
9. Brulikova L., Hlavac J. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2011. Vol. 7. P. 678. doi 10.3762/bjoc.7.80
10. Хисамутдинов Р.А., Афзалетдинова Н.Г., Кривоногов В.П., Муринов Ю.И., Васильева Е.В. // *ЖНХ.* 1993. Т. 38. № 11. С. 1816. // *Khisamutdinov R.A., Afzaletdinova N.G., Krivonogov V.P., Murinov Yu.I.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 1993. Vol. 38. N 11. P. 1804.
11. Пат. РФ 2035467 // Б. И. 20.05.95. № 14.
12. Пат. РФ 2028300 // Б. И. 09.02.95. № 4.
13. Потапов В.В. Хисамутдинов Р.А., Кривоногов В.П., Муринов Ю.И., Спирихин Л.В., Уразбаев В.Н. // *ЖНХ.* 2001. Т. 46. № 12. С. 1998; *Khisamutdinov R.A., Potapov V.V., Krivonogov V.P., Murinov Yu.I., Spirikhin L.V., Urazbaev V.N.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2001. Vol. 46. N 12. P. 1824.
14. Хисамутдинов Р.А., Муринов Ю.И., Байкова И.П. // *ЖНХ.* 2007. Т. 52. № 11. С. 1908; *Khisamutdinov R.A., Murinov Yu.I., Baikova I.P.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2007. Vol. 52. N 11. P. 1798. doi 10.1134/S0036023607110265
15. Голубятникова Л.Г., Хисамутдинов Р.А., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. // *ЖОХ.* 2017. Т. 87. Вып. 1. С. 123; *Golubyatnikova L.G., Khisamutdinov R.A., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N., Murinov Y.I.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. N 1. P. 117. doi 10.1134/S1070363217010182
16. Мазалов Л.Н. // *ЖСХ.* 2003. Т. 44. № 11. С. 7; *Mazalov L.N.* // *J. Struct. Chem.* 2003. T. 44. N 1. P. 1. doi 10.1023/A:1024902712590
17. Hueso-Urefia F., Moreno-Carretero M.N., Salas-Peregrin J.M., Alvarez de Cienhegos-Lcipez G. // *J. Inorg. Biochem.* 1991. Vol. 43. P. 17.
18. Mostafa S.I., El-Morsy F.A., Butler I.S. // *Inorg. Chem. Ind. J.* 2014. Vol. 9. N 1. P. 15.
19. Ajibade P.A., Idemudia O.G. // *Bioinorg. Chem. Appl.* 2013. P. 1. doi 10.1155/2013/549549
20. Khan B.T., Rounaq Ali Khan S., Annapoorna K. // *Ind. J. Chem. (A).* 1995. Vol. 34. P. 878.
21. Kolawole G.A., Adeyemo A.O. // *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 1992. Vol. 22. N 8. P. 1073. doi 10.1080/15533179208020253
22. Gutiérrez M.D., López R., Romero M.A., Salas J.M. // *Can. J. Chem.* 1988. Vol. 66. N 2. P. 249. doi 10.1139/v88-042

23. *Abou-Melha K.S.* // Spectrochim. Acta. Part A: Molecular and Biomolecular Spectro. 2012. Vol. 97. P. 6. doi 10.1016/j.saa.2012.05.017.
24. *Mlahi M.R., Mostafa M.M.* // Inorg. Chem. Ind. J. 2017. Vol. 12. N 2. P. 1.
25. Comprehensive analytical chemistry / Ed. G. Svehla. Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier Scientific Publishing Company, 1976. Vol. 6. 555 p.
26. *Ponticelli G., Spanu A., Cocco M.T., Onnis V.* // Trans. Met. Chem. 1999. Vol. 24. P. 370.
27. *Mohamed T.A., Shaaban I.A., Farag R.S., Zoghaib W.M., Afifi M.S.* // Spectrochim. Acta(A). 2015. Vol. 135. P. 417. doi 10.1016/j.saa.2014.07.018
28. *Ajibade P.A., Idemudia O.G.* // Bioinorg. Chem. Appl. 2013. P. 1. doi 10.1155/2013/549549
29. *Shannon R.D.* // Acta Crystallogr. (A). 1976. Vol. 32. P. 751. doi 10.1107/S0567739476001551
30. *Quijano M.L., Cobo J., Nogueras M., Low J.N.* // Acta Crystallogr. (E). 2006. Vol. 62. P. 3142. doi 10.1107/S1600536806024536
31. *Marchetti F., Sayle K.L., Bentley J., Clegg W., Curtin N.J., Endicott J.A., Golding B.T., Griffin R.J., Haggerty K., Harrington R.W., Mesguiche V., Newell D.R., Noble M.E.M., Parsons R.J., Pratt D.J., Wang L.Z., Hardcastle I.R.* // Org. Biomol. Chem. 2007. Vol. 5. N 10. P. 1577. doi 10.1039/B703241B
32. *Гурьева Я.А., Залевская О.А., Алексеев И.А., Слепухин П.А., Кучин А.В.* // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 9. С. 1274; *Gur'eva Ya.A., Zalevskaya O.A., Alekseev I.A., Slepukhin P.A., Kutchin A.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 9. P. 1285. doi 10.1134/S1070428018090026
33. *Szlyk E., Barwiolek M.* // Thermochim. Acta. 2009. Vol. 495. P. 85. doi 10.1016/j.tca.2009.06.002
34. Technologies A., CrysAlisPRO. 2012: Yarnton, Oxfordshire, England.
35. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
36. *Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., Streek J.* // J. Appl. Cryst. 2006. Vol. 39. P. 453. doi 10.1107/S002188980600731X
37. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J.* Gaussian 09, Revision C.01, Inc., Wallingford CT.
38. *Tao J., Perdew J.P., Staroverov V.N., Scuseria G.E.* // Phys. Rev. Lett. 2003. Vol. 91. P.146401. doi 10.1103/PhysRevLett.91.146401
39. *Hay P.J., Wadt W.R.* // J. Chem. Phys. 1985. Vol. 82. P. 270. doi 10.1063/1.448799
40. *Schuchardt K.L., Didier B.T., Elsethagen T., Sun L., Gurumoorathi V., Chase J., Li J., Windus T.L.* // J. Chem. Inf. Model. 2007. Vol. 47. N 3. P.1045. doi 10.1021/ci600510j
41. *Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G.* // J. Phys. Chem. (B). 2009. Vol. 113. N. 18. P.6378. doi 10.1021/jp810292n
42. *Mather J.P., Roberts P.E.* Introduction to cell and tissue culture. Theory and technique. New York: Plenum Press, 1998. P. 241.

# Synthesis and Structure of Palladium(II) Chloro Complex with {[6-Amino-2-(butylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]oxy}acetic Acid

L. G. Golubyatnikova<sup>a</sup>, R. A. Khisamutdinov<sup>a, \*</sup>, S. A. Grabovskii<sup>a</sup>,  
E. S. Meshcheryakova<sup>b</sup>, L. M. Khalilov<sup>b</sup>, N. N. Kabalnova<sup>a</sup>, and Yu. I. Murinov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,  
pr. Oktyabrya 69, Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: hisam@anrb.ru

<sup>b</sup> Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Received April 3, 2019; revised April 18, 2019; accepted June 6, 2019

Using the ligand substitution method, the palladium(II) chloro complex with {[6-amino-2-(butylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]oxy}acetic acid was synthesized. Composition and structure of the coordination compound were established by the combination of elemental analysis and spectroscopy data. The coordination of {[6-amino-2-(butylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]oxy}acetic acid is carried out by the formation of a donor-acceptor bond of the palladium(II) ion with the nitrogen atoms in position 1 of the pyrimidine rings, chloride ions enter the inner the coordination sphere of the PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub> complex, *trans*-bis([6-amino-2-(butylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]oxy)hydroxyacetyl)dichloropalladium(II).

**Keywords:** lithium tetrachloropalladate(II), bis(benzonitrile)dichloropalladium(II), {[6-amino-2-(butylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]oxy}acetic acid, *trans*-bis([6-amino-2-(butylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]oxy)hydroxyacetyl)dichloropalladium(II)