

УДК 541.49:546.92:539.26

The Reaction Product of the Complex Cis-Dichlorodiamminplatinum(II) with Matrix Carrier Arabinogalactan and its Properties

**Alexander K. Starkov,
Galina A. Kozuchovskaya and Nina I. Pavlenko***
*Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS
42 K. Marx Str., Krasnoyarsk, 660049, Russia*

Received 14.03.2015, received in revised form 20.04.2015, accepted 19.05.2015

The obtained product of reaction of the complex cis-dichlorodiamminplatinum(II) with matrix carrier arabinogalactan was characterized by XRD, IR-spectroscopy and thermogravimetry. The composition and structure of this product was installed. It has been shown that cis-dichlorodiamminplatinum(II) associated with arabinogalactan through communications –C-O-C- amino hydrogen of the original complex.

The preliminary study of a synthesized product on the biological activity showed that the product inhibits tumor growth and it does not have toxic effects on the body. This product is more soluble and exhibits a greater activity as compared to cis-dichlorodiamminplatinum(II).

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

DOI: 10.17516/1998-2836-2015-8-2-269-276.

© Siberian Federal University. All rights reserved

* Corresponding author E-mail address: kaz@icct.ru

Продукт взаимодействия комплекса цис-дихлородиамминплатины(II) с матрицей-носителем арабиногалактаном и его свойства

А.К. Старков, Г.А. Кожуховская, Н.И. Павленко
*Институт химии и химической технологии СО РАН
Россия, 660049, Красноярск, ул. К. Маркса, 42*

Получен продукт взаимодействия комплекса цис-дихлородиамминплатины(II) с матрицей-носителем арабиногалактаном, который охарактеризован методами РФА, ИК-спектроскопии и термогравиметрии. Установлен состав и строение этого продукта. Показано, что цис-дихлородиамминплатины(II) удерживается арабиногалактаном водородными связями, образованными эфирными группами, –С – О – С – NH₃-группами исходного комплекса. Проведенные предварительные исследования синтезированного продукта на биологическую активность показали, что продукт подавляет рост опухоли, не оказывает на организм токсического воздействия, более растворим и проявляет большую эффективность по сравнению с цис-дихлородиамминплатиной(II).

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

Комплексное соединение цис-дихлородиамминплатины(II) на протяжении многих лет используется в медицине для лечения злокачественных заболеваний [1–5]. Оно обладает умеренной токсичностью и невысокой растворимостью [6–8]. Токсичность комплексного соединения цис-дихлородиамминплатины(II) связана с гидролизом этого соединения и образованием гидролизованных форм, а также димерных и тримерных комплексов в растворе, которые отравляют организм [9–11]. В последние годы развивается новый подход к получению терапевтических препаратов, основанных на иммобилизации лекарственных средств на полимерных носителях. Это позволяет улучшить их фармакологические свойства – увеличить активность и время действия, снизить токсичность и побочные эффекты, повысить избирательность воздействия [12–15]. В качестве носителя лекарственного препарата предлагается использовать полисахарид растительного происхождения. Среди природных полисахаридов перспективным является арабиногалактан лиственницы сибирской, который обладает повышенной биодоступностью, гастропротекторными, мембранотропными и иммуномодулирующими свойствами [16–18]. Это позволяет использовать арабиногалактан в качестве биологически активной матрицы-носителя для лекарственных средств.

В данной статье приведен синтез нового препарата на основе взаимодействия цис-дихлородиамминплатины(II) с матрицей-носителем арабиногалактаном. Осуществлено его физико-химическое исследование и представлены медико-терапевтические свойства этого препарата.

Экспериментальная часть

Комплексное соединение цис-дихлородиамминплатины(II) получали способами, описанными в работах [19–21] с чистотой не менее 99 %. Арабиногалактан с молекулярной массой 15 кД, получаемый по способу [22], имеет чистоту не менее 99 %. Продукт взаимодействия комплексного соединения цис-дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактаном воспроизведен по методике [16, 23].

Порошковые рентгенограммы регистрировали на дифрактометре Xpert Pro (PANalytical, Нидерланды) с геометрией по Бреггу-Брентано, оснащенном полупроводниковым детектором PIXel с графитовым монохроматором. Использовали CuK α -излучение. Интервал съемки от 10 до 90 °С шагом 0,026°.

ИК-спектры соединений регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Vector 22, (Bruker Германия) в области 4000–400 см⁻¹. Образцы для съемки спектров поглощения готовили в матрице бромистого калия с навеской исследуемого образца 3,0 мг, навеска матрицы постоянна и равна 1 г. Условия приготовления образцов (время перемешивания с бромистым калием, давление прессования, время вакуумирования) одинаковы, толщины полученных таблеток постоянны (в пределах величины 1,150 ± 0,005 мм). Обработка спектральной информации осуществлялась с применением пакета программ OPUS 3, версия 2.2. Собственное поглощение таблетки бромистого калия перед обработкой спектров образцов вычтено. Исследуемые образцы представляют собой смеси свободного арабиногалактана и комплекса арабиногалактана с солями платины. Для исключения полос поглощения свободного арабиногалактана в анализируемой смеси получены дифференциальные спектры с использованием подпрограммы OPUS 3 «Spectrum Subtraction».

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.

Результаты и обсуждение

Рентгенограммы исходного и синтезированного продуктов. Как видно на рис. 1, рентгенограмма 1 соответствует кристаллической фазе исходного комплекса цис-дихлородиамминплатины(II). Рентгенограмма 2 представляет собой механическую смесь цис-дихлородиамминплатины(II) с содержанием платины 1,05 % с арабиногалактаном. Рентгенограмма 3 – продукт взаимодействия соли цис-дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактаном с процентным содержанием платины 1,05 %. Известно, что арабиногалактан аморфен. На рис. 1 видно, что у полученного препарата (рентгенограмма 3) кристаллическая фаза цис-дихлородиамминплатины(II) не проявляется по сравнению с механической смесью (рентгенограмма 2). Данный результат позволяет предположить, что комплексное соединение цис-дихлородиамминплатины(II) связано с арабиногалактаном, образуя новый продукт.

Проведено спектроскопическое исследование полученного препарата. В ИК-спектре исходного соединения – цис-дихлородиамминплатины(II) – в области валентных колебаний N – H – групп наблюдаются две полосы поглощения при 3286 и 3205 см⁻¹ [24]. Для синтезированного продукта наблюдается низкочастотный сдвиг до значений $\nu_{\text{NH}} = 3192 \text{ см}^{-1}$, характерных для аминных комплексов платины(II) [25]. Также происходит смещение полос поглощения в

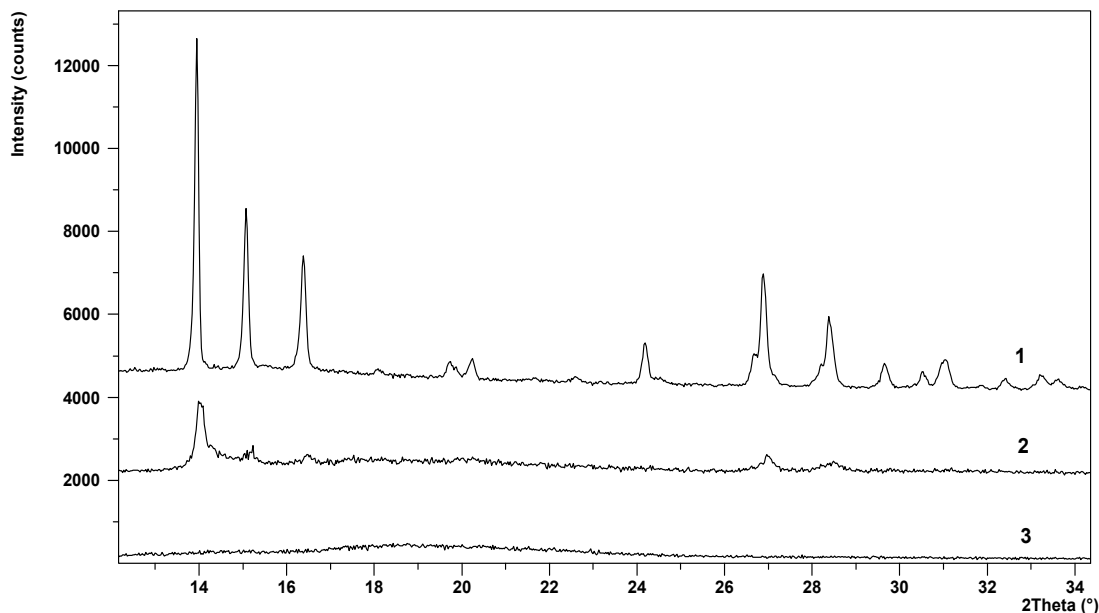


Рис. 1. Рентгенограммы: 1 – $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$; 2 – механической смеси $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (1,05 % по Pt) и арабиногалактана; 3 – продукта взаимодействия соли $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (1,05 % по Pt) с арабиногалактаном

области $1100\text{--}1000\text{ см}^{-1}$, наличие которых обусловлено валентными колебаниями связи – C – O – C – [26]. В спектре арабиногалактана полосы поглощения, соответствующие этим колебаниям, лежат при 1078 и 1042 см^{-1} , в спектре продукта – при 1058 и 997 см^{-1} соответственно. Для механической смеси cis- дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактаном изменение в области валентных колебаний N – H – групп не наблюдается и отсутствует сдвиг полос поглощения в области $1100\text{--}1000\text{ см}^{-1}$. Эти результаты свидетельствуют о наличии в образовавшемся продукте связи исходного комплекса с арабиногалактаном.

Термограммы арабиногалактана и полученного продукта приведены на рис. 2 и 3. Масс-спектры отходящих при нагревании газов приведены на рис. 4 и 5. На кривой ДСК на рис. 2 имеются четыре эндоэффекта при температурах 92 , 180 , 265 и 465 °C .

На кривой ДСК для полученного продукта на рис. 3 есть четыре эндоэффекта при температурах 100 , 234 , 357 и 437 °C . Два эндоэффекта при температурах 92 , 180 °C можно отнести к потере H_2O , на это указывает масс-спектр отходящих при этой температуре газов (рис. 4). Первый эндоэффект связан с потерей кристаллизационной воды, а второй – с потерей воды от фрагмента арабинозы арабиногалактана (по потере массы). Для полученного продукта имеется один эндоэффект, связанный с потерей кристаллизационной воды при температуре 100 °C . Отсутствие второго эндоэффекта указывает на то, что продукт устойчив в этом интервале температур. Это подтверждается и масс-спектрами отходящих газов при разложении продукта (рис. 5) Эндоэффект при температуре 265 °C для арабиногалактана и 234 °C для продукта связан с распадом арабиногалактана, на что указывает появление CO_2 в масс-спектрах отходящих газов. При температуре 357 °C для продукта имеется эндоэффект, который, по-видимому, связан с распадом продукта, содержащего комплекс cis- дихлородиамминплатины(II), в то время как

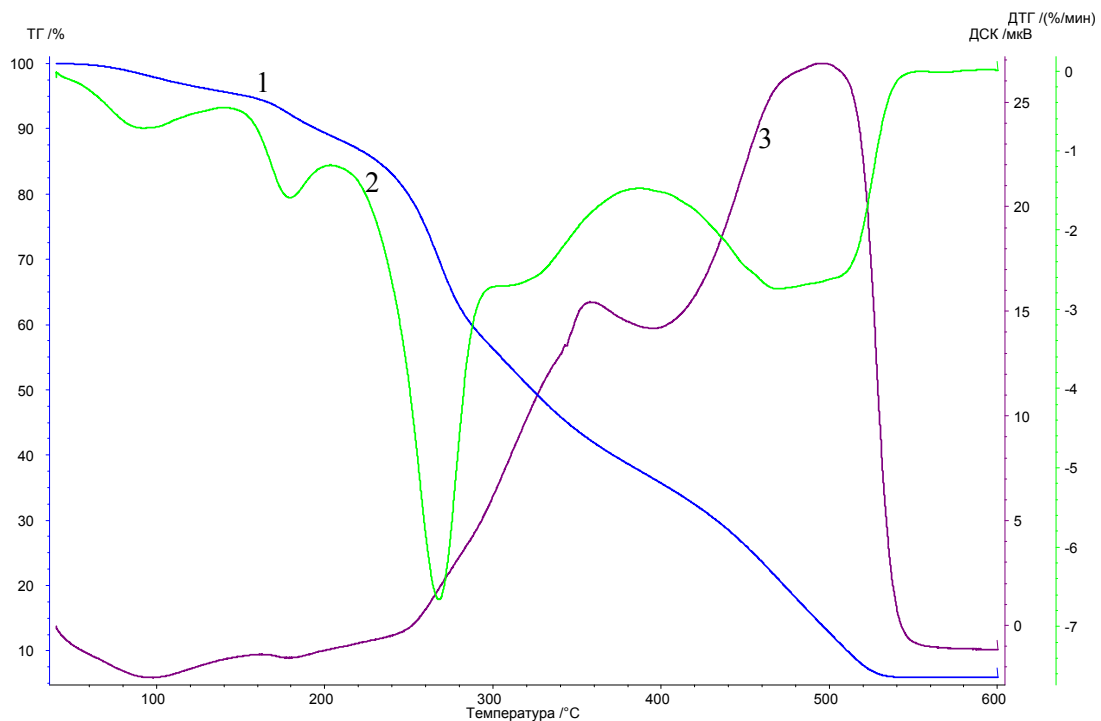


Рис. 2. Термограмма арабиногалактана: 1 – ТГ; 2 – ДСК; 3 – ДТГ

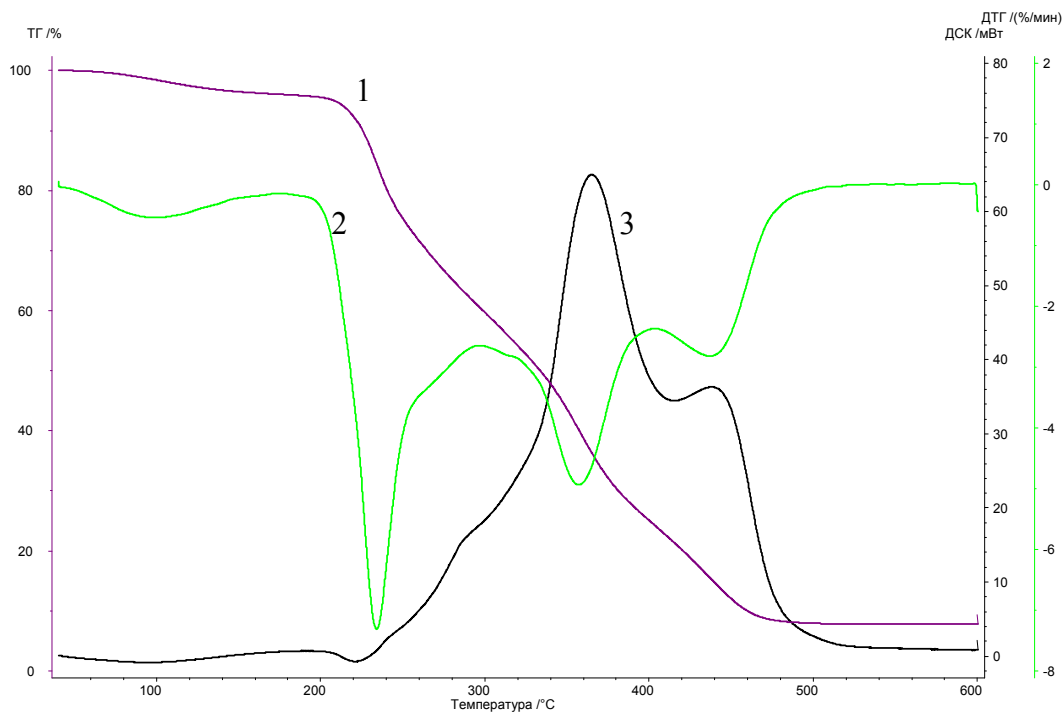


Рис. 3. Термограмма продукта взаимодействия цис-дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактом: 1 – ТГ; 2 – ДСК; 3 – ДТГ

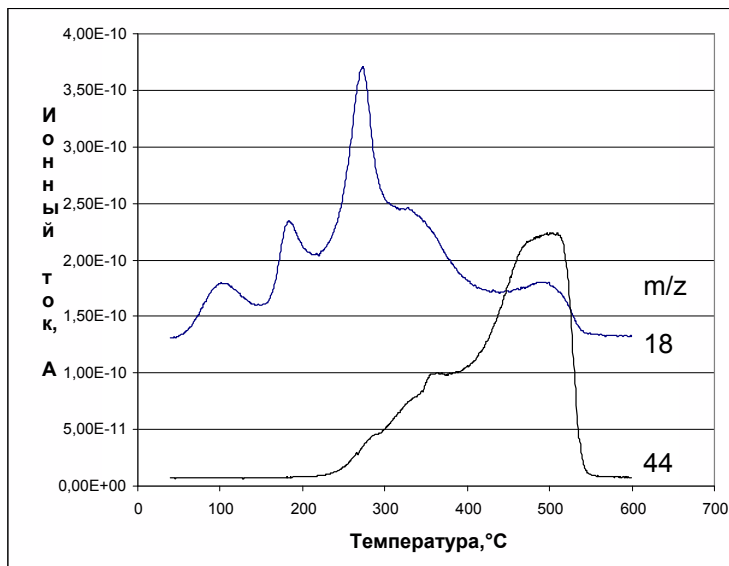


Рис. 4. Масс-спектры отходящих газов при разложении арабиногалактана: 18 – H₂O; 44 – CO₂

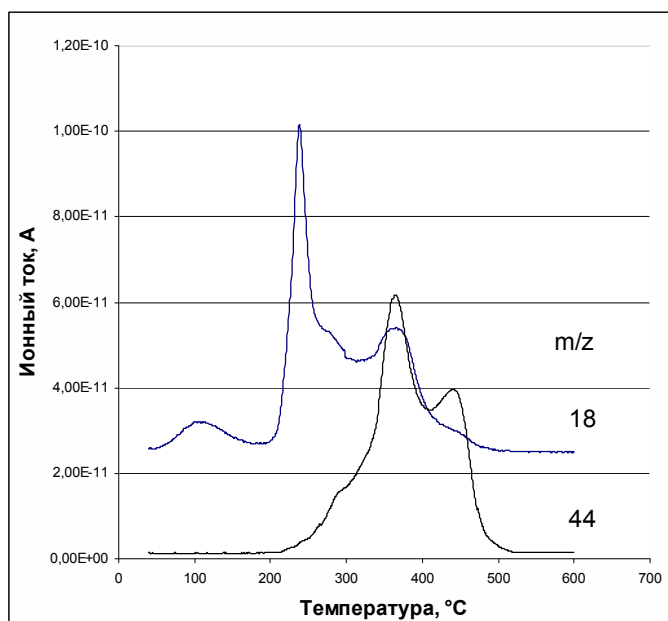


Рис. 5. Массспектры отходящих газов при разложении продукта цис-дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактаном: 18 – H₂O, NH₄⁺; 44 – CO₂

на кривой ДСК для арабиногалактана этот эффект отсутствует. Это подтверждается и масс-спектрами отходящих газов. Для продукта происходит увеличение ионного тока для $m/z = 18$, наряду с выделением воды наблюдается выделение иона NH₄⁺ (рис. 5). Для арабиногалактана идет плавное изменение ионного тока, связанное с выделением воды. Увеличение выделения

CO₂ для продукта при температуре 357 °С по сравнению с арабиногалактаном указывает на то, что в этих условиях происходит развал комплекса цис-дихлородиамминплатины(II), связанного с арабиногалактаном. Эндозффекты при температурах 465 °С для арабиногалактана и 437 °С для продукта, соответственно, указывают на дальнейшее разложение этих веществ, которое заканчивается при 550 °С для арабиногалактана и 520 °С для продукта.

Совокупность описанных выше результатов позволяет сделать вывод, что взаимодействие комплекса цис-дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактаном приводит к образованию продукта, в котором предположительно комплекс цис-дихлородиамминплатины(II) связан с арабиногалактаном по связи – С – О – С – водородом NH₃-группы исходного комплекса. Количество комплекса платины(II) в продукте согласно анализу на платину составляет 1,61 %.

Синтезированный продукт исследовали на противоопухолевую активность. Результаты показали, что он обладает способностью подавлять рост асцидных клеток карциномы Эрлиха. Препарат не оказывает токсичного действия на организм. Благодаря большей растворимости продукт демонстрирует большую эффективность по сравнению с цис-дихлородиамминплатиной(II).

Список литературы

1. Rosenberg W., Van Camp L., Trosko J.E., Mansuor V.N. Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents // *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. Education Academic Press: San Diego. C.A.* 1997. V.1. P. 392-410.
3. Boulikas T., Vougiouka M. Recent clinical trials using cisplatin, carboplatin and their combination chemotherapy drugs // *Oncology Reports*. 2004. V.11 P. 559.
4. Cleare M.J., Hoeschele J.D. Studies on the antitumor cytivity of group VIII transition metal complexes Part 1 Platinum(II) complexes // *Bioinorganic chemistry*. 1973. V.2. P. 187-210.
5. Cleare M.J. Transition metal complexes in cancer chemotherapy // *Coordination chemistry Reviews*. 1974. V.12. P. 349-405.
6. Lebwohl D., Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy // *European Journal Cancer*. 1998. V. 34. № 10. P. 1522-1534.
7. Гринберг А.А., Доброборская А.И. Растворимость изомерных платодиаминов в воде // *Журнал неорганической химии*. 1967. Т.12. № 1. С. 276-277.
8. Reishis J.W., Martin D.S. Cis-dichlorodiamminplatinum(II). Acid hydrolysis and isothermic exchange of the chloride ligands // *Journal of the American Chemical Society*. 1961. V.83. P. 2457-2462.
9. Faggiani R., Lippert B., Lock C. and Rosenberg Hydroxo-Bridged Platinum(II) Complexes. 1. Di- μ -hydroxo-bis[diamineplatinum(II)] Nitrate. Crystalline Structure and Vibrational Spectra // *Journal of the American Chemical Society*. 1977. V.2. P.778-781.
10. Clear M.J. and Hoeschele J.D. Studes on the Anttumor Activity of groupVIII. Transition Metal complexes. Part I. Platinum(II) Complexes // *Bioinorganic Chemistry* 1973. V.2. P. 187-209.
11. Signozzi C.A., Bantocci C., Ossicini L., Maldotti A. Fotochemistry of dimeric and trimeric hydroxbridged diamminoplatinum(II) complexes in solution // *Inorganica Chimica Acta*. 1982. V.82. P. 187-191.

12. Patent 5336506 A US. Josephson L., Groman E.V., Jung C., Lewis J.M. Targening of therapeutic agents using polysaccharides. Publ. Date 09.08.1994.
13. Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Тюкавкина Н.А. Синтез железо(II,III) содержащих производных арабиногалактана // *Журнал общей химии*. 2002. Т. 72. № 9. С. 1569-1573.
14. Патент 2194715 (13) С2 РФ. Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А., Дубровина В.И. Металлопроизводные арабиногалактана, способ получения металлопроизводных арабиногалактана. Оpubл. 20.12.2002.
15. Медведева С.А., Александрова Г.П., Дубровина В.И., Четвериков Т.Д., Грищенко Л.А., Красиков Н.М. Феоктистова М.Г., Тюкавкина Н.А. Арабиногалактан лиственницы – перспективная полимерная матрица для биогенных металлов // *Butlerov Communication*. 2002. №7. Р. 45-49.
16. Патент № 2406508 С1 РФ. Старков А.К., Когай Б.Е. Способ получения Pt-производного арабиногалактана. Оpubл. 20.12.2010.
17. Арифходжаев А.Д. Галактан и галактансодержащие полисахариды высших растений // *Химия природных соединений* 2000. № 3. С. 183-191.
18. Grieshop C.M., Flickiger E.A., Fahey G.C. Oral administration of arabinogalactan affects immune status and fecal microbial population delivery // *Journal of Nutrition* 2002. V.132. № 3. Р. 478-485-2.
19. А.с. СССР № 1445144. Старков А.К., Кирик С.Д., Казбанов В.И. Бис-(μ-оксалато) тетраамминплатина(II) как промежуточный продукт в синтезе цис-платина и способ ее получения. Оpubл. 08.04.1986.
20. А.с. СССР № 1640920. Старков А.К., Казбанов В.И., Карпова Н.В., Борисов В.В., Малиновская Л.М., Способ очистки цис-диамминдихлорплатины(II). Оpubл. 20.02.1989.
21. Патент 2292210 РФ. Казбанов В.И., Старков А.К., Кожуховская Г.А., Неклюдова В.В. Способ получения стерилизованной монокристаллической цис-дихлородиамминплатины(II). Оpubл. 27.01.2007.
22. Патент № 2143437 РФ. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Медведева С.А., Бабкин Д.В., Малков Ю.А., Александрова Г.П., Антонов Л.Н.. Способ получения высокочистого арабиногалактана. Оpubл. 27.12.1999.
23. Старков А.К., Кожуховская Г.А., Павленко Н.И. Получение и идентификация препарата взаимодействия соли цис-дихлородиамминплатина(II) с арабиногалактаном и его терапевтическое действие // *Координационная химия*. 2014. Т.40. № 9. С. 575.
24. Nakamoto K., Mc Curhy R.J., Fujito J., Condrate R. Infrared Studies of Ligand-ligand Interaction in Digalogenodiammineplatinum(II) Complexes // *Journal of Inorganic Chemistry*. 1965. V. 4. № 1. Р. 36-43.
25. Желиговская Н.Н., Фатькин А.Ю. Исследование физико-химических свойств несимметричных цис-диамминдихлоро комплексов платины(II) // *Кординационная химия*. 1986. Т. 12. № 8. С. 1127-1131.
26. Кузнецова С.А., Михайлов А.Г., Скворцова Г.П., Александрова Н.В., Лебедева А.Г. Идентификация процессов водной экстракции арабиногалактана из древесины лиственницы // *Химия растительного сырья*. 2005. № 1. С. 53-58.