

УДК 541.49+546.92+539.26

Синтез и физико-химическое исследование несимметричных комплексов транс-дихлородиаминплатины(II)

А.К. Старков*, Г.А. Кожуховская

*Институт химии и химической технологии СО РАН
Россия 660049, Красноярск, ул. К. Маркса, 42*

Received 05.12.2012, received in revised form 16.01.2013, accepted 03.02.2013

Описаны новые способы синтеза и некоторые физико-химические свойства несимметричных комплексов транс-дихлородиаминоплатины(II) с формулой транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' = метиламин, этиламин и изопропиламин. При температуре 20 °С в растворе 0,5 М KCl изучена их растворимость. Для доказательства индивидуальности, строения и характеристики физико-химических свойств несимметричных комплексов использовали методы элементного анализа, РФА, ИКС, термогравиметрии, УФ-спектrophотометрии.

Ключевые слова: комплексные соединения платины, синтез, физико-химические свойства, амины.

Комплекс цис-платины цис-[Pt(NH₃)₂Cl₂] обладает биологической активностью [1]. Он известен в течение нескольких десятилетий. Его химия была изучена многими авторами. Это соединение сейчас одно из самых широко используемых в качестве противоопухолевого препарата [2]. Одной из причин большей или меньшей противоопухолевой активности цис- и транс-дихлородиаминплатины(II) называют различие в кинетических характеристиках при процессах акватации этих комплексов: скорость акватации цис-изомера значительно меньше скорости акватации транс-изомера, благодаря чему цис-изомер успевает дойти в неизменном виде до ядерной ДНК, а транс-изомер вступает в реакцию с компонентами межклеточной жидкости – аминокислотами, протеинами и др. Продукты гидролиза могут образовывать димеры и тримеры, которые обладают токсичностью как для цис-, так и для транс-изомеров комплексных соединений платины(II) [3,4].

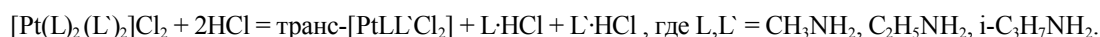
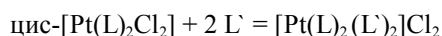
Первоначально предполагалось, что поскольку транс-изомер соединения платины цис-[Pt(NH₃)₂Cl₂] не активен, то и все платиновые комплексы транс-конфигурации также не проявляют противоопухолевую активность [5, 6]. Но сейчас обнаружено, что замещение лигандов

NH_3 в транс-[Pt(NH_3)₂Cl₂] на другие амины дает соединения транс-[PtLL'Cl₂], которые могут обладать цитотоксичностью в микромолярном объеме того же порядка, как и цис-[Pt(NH_3)₂Cl₂] [7]. Противоопухолевая активность комплексных соединений платины(II) транс-конфигурации может возрастать за счет включения большего количества аминных лигандов, которые могут уменьшить скорость замещения хлоридных лигандов в комплексах платины. Вариация лигандов, координированных к атомам платины, позволяет моделировать различную противоопухолевую активность этих соединений [8, 9].

Платиновые комплексы транс-конфигурации по-прежнему представляют большой интерес в продолжающихся исследованиях новых платиновых противораковых препаратов, способных преодолеть существующие ограничения для цис-платины. Поэтому проблема физико-химического изучения основ их получения, ориентированная на повышение качества и выхода комплексов, выдвигает синтез и идентификацию индивидуальных комплексов транс-конфигурации на новый уровень.

Экспериментальная часть

Все изучаемые комплексные соединения транс-конфигурации получали действием соответствующего амина L на соль цис-[Pt(L)₂Cl₂] и затем L' с образованием тетраминных комплексов платины(II) и последующим расщеплением их в соляной кислоте в инертной атмосфере.



Синтез транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂]. К 1,5 г цис-[Pt(i-C₃H₇NH₂)₂Cl₂] (3,9·10⁻³ мол) добавляли 0,52 г CH₃NH₂·HCl (7,8·10⁻³ мол) в 15 мл H₂O. Затем к раствору этой смеси при комнатной температуре прибавляли 1,5 мл CH₃NH₂ и нагревали при 40 °С, пока раствор не обесцветится. Раствор охлаждали и отфильтровывали. Добавляли 15 мл соляной кислоты 12М и нагревали на плитке в инертной атмосфере в течение 8 ч. Полученный желтый раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали спиртом и сушили. Количество выделенного комплекса транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂] – 1,02 г, что составило 82 % от теоретического.

Результаты элементного анализа транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂]

Вычислено, %	Pt	N	C	H	Cl
	54,77	7,86	13,49	3,96	19,91
Найдено, %	54,79	7,75	13,58	3,80	20,06

Синтез транс-[Pt(CH₃NH₂)(C₂H₅NH₂)Cl₂] К 2 г цис-[Pt(C₂H₅NH₂)₂Cl₂] (5,6·10⁻³ мол) добавляли 0,756 г CH₃NH₂·HCl (1,12·10⁻³ мол) в 15 мл H₂O. Затем к раствору этой смеси при комнатной температуре прибавляли 2 мл CH₃NH₂ и нагревали при 40 °С, пока раствор не обесцветится. Раствор охлаждали и отфильтровывали. Добавляли 15 мл концентрированной соляной кислоты и нагревали на плитке в инертной атмосфере в течение 8 ч. Полученный желтый раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали спиртом и сушили. Количество выделенного комплекса транс-[Pt(CH₃NH₂)(C₂H₅NH₂)Cl₂] 1,50 г, что составило 78 % от теоретического.

Результаты элементного анализа транс-[Pt(CH₃NH₂)(C₂H₅NH₂)Cl₂]

Вычислено, %	Pt	N	C	H	Cl
	57,02	8,19	10,53	3,83	20,72
Найдено, %	57,07	8,30	10,67	4,00	21,00

Синтез транс-[Pt(C₂H₅NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂] ведут при таких же условиях, как и синтез соли транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂], только к 1,5 г цис-[Pt(i-C₃H₇NH₂)₂Cl₂] (3,9·10⁻³ мол) добавляли 0,64 г C₂H₅NH₂·HCl (7,9·10⁻³ мол) в 15 мл H₂O. Затем к раствору этой смеси при комнатной температуре прибавляли 2 мл раствора этиламина и нагревали при 40 °С, пока раствор не обесцветится. К охлажденному раствору на стадии расщепления приливали 15 мл концентрированной соляной кислоты. Осадок бледно-желтого цвета. Выход 1,15 г, или 80 % от теоретического.

Результаты элементного анализа транс-[Pt(C₂H₅NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂]

Вычислено, %	Pt	N	C	H	Cl
	52,70	7,57	16,22	4,35	19,15
Найдено, %	52,90	7,40	16,01	4,63	20,00

Во всех случаях анализ на платину проводили весовым способом. Навески комплекса составляли от 50 до 100 мг. Азот, углерод, водород определяли на элементном микроанализаторе «NC Soil Analysez FLASH EA 112 Series». Масса навесок составляла 5-8 мг. Содержание хлора определяли методом Шёнигера с последующим потенциометрическим титрованием раствором азотнокислого серебра.

Порошковые рентгенограммы регистрировали на дифрактометре X'pert Pro (PANalytical, Нидерланды) с геометрией по Бреггу-Брентано, оснащенный полупроводниковым детектором PIXel с графитовым монохроматором. Использовали CuKα-излучение. Интервал съемки от 10 до 90° с шагом 0,026°.

Термограммы соединений получали на приборе NET2SCH STA 449 C с анализатором для отходящих газов в воздушной атмосфере. Нагревание проводили в интервале температур от 20 до 1000 °С со скоростью 10 °С в минуту. Масса навесок комплексов составляла 10 мг.

ИК-спектры соединений регистрировали в области 4000 – 400 см⁻¹ в таблетках KBr на приборе ИК-Фурье спектрометр «Vector-22».

Электронные спектры поглощения снимали на спектрофотометре «Specord UV-VIS». Применяли процедуру сканирования спектров в области 28 000–46 000 см⁻¹.

Растворимость несимметричных комплексных соединений транс-дихлородиаминплатины(II) изучали при t = 20 °С в 0,5 М KCl (для подавления гидролиза). Для каждого соединения проведено по 10 опытов. Масса навесок варьировала от 0,002 до 1 г. Их растворяли в 100 мл 0,5 М KCl и термостатировали при t = 20 °С. Отбор проб осуществляли через погруженный фильтр. После достижения физико-химической системой состояния равновесия осадок отфильтровывали, отмывали от маточного раствора спиртом и сушили при комнатной температуре.

Результаты и обсуждение

Разработанные новые способы синтеза несимметричных комплексных соединений платины(II) транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂, приведенные в данной статье, позволяют получить основные продукты с высоким выходом и чистотой.

Результаты элементного анализа, РФА, ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии подтверждают химическую индивидуальность и чистоту исследуемых веществ.

Рентгенографическое исследование позволило определить тип элементарной ячейки, группу симметрии и параметры элементарной ячейки.

Для соединения транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂] – элементарная моноклинная ячейка с группой симметрии P2₁ a = 28,439(3)Å, b = 6,057(2)Å, c = 6,055(3)Å, β = 93,59(2)°, V = 1041.28 Å³, Z = 4.

Для соединения транс-[Pt(CH₃NH₂)(C₂H₅NH₂)Cl₂] – элементарная моноклинная ячейка с группой симметрии P2_{1/a} a = 11,761(3)Å, b = 12,690(3)Å, c = 17,080(2)Å, β = 90,43(3)°, V = 440.63 Å³, Z = 2.

Для соединения транс-[Pt(C₂H₅NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂] – элементарная моноклинная ячейка с группой симметрии P2_{1/a} a = 18,094(2)Å, b = 6,633(2)Å, c = 9,345(3)Å, β = 90,72(3)°, V = 1121.38 Å³, Z = 4.

Проведено ИК-спектроскопическое исследование солей транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂, сделано отнесение частот поглощения на основании известных данных [10-13]. Результаты приведены в табл. 1.

Изучение термической устойчивости солей транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂ в интервале температур от 20 до 1000 °C показало, что процесс разложения начинается при температуре t₁ и заканчивается при t₄. Для всех исследуемых комплексов на кривой ДСК имеется два эндотермических эффекта t₁ и t₃. Согласно данным масс-спектров отходящих газов при температуре t₁ происходит отрыв аминов, а при температуре t₂ – их разложение. При температуре t₃ происходит отрыв хлор-ионов, разложение заканчивается образованием металлической платины при t₄. Из кривых ТГ рассчитана потеря массы, все комплексы разлагаются до металлической платины. Данные термического анализа приведены в табл. 2.

УФ-спектрофотометрическое исследование комплексных соединений транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂, проведено впервые. Данные зависимости молярного коэффициента поглощения от длины волны для индивидуальных комплексных соединений платины(II) транс-конфигурации приведены в табл. 3 и использованы при изучении растворимости этих соединений.

При изучении растворимости для каждого комплекса было взято по 10 навесок разной массы, растворено в 100 мл 0,5 М KCl и термостатировано при 20 °C. После достижения

Таблица 1. Отнесение колебательных частот (см⁻¹) в ИК-спектрах поглощения комплексов транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂

Отнесение, см ⁻¹	транс-[Pt(CH ₃ NH ₂)(i-C ₃ H ₇ NH ₂)Cl ₂]	транс-[Pt(CH ₃ NH ₂)(C ₂ H ₅ NH ₂)Cl ₂]	транс-[Pt(C ₂ H ₅ NH ₂)(i-C ₃ H ₇ NH ₂)Cl ₂]
ν (NH)	3266, 3238, 3218, 3144	3263, 3226, 3152	3251, 3220, 3144
ν (CH)	3004, 2970, 2934	2983, 2937, 2888	2973, 2930, 2874
δ (NH ₂)	1590	1590	1587
δ (CH ₃)	1456, 1411	1452, 1410	1467, 1393
δ (CH ₂)	1393, 1338	1384, 1352	1347, 1324
ω (NH ₂)	1272, 1247	1271, 1240	1236
ν (CN)	1038	1037	1037
ρ (CH ₃)	998	994	940
ρ (NH ₂)	745	740	751
ν (PtN)	518	513	520

Таблица 2. Данные термического анализа соединений транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂

Амин	Содержание платины, %		Потеря массы, %	Температура экстремальных точек, °C			
	Эксп.	Теор.		t ₁	t ₂	t ₃	t ₄
(CH ₃ NH ₂) (i-C ₃ H ₇ NH ₂)	54.79	54.77	45.21	190	264	278	290
(CH ₃ NH ₂) (C ₂ H ₅ NH ₂)	57.02	57.07	42.98	222	272	286	307
(C ₂ H ₅ NH ₂) (i-C ₃ H ₇ NH ₂)	52.90	52.70	47.10	198	269	273	292

Таблица 3. Молярные коэффициенты поглощения ε(моль⁻¹ · л · см⁻¹) комплексов транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂], транс-[Pt(CH₃NH₂)(C₂H₅NH₂)Cl₂], транс-[Pt(C₂H₅NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂]

ν · 10 ³ , см ⁻¹	транс-[Pt(CH ₃ NH ₂)(i-C ₃ H ₇ NH ₂)Cl ₂] ε, л/(моль · см)	транс-[Pt(CH ₃ NH ₂)(C ₂ H ₅ NH ₂)Cl ₂] ε, л/(моль · см)	транс-[Pt(C ₂ H ₅ NH ₂)(i-C ₃ H ₇ NH ₂)Cl ₂] ε, л/(моль · см)
41	164	165	185
40	79	76	100
39	80	73	95
38	110	101	119
37	120	112	131
36	112	98	121
35	91	75	101
34	73	63	87
33	74	67	88
32	79	76	93
31	70	66	84
30	44	42	60
29	33	30	49
28	29	28	43

физико-химической системой состояния, в котором количество донной фазы и электронные спектры поглощения маточного раствора оставались неизменными, осадок отфильтровывали и исследовали. Для соли транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂] время выхода системы на равновесие составило 5 сут, для соли транс-[Pt(CH₃NH₂)(C₂H₅NH₂)Cl₂] – 4 сут, а для транс-[Pt(C₂H₅NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂] – 7 сут. Концентрацию платины C_{pt} в моль/л в растворе рассчитывали из данных УФ-спектров поглощения, снятых при равновесии и данных УФ-спектров индивидуальных соединений транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂, а также по разности между загрузкой исходных веществ и отфильтрованной донной фазой.

Идентичность донной фазы и исходных комплексных соединений платины(II) контролировалась анализом на платину и рентгенографическим анализом. Данные по растворимости для соли транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂, с учетом ошибок приведены в табл. 4.

Таблица 4. Данные по растворимости для транс-[Pt(CH₃NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂], транс-[Pt(CH₃NH₂)(C₂H₅NH₂)Cl₂], транс-[Pt(C₂H₅NH₂)(i-C₃H₇NH₂)Cl₂]

Исходное вещество	Содержание платины в исходных веществах, %	Содержание платины в донной фазе, %	Масса вещества в растворе после выделения донной фазы, г	Растворимость, найденная по убыли донной фазы, моль/л	Растворимость, рассчитанная из УФ-спектров, моль/л
Транс-[Pt(CH ₃ NH ₂)(i-C ₃ H ₇ NH ₂)Cl ₂]	54,79	54,65	0,189 ± 0,002	5,30·10 ⁻³ ± 0,05·10 ⁻³	5,25·10 ⁻³ ± 0,03·10 ⁻³
Транс-[Pt(C ₂ H ₅ NH ₂)(i-C ₃ H ₇ NH ₂)Cl ₂]	57,02	57,10	0,197 ± 0,003	5,75·10 ⁻³ ± 0,03·10 ⁻³	5,70·10 ⁻³ ± 0,05·10 ⁻³
Транс-[Pt(C ₂ H ₅ NH ₂)(i-C ₃ H ₇ NH ₂)Cl ₂]	52,70	52,60	0,028 ± 0,004	7,56·10 ⁻⁴ ± 0,04·10 ⁻⁴	7,50·10 ⁻⁴ ± 0,06·10 ⁻⁴

Интересно отметить, что растворимость транс-[PtLL'Cl₂], где L, L' – CH₃NH₂, C₂H₅NH₂, i-C₃H₇NH₂, выше, нежели растворимость аналогичных диаминных комплексов [14]. Разница в геометрии входящих аминов повышает гидрофильность комплексов, что улучшает их растворимость.

Выводы

Таким образом, разработанные в результате систематических исследований комплексных соединений платины(II) новые методики синтеза несимметричных комплексных соединений транс-дихлородиаминплатины(II) позволили получить эти соединения с высоким выходом и чистотой. Контроль за индивидуальностью и чистотой полученных веществ осуществляли с помощью РФА, ИКС, термогравиметрии и УФ-спектрофотометрии. Полученные данные по термической устойчивости соединений и их растворимости могут быть полезны при приготовлении противоопухолевых препаратов из этих комплексных соединений платины(II).

Список литературы

1. Rosenberg W., Van Camp L., Trosko J.S., Mansuor V.N. Platinum compounds: A new class of potent antitumor agent // Nature. 1969. V. 222. P. 385-386.
2. Pil P., Lippard S.J., Bertino J.R. Learning from the past teaching old platinum compounds new tricks // Encyclopedia of Cancer. Ed. Academic Press: San Diego CA. 1997. V. 1. P. 392-410.
3. Faggiani R., Lippert B., Lock C.J.L. and Rosenberg B. Hydroxo-Bridged Platinum(II) Complexes. 3. Bis[cyclo-tri-μ-hydroxo-tris(cis-diammineplatinum(II))] Trisulfate Hexahydrate. Crystallographic Characterization and Vibrational Spectra // Inorgan. Chem. 1978. V. 17. № 7. P. 1941-1945.
4. Bignozzi C.A., Bartpcci C., Maldotti A. and Carassiti V. Photochemistry of Dimeric and Trimeric Hydroxo-bridged Diammine Platinum(II) Complexes in Aqueous Solution // Inorg. Chim. Acta. 1982. V. 62. P. 187-191.
5. Clear M.J. Transition Metal Complexes in Cancer Chemotherapy // Coordination Chem. Rev. 1974. V. 12. P. 349.

6. Clear M.J., Hoesele J.H. Studies on the Antitumor cytotoxicity of Group VIII Transition Metal Complexes Part I. Platinum(II) Complexes // Bioinorganic Chemistry. 1973. V. 2. P. 187.
7. Cubo L., Quiroga A.G., Junyong Zhang, Thomas D.S., Carnero A., Navarro-Ranninger C. and Berners-Price S.J. Influence of amine ligands on the aquation and cytotoxicity of trans-diamine platinum(II) anticancer complexes // J. Chem. Soc., Dalton. Trans., 2009. P. 3457-3466.
8. Quiroga A.G., Perez J.M., Alonso C. et al. Novel trans-platinum(II) complexes with N2O2 donor sets // J. Med. Chem. 2006. V. 49. № 1. P. 224.
9. Ramos-Lima F.J., Quiroga A.G., Garcia-Serrede B. et al. New trans-platinum drugs with phosphines and amines as carrier ligands induce apoptosis in tumor cells resistant to cisplatin // J. Med. Chem. 2007. V. 50. № 9. P. 224.
10. Watt G.W., Hutchinson B.B., Kett D.S. The Infrared Spectra and Structure of Methylamine Complexes of platinum(II) // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 9. P. 2007.
11. Arpalahti J., Lippert B., Schollhorn H., Thewalt U. Crystal Structures of Two Pt(II) Diamine Compounds: trans-Pt(CH₃NH₂)₂Cl₂ and cis- Pt(CH₃NH₂)₂Cl₂ // Inorg. Chim. Acta. 1988. V. 153. P. 45.
12. Харитонов Ю.А., Дымина И.К., Леонова Т.Н. ИК-спектры поглощения геометрических изомеров [Pt(CH₃NH₂)₂Cl₂] // Докл. АН СССР. 1967. Т. 173. С. 1113.
13. Харитонов Ю.А., Дымина И.К., Леонова Т.Н. ИК-спектры геометрических изомеров [Pt(C₂H₅NH₂)₂Cl₂] // Журн. неорган. химии. 1969. Т. 14. № 1. С. 227.
14. Старков А.К., Кожуховская Г.А. Синтез и физико-химические исследования комплексов транс-дихлоробис-(амин)платины(II) // Журнал СФУ. Химия. 2011. Вып.4. С. 377-383.

The Synthesis and Physico-Chemical Studies of Nonsymmetric Complexes Trans-Dichlorodiaminplatinum(II)

Alexander K. Starkov and Galina A. Kozuchovskaya
*Institute of Chemistry and Chemical Technology,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
42, K. Marx Str., Krasnoyarsk, 660049 Russia*

The new methods of synthesis and some physico-chemical properties of nonsymmetric complexes trans-dichlorodiaminplatinum(II) with the formula trans-[PtLL'Cl₂], where L, L' = methylamine, ethylamine, and isopropylamine were described. These methods allow increasing the yield and purity of the substances. Their solubilities were studied at a temperature of 20° C in a solution of 0.5 M KCl. To prove the identity, structure and characterization of physico-chemical properties of the complexes the methods of elemental analysis, XRD, IR, thermogravimetric analysis, UV-spectrophotometry were used.

Keywords: complex compounds of platinum, synthesis, physicochemical properties, amines.
