

Земных Вам благ, наш высокочтимый УЧИТЕЛЬ —
дорогой Сергей Васильевич!

От учеников и коллег

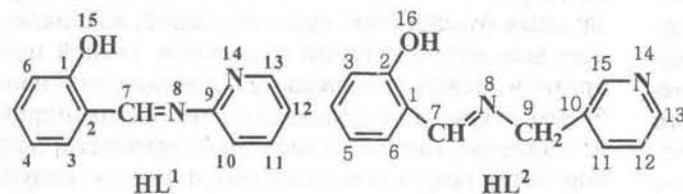
УДК 546.96:546.97:546.98:66.095.34:547-304.6

В.И. Пехньо, С.И. Орысык, В.В. Бонь, А.Ю. Богуславский, В.Ф. Сагач *

**СИНТЕЗ, СПЕКТРОСКОПИЯ И КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА
НОВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНОВОЙ ГРУППЫ
С о-ГИДРОКСИАЗОМЕТИНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ**

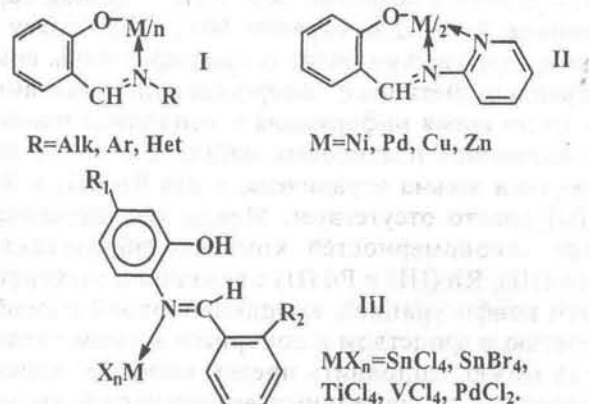
Синтезированы и охарактеризованы методами элементного химического анализа, ЭСП-, ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии и электрофореза новые координационные соединения Ru (III), Rh (III) и Pd (II) с амбидентными лигандами 2-(2-пиридилиминометил)фенолом и 2-(3-пиридилметиляминометил)фенолом. Показано влияние условий синтеза и природы металла на способ координации лиганда в образующихся координационных соединениях. Установлено, что наличие внутримолекулярной водородной связи в молекуле лиганда способствует его координации к металлу-комплексообразователю в молекулярной форме. Исследована кардиотоническая активность комплексов родия (III) и рутения (III) в условиях ишемии/реперфузии.

Исследования свойств и строения металлокомплексов с амбидентными лигандными системами занимают важное место в современной координационной химии. Интерес к таким системам вызван их способностью, в зависимости от природы и взаимного расположения нуклеофильных центров, электронной конфигурации металлов-комплексообразователей и условий синтеза координационных соединений, образовывать комплексы различных типов благодаря возможности одних и тех же лигандов проявлять различную дентатность. К таким соединениям относятся и основания Шиффа — 2-(2-пиридилиминометил)фенол (HL¹) и 2-(3-пиридилметиляминометил)фенол (HL²), содержащие при азометиновом атоме азота координационно-активные фрагменты с N- и O-донорными центрами:

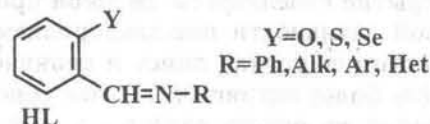


Типичные гидроксиазометины HL¹ и HL² — это соединения, в комплексах которых с переход-

ными металлами реализуется N-координация по типу I, а в некоторых случаях — по типу II, III [1—7]:



Вместе с тем известно, что на основании HL могут быть синтезированы молекулярные аддукты типа IV, V с полностью сохраненной лигандной системой, в которых атом азота азометиновой группы не участвует в координации [1, 4]:



* В.И. Пехньо — член-корр. НАН Украины (2003), докт. хим. наук (1997), работает с С.В. Волковым с 1976 г.; С.И. Орысык — канд. хим. наук (2002), работала с С.В. Волковым с 1999 по 2002 г.; В.В. Бонь — аспирант (2003); А.Ю. Богуславский — канд. биол. наук, В.Ф. Сагач — член-корр. НАН Украины, Ин-т физиологии им. А.А. Богомольца.

[22—29]. Поэтому разработка методов синтеза, исследование новых биологически активных веществ с антиоксидантными свойствами, способными ингибировать открытие МП, крайне важно для создания новых препаратов и подходов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [26].

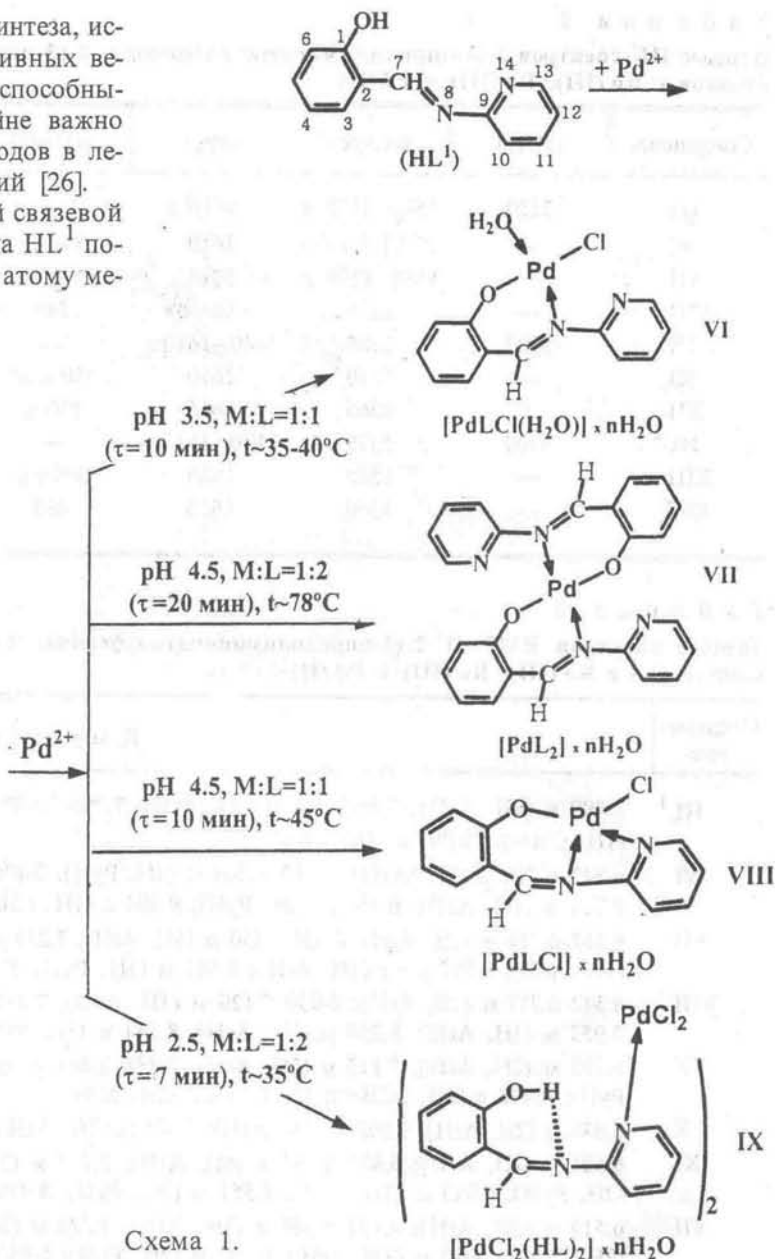
В связи с наличием внутрixelатной связевой изомерии тридентатные азометины типа HL^1 потенциально могут координироваться к атому металла посредством одного (тип V), двух (I) или трех (II) донорных центров. Поэтому в координационной химии азометинов важное место занимают работы по изучению влияния тонкого их строения и природы металла на структуру полученных комплексов [1, 3, 4].

Большинство внутрixelатных комплексов Pd (II) с различными азометинами синтезированы из ацетата металла. В данной работе новые хелатные комплексные соединения VI—VIII и аддукт IX (схема 1) Pd (II) с HL^1 получали исходя из $PdCl_2$, регулируя pH среды добавлением спиртового раствора ацетата натрия, изменением температуры и времени проведения процесса.

При соотношении исходных компонентов $M:L=1:1$, pH 3.5 и нагревании смеси (35—40 °C) в течение 10 мин получено соединение молекулярного типа (VI) с одной бидентатноциклически координированной молекулой лиганда через атом кислорода депротонированной OH-группы и азометиновый атом азота. Плоскоквадратное окружение палладия дополняется ионом хлора и молекулой воды, при этом HL^1 выступает в роли одноосновной кислоты, реализуя шестичленный металлоцикл.

При повышении pH раствора до 4.5, соотношении исходных реагентов $M:L=1:2$ и нагревании (78 °C) в течение 20 мин (схема 1) получено соединение молекулярного типа (VII) с двумя бидентатноциклически координированными молекулами 2-(2-пиридилиминометил)фенола, аналогичного комплексу VI.

Для выводов об участии в координации азометиновой связи наиболее информативной областью ИК-спектров являются поглощения в области 1500—1640 cm^{-1} . Понижение $\nu(C=N)$ в комплексах VI—VIII по сравнению с валентными



колебаниями азометиновой связи индивидуальной молекулы HL^1 (табл. 1) свидетельствует в пользу образования шестичленных металлоциклов с участием в координации азометинового атома азота [3, 36]. Поскольку в этой области расположены и частоты валентных колебаний пиридинового ядра, вопрос об участии в координации связи $C=N$ пиридинового или азометинового атома азота не может быть решен лишь сравнением ИК-спектров лиганда и комплексов. Для установления способа локализации координационной связи применен метод ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C , на ос-

Т а б л и ц а 1

Данные ИК-спектров 2-(2-пиридилиминометил)фенола, 2-(3-пиридилметилиминометил)фенола и их комплексов с Ru (III), Rh (III) и Pd (II)

Соединение	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Py})$	$\nu(\text{M}-\text{O})$	$\nu(\text{M}-\text{N})$	$\nu(\text{M}-\text{Cl})$	$\nu(\text{H}_2\text{O})$
HL ¹	2150	1590, 1575 д	1610	—	—	—	—
VI	—	1550, 1565 д	1610	540 сл	470	335 ш	3450
VII	—	1555, 1570 д	1610	535 сл	465	—	3460
VIII	—	1550	1640	545	470, 430 ш.д	330	3455
IX	3180	1585	1640, 1610 д	—	435 сл	330 инт	3480
XI	—	1560	1610	550 ш.сл	470 уш	335	3430
XII	—	1565	1615	540 ш	465 уш	—	3440
HL ²	3100	1575 д	1630, 1610 д	—	—	—	3410
XIII	—	1545	1625	500 уш	455	315	3450
XIV	—	1550	1630	495	430	—	3470

Т а б л и ц а 2

Данные спектров ЯМР ¹H 2-(2-пиридилиминометил)фенола, 2-(3-пиридилметилиминометил)фенола и их комплексов с Rh (III), Ru (III) и Pd (II)

Соединение	δ , м.д., J, Гц
HL ¹	7.009 м (2H, ArH); 7.39–7.488 м (3H, PyH); 7.790–7.937 м (2H, ArH); 8.550 м (1H, PyH); 9.518 с (1H, CH=); 13.065 с (1H, OH)
VI	6.542–6.718 м (2H, ArH); 7.129–7.261 м (1H, PyH); 7.470–7.484 м (2H, PyH); 7.953 м (1H, ArH); 8.254 м (1H, ArH); 8.554 м (1H, PyH); 9.084 с (1H, CH=)
VII	6.557–6.719 м (3H, ArH); 6.934–7.130 м (3H, ArH); 7.259 уш.с (1H, PyH); 7.484 м (4H, PyH); 7.930 м (1H, ArH); 8.257 уш.с (1H, ArH); 8.367 м (1H, PyH); 8.556 м (2H, PyH); 9.053 с (2H, 2CH=)
VIII	6.542–6.717 м (1H, ArH); 6.939–7.129 м (1H, ArH); 7.261 уш.с (1H, PyH); 7.537–7.665 м (2H, PyH); 7.953 м (1H, ArH); 8.254 м (1H, ArH); 8.554 м (1H, PyH); 9.084 с (1H, CH=)
IX	6.993 м (2H, ArH); 7.115 м (2H, ArH); 7.285–7.484 м (6H, PyH); 7.939 м (4H, ArH); 8.554 м (2H, PyH); 9.495 с (2H, 2CH=); 13.111 уш.с (2H, 2OH)
X	6.830 м (2H, ArH); 7.003 м (2H, ArH); 7.625 м (2H, ArH); 7.949 (3H, ArH); 8.140 уш.с (2H, 2CH=O)
XI	6.521 м (2H, ArH); 6.832–6.957 м (6H, ArH); 7.125 м (2H, ArH); 7.30–7.365 м (4H, PyH); 7.483 м (2H, PyH); 7.913 м (1H, ArH); 8.551 м (2H, PyH); 8.950 уш.с (2H, 2CH=)
XII	6.519 м (2H, ArH); 6.831–6.948 м (3H, ArH); 7.118 м (2H, ArH); 7.32–7.365 м (4H, PyH); 7.480 м (2H, PyH); 7.912 м (1H, ArH); 8.550 м (2H, PyH); 8.952 уш.с (2H, 2CH=)
HL ²	4.861 с (2H, CH ₂); 6.924 м (2H, ArH); 7.393–7.500 м (1H, ArH + 2H, PyH); 7.764 м (1H, ArH); 8.528–8.618 м (2H, PyH); 8.764 с (1H, CH=); 13.243 с (1H, OH)
XIII	4.232 м (4H, 2CH ₂); 7.639 м (2H, ArH); 7.979 т (2H, ArH); 8.167 д (2H, ArH); 8.444–8.659 м (9H, ArH); 8.857 д (2H, ArH); 8.996 д (1H, ArH); 9.226 с (2H, 2CH=)
XIV	4.249 уш.д (4H, 2CH ₂); 6.32 м (2H, ArH); 7.62–8.023 м (4H ArH + 4H PyH); 8.635 м (4H, PyH); 9.036 с (2H, 2CH=)

нове сравнения спектров фрагментов потенциально амбидентантного лиганда HL¹ и координационных соединений с его участием.

Доказательством в пользу синтеза комплексных соединений VI и VII является исчезновение

в ЯМР ¹H спектре сигнала OH, имеющегося в спектре лиганда при 13.065 м.д. В протонных спектрах хелатных комплексов палладия VI и VII сигналы протонов фенольного фрагмента смещены (относительно HL¹) в область сильных по-

Данные спектров ЯМР ^{13}C 2-(2-пиридилиминометил)фенола, 2-(3-пиридилметиляминометил)фенола и их комплексов с Rh (III), Ru (III) и Pd (II)

Соединение	δ , м.д., J, Гц
HL ¹	116.660 C(6); 118.952 C(2); 119.240 C(3); 119.626 C(10); 122.806 C(5); 133.191 C(4); 133.959 C(11); 138.870 C(12); 148.900 C(13); 157.415 C(9); 160.834 C(1); 164.391 C(7)
[PdLCl(H ₂ O)] _n H ₂ O (VI)	115.057 C(6); 119.568 C(2); 120.176 C(3); 120.329 C(10); 122.962 C(5); 136.224 C(4); 134.125 C(11); 138.980 C(12); 148.015 C(13); 158.117 C(9); 163.025 C(1); 165.485 C(7)
[PdLCl] _n H ₂ O (VIII)	115.651 C(6); 119.568 C(2); 120.176 C(3); 120.703 C(10); 122.962 C(5); 135.624 C(4); 137.077 C(11); 141.590 C(12); 151.950 C(13); 159.017 C(9); 163.685 C(1); 165.554 C(7)
HL ²	59.427 C(9); 116.403 C(6); 118.678 C(2); 123.602 C(3); 131.736 C(5); 132.456 C(11); 134.198 C(10); 135.455 C(12); 148.449 C(13); 149.023 C(15); 160.310 C(1); 167.019 C(7)
[RhClL ₂ (H ₂ O)] _n H ₂ O (XIII)	39.649 C(9); 122.970 C(6); 126.356 C(2); 129.498 C(3); 131.489 C(5); 133.472 C(11); 136.354 C(10); 135.553 C(12); 149.152 C(13); 149.796 C(15); 154.726 C(1); 155.261 C(7)

лей на $\Delta\delta=0.455$ м.д. (табл. 2), в то время как химические сдвиги ^1H пиридина смещены в область слабых полей незначительно, всего на $\Delta\delta=0.012-0.049$ м.д. Одновременно сигнал метиленового водорода смещается на $\Delta\delta_{\text{CH}_2\text{N}^+}=+0.465$ м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C , в отличие от ^1H , смещение сигнала метиленового углерода C_7 составляет $\Delta\delta=1.094$ м.д. Кроме этого, в спектре комплекса VI смещается сигнал C_9 $\Delta\delta=0.702$ м.д. в слабое поле. Увеличение химического сдвига C_1 $\Delta\delta=2.191$ м.д. согласуется с выводом об образовании связи Pd-O при комплексообразовании [7]. Кроме этого, в спектре соединения на образование координационной связи Pd-O указывают сигналы C_4 и C_6 ($\Delta\delta=-3.033$ и $+1.603$ м.д. соответственно), тогда как сигналы $\text{C}_{(11)}$, (12) и $\text{C}_{(13)}$ не претерпевают значительных изменений, исключая участие пиридинового атома азота в комплексообразовании (табл. 3). В то же время смещение сигнала C_7 ($\Delta\delta=1.094$ м.д.) указывает на наличие в соединении координационной связи $\text{N}_{(8)}\text{-Pd}$ [7].

Палладиевый комплекс VII исследован только на ядрах ^1H (табл. 2). Изменения химических сдвигов протонов близки к таковым в спектре комплекса VI, что дает возможность утверждать о сходстве их молекулярного строения. Этот вывод подтверждается и однотипностью ИК-спектров комплексов VI и VII, отличающихся наличием в случае соединения VI полосы поглощения валентных колебаний связи Pd-Cl_{конечная} при 335 см^{-1} , а в случае VII — ее отсутствием (табл. 1).

ЭСР комплексов VI и VII хорошо согласуются с данными о плоскоквадратном строении координационного узла Pd (II): интенсивная полоса переноса заряда (ППЗ) расположена в облас-

ти $39000-41000\text{ см}^{-1}$, ППЗ $\text{L} \rightarrow \text{Pd}$ проявляется в виде плеча в области 33000 см^{-1} , слабая полоса при 23700 см^{-1} соответствует $d-d$ -переходам (рис. 1, а) [6, 31].

При соотношении исходных компонентов $\text{M:L}=1:1$, $\text{pH}\sim 4.5$ и нагревании ($40-45\text{ }^\circ\text{C}$) смеси в течение 10 мин синтезирован комплекс VIII, вероятней всего, с координацией одной молекулы лиганда тридентатноциклически через два атома азота (пиридинового ядра и азометиновой группы) и атом кислорода депротонированной OH-группы.

Однозначный ответ на вопрос об участии в координации атома N пиридинового фрагмента можно получить по результатам РСА металлохелата [3] или косвенно по данным ЯМР ^{13}C и ^1H [7]. Из-за сложности получения кристаллов в работе анализировали спектры ЯМР ^{13}C и ^1H .

Исходя из предлагаемого строения в спектрах ЯМР ^1H комплекса VIII следует ожидать химических сдвигов ядер водорода фенильного фрагмента ($\text{H}_{(6)}$, $\text{H}_{(5)}$, $\text{H}_{(4)}$, $\text{H}_{(3)}$) (см. соединение HL¹) в область сильных полей, со слабополюсным смещением химических сдвигов ^1H пиридинового фрагмента ($\text{H}_{(13)}$, (11)), за исключением $\text{H}_{(12)}$, (10) что и зафиксировано экспериментально (табл. 2).

В отличие от комплекса VI в спектре ЯМР ^{13}C комплекса VIII, кроме увеличения химических сдвигов C_4 ($\Delta\delta=2.433$ м.д.), C_6 ($\Delta\delta=1.009$), $\text{C}_{(1)}$ ($\Delta\delta=2.855$ м.д.) и $\text{C}_{(7)}$ ($\Delta\delta=1.163$ м.д.), обусловленных наличием координационных связей Pd-O и Pd-N₍₈₎, наблюдается слабополюсное смещение сигналов $\text{C}_{(9)}$ ($\Delta\delta_{(9)}=-1.602$ м.д.), $\text{C}_{(13)}$ ($\Delta\delta_{(13)}=-3.050$ м.д.), подтверждающее наличие в соединении и связи $\text{N}_{(14)}\text{-Pd}$ (табл. 3) [7]. Кроме этого, в спек-

тре резко смещаются сигналы $C_{(11),(12)}$ на величины $\Delta\delta = -3.118$ и -2.720 м.д. соответственно.

ЭСП соответствуют плоскоквадратному строению комплекса VIII [6, 31].

При соотношении компонентов $M:L=1:2$ в более кислой среде и нагревании ($30-35^\circ\text{C}$) смеси в течение 7 мин получен палладиевый аддукт (IX), вывод о строении которого сделан на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектров. В ИК-спектрах зафиксировано заметное смещение в высокочастотную область полос валентных колебаний гетерокольца ($1590-1640\text{ см}^{-1}$) без изменений положения валентных колебаний $\text{Pd}-\text{O}$ -группировки ($1260, 1280\text{ см}^{-1}$) и уменьшении интенсивности размытой полосы колебания внутримолекулярной водородной связи OH -группы (3180 см^{-1}) [4, 36]. Кроме этого, в ИК-спектре присутствует интенсивная полоса поглощения валентного колебания связи $\text{Pd}-\text{Cl}$ фрагмента PdCl_2 при 330 см^{-1} (табл. 1).

В ЯМР ^1H спектре смещаются только хими-

ческие сдвиги протонов OH -группы на $\Delta\delta = 0.052$ м.д. и $\text{H}_{(13)}$ на $\Delta\delta = 0.117$ м.д. в слабую область (табл. 2). Константа спин-спинового взаимодействия $J_{13-12} = 5.2$ Гц не изменяется, что может быть связано с сохранением геометрии молекулы HL^1 при комплексообразовании и осуществлением связи Pd с HL^1 через атом азота пиридинового кольца [32]. Форма и расположение полос поглощения комплекса IX в ЭСП соответствуют плоскоквадратному строению координационного узла.

При взаимодействии трихлорида рутения с HL^1 образуется комплекс X (схема 2). Следует отметить, что при проведении реакций комплексообразования хлоридов Rh (III), Ru (III) и Pd (II) с HL^1 большое значение имеет как pH среды, температура, время нагревания, так и последовательность смешивания компонентов. При добавлении этилатного раствора HL^1 к кислому раствору трихлорида рутения (pH 1.5, 1 н. ацетат натрия) и кипячении смеси в течение 20 мин

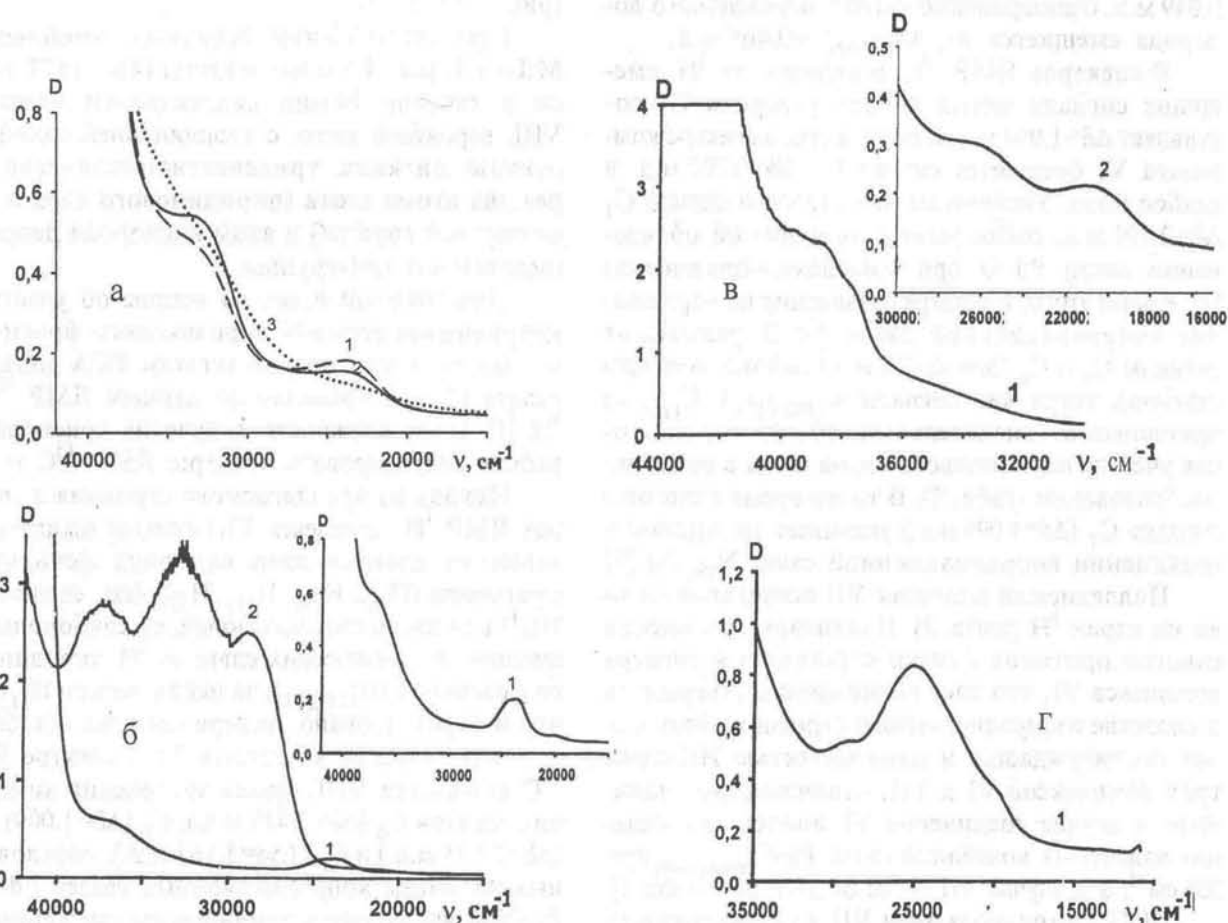
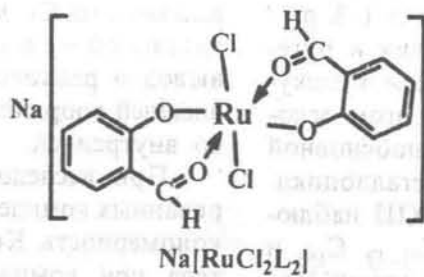
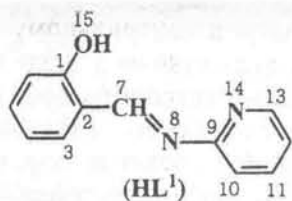
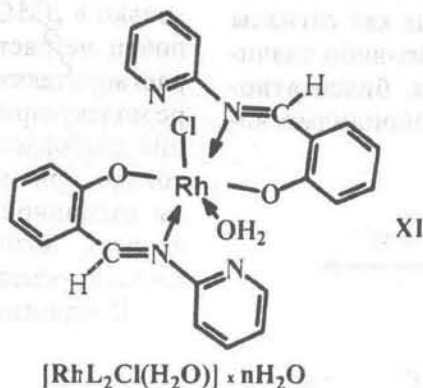


Рис. 1. Электронные спектры поглощения комплексных соединений. а: 1 — $[\text{PdLCl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (VI); 2 — $[\text{PdL}_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (VII); 3 — $\text{RhL}_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (XI); б: 1 — $\text{Na}[\text{RuCl}_2\text{L}_2]$ (X); 2 — HL^1 ; в: 1 — $[\text{RhL}_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (XIII) в ДМСО, $l=1$ см; 2 — $d-d$ переходы в ионе Rh (III); г: 1 — $[\text{RuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \text{Cl}^- \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (XIV) в ДМФА, $l=1$ см.



pH 1.5, M:L=1:2
(τ=20 мин, t=78°C)

pH 3.5, M:L=1:2
(τ=15 мин, t=78°C)



pH 4.5, M:L=1:2
(τ=20 мин, t=78°C)

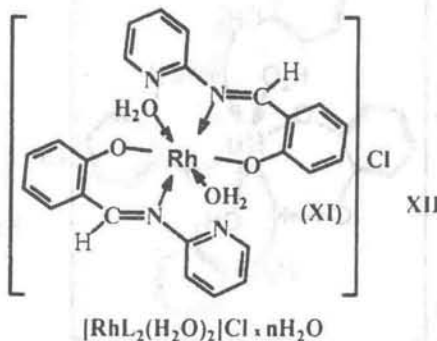


Схема 2.

происходит гидролиз HL¹ с разложением молекулы лиганда [33]. В результате, как показывают данные ЯМР ¹H (табл. 2), происходит образование комплекса X с двумя координированными молекулами альдегида. При этом комплекс в твердом виде выделяется не сразу по окончании синтеза, а через 2 сут. По данным элементного анализа, он имеет состав {Na[RuCl₂L₂]}. В ЯМР ¹H комплекса X видно сильнопольное смещение H₍₃₎ на Δδ=0.179 м.д., что указывает на координацию салицилальдегидного фрагмента лиганда через депротонированную OH-группу. Кроме этого, в спектре присутствует уширенный сигнал протона альдегидного фрагмента

(СН) при 8.140 м.д. На основании этих данных можно сделать вывод о координации двух молекул альдегида по атомам кислорода. В ЭСП комплекса X зафиксировано интенсивное поглощение в области >40000 см⁻¹ и полоса, проявляющаяся в виде плеча при 37000 см⁻¹ (рис. 1, б). Наличие их обусловлено ППЗ Cl → Ru и O → Ru соответственно. В X видимой части спектра проявился ряд слабых d-d-полос при 20000, 23500 и 24400 см⁻¹, характерных для октаэдрической формы координационного узла Ru(III) [34, 36]. Таким образом, в условиях синтеза образуется комплекс Ru(III) с альдегидной формой лиганда.

Для синтеза комплексов Ru(III) с основаниями Шиффа типа комплексов VI—IX необходимо разработать другие специфические условия.

При нагревании смеси этанольных растворов RhCl₃·4H₂O с HL¹ и варьировании pH от 3.5 до 4.5 синтезированы комплексы XI и XII с бидентатноциклической координацией лиганда через атом кислорода депротонированной OH-группы и азотметильный атом азота, подобно осуществляемой в комплексах VI и VII. Однако в отличие от последних, центральный атом родия (III) находится в псевдооктаэдрическом окружении гетероатомов, о чем свидетельствует наличие в видимой области ЭСП комплексов XI и XII слабой d-d-полосы при 23100 см⁻¹ (рис. 1, а), соответствующей переходу ¹A₁ → ¹T₁. Полоса поглощения, проявляющаяся в виде плеча при 32500 см⁻¹, соответствует ППЗ C=N → Rh [35].

Спектры ИК и ЯМР ¹H комплексов VI, XI и VII, XII однотипны, что дает основание утверждать о подобии координации лиганда HL¹ в соответствующих комплексах.

На электрофореграммах растворов комплексов VI—IX, XI смещение окрашенного пятна не наблюдалось, что свидетельствует об их молекулярной природе. В случае комплекса XII сильное смещение окрашенного пятна к катоду подтверждает катионный характер соединения.

В условиях, подобных синтезу комплекса XI, при взаимодействии HL^2 с Ru(III) и Rh(III) получены комплексы катионного и молекулярного характера с координацией бидентатным способом двух молекул HL^2 , как в комплексах XI, XII (схема 3), о чем свидетельствуют данные спектров ИК, ЭСП и ЯМР 1H , ^{13}C (табл. 1–3, рис. 1, в, г). Шестиатомное окружение родия и рутения, вероятнее всего, дополняется или молекулами воды, или ионами хлора, при этом основание Шиффа выступает в роли одноосновной кислоты, реализуя шестичленный металлоцикл.

В спектре ЯМР ^{13}C комплекса XIII наблюдается резкое усиление сигналов $C_{(1-4)}$, $C_{(6)}$ и $C_{(9)}$, обусловленное возникновением связей Rh–O $_{(16)}$ и Rh–N $_{(8)}$ (табл. 3), в то время как сигналы $C_{(13)}$ и $C_{(15)}$ не перетерпевают каких-либо значительных изменений, подтверждая бидентатно-циклическую координацию 2-(3-пиридилметил-

иминометил)фенола к центральному атому родия. Атом азота пиридинового ядра не принимает участия в комплексообразовании.

По данным химического анализа, в состав комплексов XIII и XIV входит и хлор, однако, исходя из положительной качественной реакции раствора на Cl^- в случае комплекса XIII и отрицательной — в случае комплекса XIV, сделан вывод о расположении его в первом случае во внешней координационной сфере, а во втором — во внутренней.

При исследовании растворимости синтезированных комплексов наблюдается следующая закономерность. Комплексы молекулярного характера при комнатной температуре растворимы только в ДМСО, ДМФА и слаборастворимы или почти не растворимы в спиртах и неполярных растворителях. При наличии во внутренней сфере молекулярного комплекса иона хлора соединения слаборастворимо и в ДМСО (растворяется только при длительном нагревании). Комплексы катионной природы хорошо растворяются в спиртах, водных растворах солей щелочных и щелочно-земельных элементов.

Соединения XIII и XIV исследованы на кар-

диотоническую активность. В контрольной серии опытов 30-минутная тотальная ишемия изолированного сердца лабораторных крыс приводила к резкому угнетению показателей кардиодинамики, коронарного потока и сердечного ритма во время следующей реперфузии.

Систолическое давление в левом желудочке было максимально подавлено на 5 мин реперфузии и составляло 43 ± 4.02 мм. рт.ст., тогда как перед ишемией этот показатель равнялся 122 ± 11.2 мм. рт.ст. ($p < 0.001$). При этом скорость сокращения и расслабления миокарда также значительно уменьшались на $5 \pm 4.6\%$ и $61 \pm 5.8\%$ ($p < 0.01$) соответственно. На протяжении следующего реперфузионного периода сократительная активность миокарда восстанавливалась незначительно и на 40-й минуте реперфузии оставалась достоверно меньшей, сравнительно с исходными показателями (рис. 2, 1).

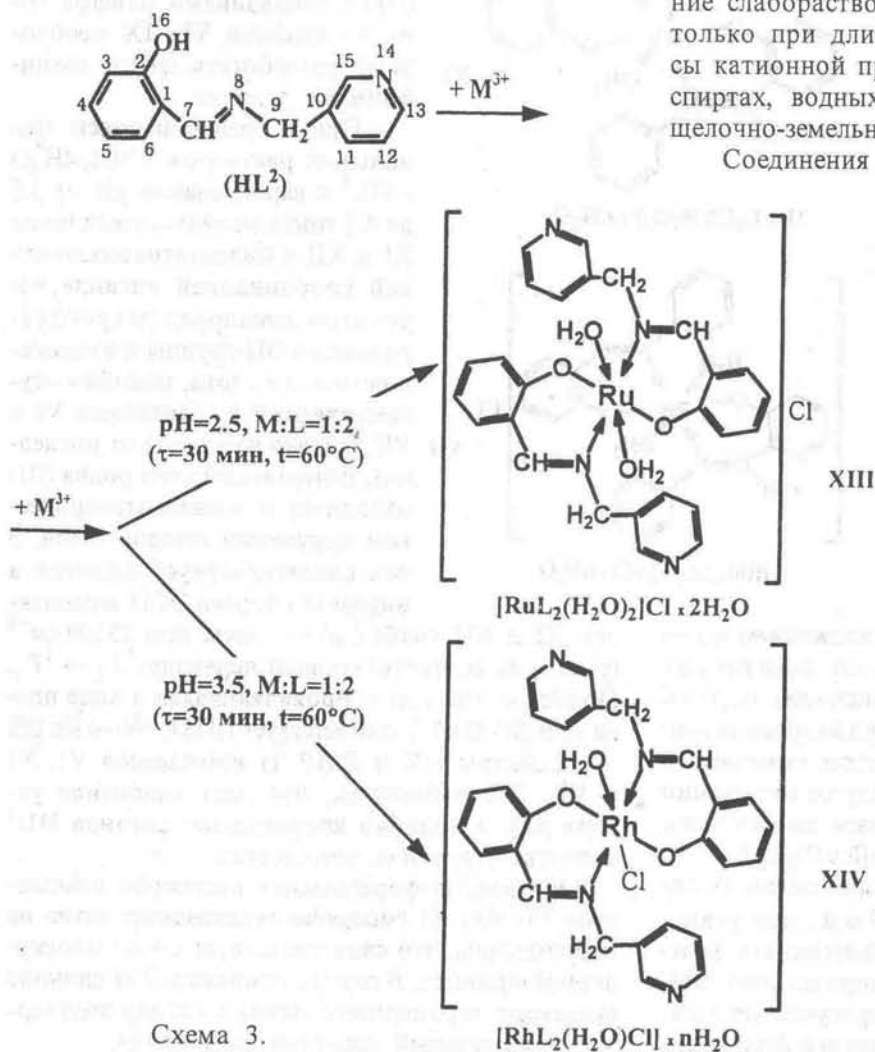


Схема 3.

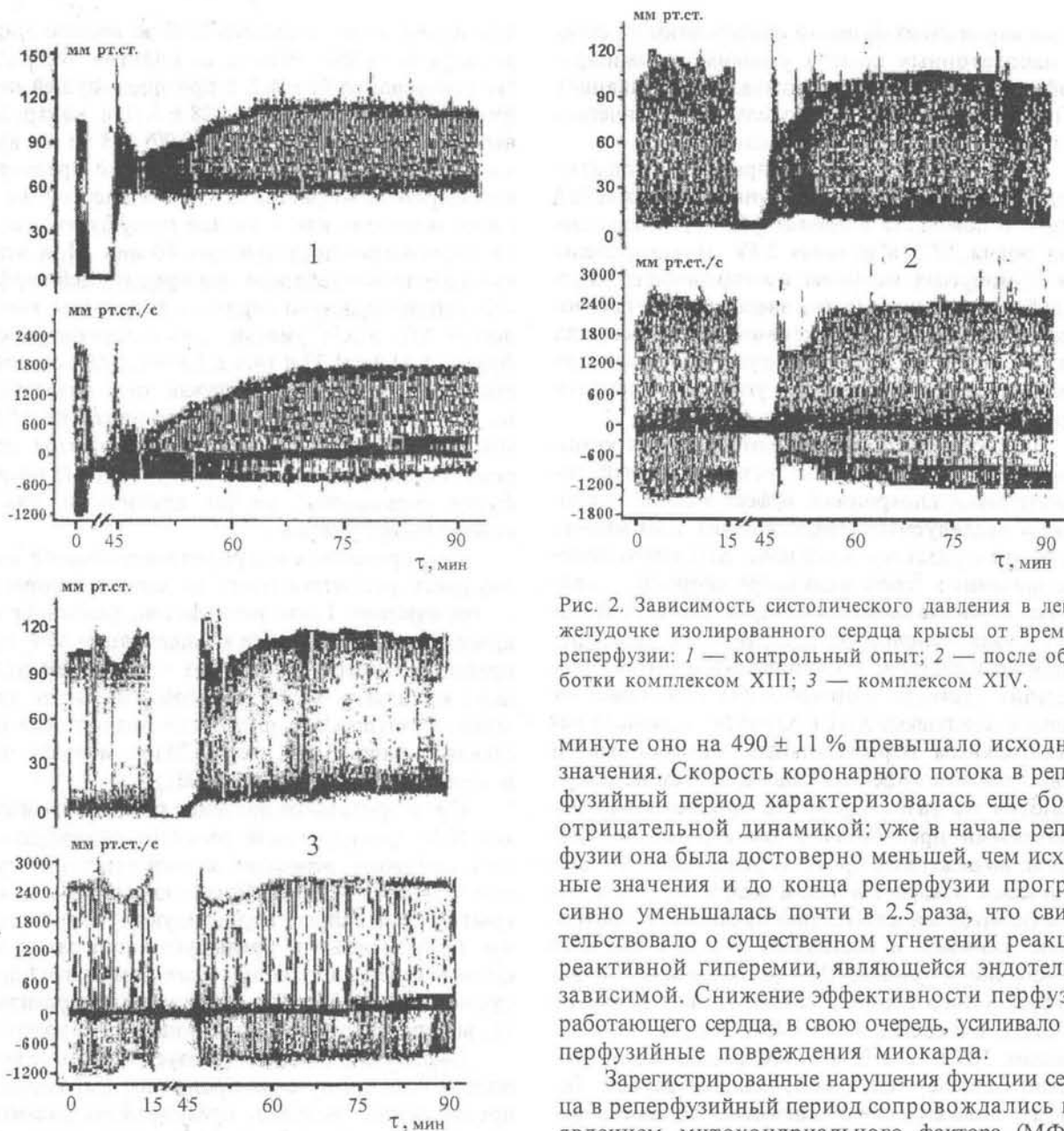


Рис. 2. Зависимость систолического давления в левом желудочке изолированного сердца крысы от времени реперфузии: 1 — контрольный опыт; 2 — после обработки комплексом XIII; 3 — комплексом XIV.

минуте оно на $490 \pm 11\%$ превышало исходные значения. Скорость коронарного потока в реперфузийный период характеризовалась еще более отрицательной динамикой: уже в начале реперфузии она была достоверно меньшей, чем исходные значения и до конца реперфузии прогрессивно уменьшалась почти в 2.5 раза, что свидетельствовало о существенном угнетении реакции реактивной гиперемии, являющейся эндотелий-зависимой. Снижение эффективности перфузии работающего сердца, в свою очередь, усиливало реперфузийные повреждения миокарда.

Зарегистрированные нарушения функции сердца в реперфузийный период сопровождались появлением митохондриального фактора (МФ) в растворе, который оттекал из легочной артерии [30]. Об этом свидетельствует увеличение оптической плотности поглощения раствора в диапазоне волн 230—260 нм с максимумом поглощения 240—250 нм. Максимальная величина МФ была зарегистрирована на первой минуте реперфузии. Увеличение оптической плотности поглощения раствора составляло 0.04 ± 0.001 . Данные спектрофотометрического анализа подтверждают, что в этих условиях происходили открытия митохондриальных пор (МП) [30].

Эти результаты свидетельствуют о значите-

Вместе с угнетением систолического давления и показателей сократительной активности миокарда в первые 5 мин реперфузии происходило серьезное нарушение сердечного ритма — наблюдалось большое количество extrasystол (рис. 2, 1). В начале реперфузии также сильно возрастала диастолическая жесткость миокарда: конечно-диастолическое давление составляло 61.6 ± 6.5 мм. рт.ст., что почти в 10 раз ($p < 0.001$) больше, чем в контроле. В эксперименте регистрировали очень высокие значения конечно-диастолического давления на протяжении всего периода реперфузии и на 40-й

льных нарушениях функции изолированного сердца лабораторных крыс в условиях ишемии/реперфузии, которые сопровождались активацией МП, так что избранная модель патологического процесса полностью адекватна.

В последующих опытах проведена попытка предупреждения реперфузионных повреждений сердца с помощью введения растворов комплексов родия XIII и рутения XIV. Предварительная 10-минутная перфузия изолированного сердца лабораторных крыс при введении этих растворов (10 мкмоль/л) эффективно предупреждала развитие реперфузионных нарушений кардиодинамики, сердечного ритма и угнетение скорости коронарного потока.

В опытах с использованием растворов комплекса XIII регистрировали незначительный положительный инотропный эффект в ответ на перфузию исследуемым веществом: на 10-й минуте перфузии с участием комплекса XIII систолическое давление в левом желудочке, скорость сокращения и расслабления миокарда имели тенденцию к увеличению (рис. 2, 2). В то же время реакция на перфузию изолированного сердца при введении раствора комплекса XIV отличалась от влияния комплекса XIII и характеризовалась незначительным отрицательным инотропным и хронотропным эффектом (рис. 2, 3). Тем не менее, несмотря на разные реакции при перфузии исследуемыми препаратами, эти комплексы проявляли выраженные протекторные свойства: систолическое давление в левом желудочке уже в начале реперфузии достоверно превышало контрольные значения и составляло 64 ± 53 и $61 \pm 5.7\%$ от исходного уровня. На протяжении всего реперфузионного периода систолическое давление возрастало и составляло на 40-й минуте, соответственно, 103 ± 12 и 95 ± 11 мм. рт.ст., что значительно больше, чем в контрольном случае. Такая же положительная динамика во время реперфузии была характерна и для скорости сокращения и расслабления миокарда. В конце реперфузии эти показатели при использовании раствора комплекса XIII были меньше, чем исходное значение лишь на 12 ± 1.1 и $3 \pm 0.4\%$ соответственно, а при предыдущей перфузии XIV — на 17.6 ± 2 и $22 \pm 2.1\%$. Таким образом, при использовании комплексов угнетение сократительной активности миокарда во время реперфузии было значительно меньшим, чем в контрольном случае.

В этих условиях регистрировали также значительно меньшие нарушения сердечного ритма в начале реперфузии, сравнительно с контролем:

при применении комплекса XIII за первые 5 мин реперфузионного периода количество экстрасистол составляло 25 ± 4.7 , а при предыдущей перфузии комплекса XIV — 28 ± 4.1 ; в контрольных условиях — 147 ± 24 ($p < 0.001$). В то же время введение комплексов эффективно предупреждало резкое возрастание диастолической жесткости миокарда как в начале реперфузии, так и на протяжении последующих 40 мин. При этом диастолическое давление при предыдущей перфузии изолированного сердца с введением комплексов XIII и XIV уменьшалось в течение реперфузии до 11.1 ± 1.37 и 14.4 ± 3.2 мм. рт.ст. соответственно, в контрольном случае этот показатель на 40-й минуте реперфузии составлял 41 ± 5.95 мм. рт.ст. ($p < 0.001$). В этих сериях опытов скорость коронарного потока на протяжении реперфузии уменьшалась не так критически, как в контрольных условиях.

Одновременно спектрофотометрический анализ раствора, оттекающего из легочной артерии на протяжении 1 мин реперфузии, указывает на критическое уменьшение концентрации МФ при предыдущей перфузии сердца с введением раствора комплекса XIV. При этом амплитуда увеличения оптической плотности поглощения составляла лишь 0.002, что в 20 раз меньше, чем в контрольном опыте ($p < 0.001$).

Предварительное введение раствора комплекса XIV предупреждало развитие реперфузионного синдрома, вероятно, за счет угнетения чувствительности МП к действию индукторов их открытия. Эти данные коррелируют с результатами, полученными в предыдущих опытах с использованием синтезированных нами ранее других комплексов [37, 39] и известного антиоксиданта, водорастворимого витамина Е — тролокса.

Из полученных данных следует, что новые комплексы родия и рутения проявляют выраженные протекторные свойства, предупреждая развитие реперфузионных нарушений функции сердца. За счет активации МП происходит угнетение функционального состояния сердца, использование водорастворимой изоформы комплексного соединения рутения предупреждает открытие МП. Поэтому вещества этого класса могут быть перспективными субстратами для создания кардиопротекторных препаратов.

Таким образом, исследовано комплексообразование Ru (III), Rh (III) и Pd (II) с лигандами HL¹ и HL² и установлено влияние условий синтеза на тип образующихся новых комплексов. Впервые обнаружено свойство синтези-

рованных новых соединений Rh (III) и Ru (III) восстанавливать поврежденные миокард и сосуды в условиях постишемии, что может быть использовано для коррекции работы сердечно-сосудистой системы.

РЕЗЮМЕ. Синтезовано та охарактеризовано методами елементного хімічного аналізу, ЕСП-, ІЧ-, ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопії та електрофорезу нові координаційні сполуки Ru (III), Rh (III) і Pd (II) з основами Шифа. Встановлено, що наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в молекулі ліганду сприяє його координації до металу комплексоутворювача в молекулярній формі. Досліджено кардіотонічну активність комплексів родію (III) та рутенію (III) в умовах ішемії/реперфузії.

SUMMARY. Novel coordination compounds of Ru (III), Rh (III) and Pd (II) with Schiff based, have been synthesized and characterized by elemental analysis, electronic absorption, IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and electrophoresis. It has been found that the presens of an intramolecular hydrogen bond in the ligand molecule facilitates ligand coordination to the complexing metal in molecular form. The cardiotonic activity of rhodium (III) and ruthenium (III) complexes under ischemial reperfusion conditions has been investigated.

1. Гарновский А.Д. // Координац. химия. -1998. -24, № 3. -С. 215—221.
2. Гарновский А.Д., Анпилова Е.Л., Анцышкіна А.С. и др. // Там же. -2004. -30, № 3. -С. 235—237.
3. Гарновский А.Д., Анцышкіна А.С., Васильченко И.С. и др. // Журн. неорган. химии. -1995. -40, № 1. -С. 67—70.
4. Гарновский А.Д. // Координац. химия. -1992. -18, № 7. -С. 675—698.
5. Гарновский А.Д., Бурлов А.С., Луков В.В. и др. // Там же. -1996. -22, № 11. -С. 838—843.
6. Temel H., Taskin T., Sekerei M. // Журн. неорган. химии. -2004. -49, № 3. -С. 397—400.
7. Бородкин Г.С., Бородкина И.Г., Ураев А.И. и др. // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). -2004. -48, № 1. -С. 117—124.
8. Kakaliou L., Scaloni W.J., Qian B.X. et al. // Inorg. Chem. -1999. -38. -P. 5964.
9. Yokota S., Tachi Y., Itoh S. // Ibid. -2002. -41. -P. 1342.
10. Spencer D.J.E., Aboeilla N.W., Reynolds A.M. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -2002. -124. -P. 2108.
11. Gibson V.C., Newton C., Redshaw C. et al. // J. Chem. Soc., Dalton Trans. -1999. -P. 827.
12. Darenbourg D.J., Yarbrough J.A.C. // J. Amer. Chem. Soc. -2002. -124. -P. 6335.
13. Бубновская Л.Н., Вольпин М.Е., Ганусевич И.И. и др. // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). -1998. -42, № 5. -С. 128—140.

14. Abrams M.J. // Plat. met. rev. -1995. -39, № 1. -P. 14.
15. Clarke M.J. // Ibid. -1988. -32, № 4. -P. 198.
16. Keppler B.K., Lipponer K.G., Stenzel B., Kratz F. Metal complexes in cancer chemotherapy / Ed. B.K. Keppler. -Weunheim: VCH, 1993.
17. Райснер Э., Армон В.Б., Кеплер Б.К. и др. // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). -2004. -48, № 4. -С. 137—139.
18. Ефименко И.А. // Координац. химия. -1998. -24, № 4. -С. 282—286.
19. Захарова (Ефименко) И.А., Мошковский Ю.Ш. и др. // Докл. АН СССР. -1975. -222, № 5. -С. 1229.
20. Захарова (Ефименко) И.А., Татьяненко Л.В., Мошковский Ю.Ш. и др. // Биофизика. -1977. -22, № 3. -С. 418.
21. Zakharova (Efimenko) I.A., Tomilets V.A., Dontsov V.J. // Inorg. chim. acta. -1980. -46. -P. L3.
22. Ferrari R., Cecconi C., Curello S. et al. // Mol. Cell. Biochem. -1992. -111. -P. 61—69.
23. Murphy A. // The Biochemist. -2000. -№ 4. -P. 29—34.
24. Дмитриева А.В., Сагач В.Ф., Богуславский А.Ю. // III Международ. научно-практ. конф. "Дисфункция эндотелия": Тез. докл., Витебск, 2004. -С. 4—7.
25. Brookes P.S., Yoon Y., Robotham J.L. et al. // Amer. J. Physiol. -2003. -287. -P. 817—833.
26. Weiss J.N., Korge P., Honda H.M., Ping P. // Circ. Res. -2003. -93. -P. 292—301.
27. Lemasters J., Qian T., He L. et al. // Biochim. Biophys. Acta. -2002. -4, № 5. -P. 769—781.
28. Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L-O. et al. // J. Exper. Med. -2000. -192. -P. 1001—1014.
29. Cuzzocrea S., Reiter R. // Europ. J. Pharm. -2001. -426. -P. 1—10.
30. Сагач В.Ф., Вавилова Г.Л., Струтинська Н.А., Аконова О.В. // Фізіол. журн. -2003. -49, № 1. -С. 3—12.
31. Хисамутдинов Р.А., Афзалетдинов Н.Г., Муринов Ю.И. и др. // Журн. неорган. химии. -1988. -33, № 11. -С. 2864—2870.
32. Нестеров М.А., Менчиков Л.Г., Шарф В.З. // Координац. химия -1988. -14, № 5. -С. 685—692.
33. Бусев А.И. Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа. -М.: МГУ, 1972.
34. Бушлаева Т.М., Симанова С.А. // Координац. химия. -2000. -26, № 6. -С. 403—411.
35. Афзалетдинова Н.Г., Хисамутдинов Р.А., Муринов Ю.И. и др. // Журн. неорган. химии. -1989. -34, № 6. -С. 1518—1527.
36. Волков С.В., Рыбачук Л.Н., Орыськ С.И., Пехньо В.И. // Журн. неорган. химии. -2004. -49, № 5. -С. 703—710.
37. Орыськ С.И., Пехньо В.И., Волков С.В. и др. // Тез. докл. XXII Международ. Чугаев. конф. по координац. химии. -Кишинев, 2005. -С. 171—173.
38. Бонь В.В., Орыськ С.И., Пехньо В.И., Волков С.В. // Там же. -Кишинев, 2005. -С. 297.
39. Bon V.V., Orsyk S.I., Pekhno V.I., Volkov S.V. // The Younger European Chemists' Conf. Highlights of European Chemistry Research and R@D. -Brno, 2005. -P. 3.

Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского
НАН Украины, Киев
Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев

Поступила 20.07.2005