

СИНТЕЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ С ПРОИЗВОДНЫМИ 1,2-ДИАМИНЦИКЛОГЕКСАНА

Лешюк Д.Ю.

Научный руководитель д-р хим. наук Кирик С.Д.

Сибирский Федеральный Университет

1. Введение

Проблема онкологических заболеваний является одной из центральных проблем не только медицины, но и всего человечества. В результате многочисленных исследований, проведенных за последние 50 лет, одним из успешных путей ее решения был признан химический – использование лекарственных препаратов, которые обладают селективностью по отношению к различного вида опухолям, не воздействуя в значительной степени на остальной организм. В основе современных лекарственных препаратов такого типа лежат комплексные соединения платины, такие как цисплатин $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, являющийся основателем ряда [1,2]; карбоплатин $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{COO})_2\text{C}(\text{CH}_2)_3]$ [3]; оксалиплатин $[\text{Pt}(1,2\text{-dach})(\text{COO})_2]$ [4]; тетраплатин $[\text{Pt}(1,2\text{-dach})\text{Cl}_4]$ [5] и многие другие.

В последнее время в медицине все большее предпочтение отдается тетраплатину как наиболее «мягкому» для организма препарату. Тетраплатин подобен по эффективности цисплатину, но более нефротоксичен по отношению к различного вида опухолям, а также способен воздействовать на те инородные клетки, которые обладают повышенной устойчивостью по отношению к аналогичным лекарственным веществам.

Получение тетраплатина по общепринятой методике [6-8] довольно сложно и требует использования дополнительных реагентов, таких как ДМФА, газообразный хлор и некоторых других, помимо этого используется неоднократное упаривание с последовательным проведением различных химических операций, что существенно понижает выход целевого продукта (54%) и увеличивает продолжительность синтеза. В 2011 году была предложена другая более эффективная методика получения тетраплатина [9], детальное изучение которой показало, что синтез конечного продукта может протекать различными путями. Доказательством этого утверждения стало выделение ряда промежуточных веществ поликристаллического типа с предполагаемой различной структурой, которые, в общем случае, могут служить прекурсорами для получения тетраплатина. Изучение их структуры является важной задачей, позволяющей объяснить закономерности и особенности различных путей реакции и, возможно, в результате подобрать наилучшие условия для синтеза конечного продукта.

2. Экспериментальная часть

2.1 Синтез $\text{C}_6\text{H}_{10}(\text{NH}_3)_2[\text{PtCl}_4]$ и $1,2\text{-dach}[\text{PtCl}_6]\cdot 2\text{HCl}$

В 5 мл конц. HCl при нагревании до 80-90 °С растворяли в 0,5 г ($2,6 \cdot 10^{-3}$ моль) PtCl_2 . Образовавшийся раствор при 20-25 °С смешивали с раствором, содержащим 5 мл воды и 0,48 г ($2,6 \cdot 10^{-3}$ моль) $1,2\text{-dach}\cdot 2\text{HCl}$. Полученный раствор оставляли медленно кристаллизоваться при 20-25 °С в эксикаторе над плавленой щёлочью. По истечении двух суток образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали ледяной уксусной кислотой. Далее после высушивания на воздухе выход $\text{C}_6\text{H}_{10}(\text{NH}_3)_2[\text{PtCl}_4]$ составил 75%.

Полученное вещество представляет собой крупные красные кристаллы, хорошо растворимые в воде.

Синтез вещества $1,2\text{-dach}[\text{PtCl}_6]\cdot 2\text{HCl}$ проходил аналогичным образом: при медленном испарении маточного водно-ацетонового раствора $1,2\text{-dachH}_2[\text{PtCl}_6]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, подкисленного конц. HCl , при $20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$ образовывался крупнокристаллический осадок. По истечении трёх суток образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали ацетоном, с дальнейшим высушиванием на воздухе. Выход 70%. Полученное вещество $1,2\text{-dach}[\text{PtCl}_6]\cdot 2\text{HCl}$ представляет собой крупные жёлтые игольчатые кристаллы, при истирании которых образуется жёлтый порошок. Вещество хорошо растворимо в воде и в ацетоне.

2.2 Рентгеноструктурные исследования

Порошковые дифракционные данные получены с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения на дифрактометре X'Pert PRO с детектором PIXcel (Panalytical), снабженным графитовым монохроматором. Напряжение на аноде составляло 40 кВ, сила тока – 30 мА. Образец растирался в ступке и подготавливался методом прямой набивки кюветы. Условия съёмки: шаг $0,026^\circ$, накопление 4-8 с, диапазон съёмки $3\text{-}90^\circ$.

Параметры элементарной решетки для обеих структур определялись и уточнялись при помощи программ EXPO2009 [10], FOX [11]. Поиск модели структуры осуществлен методом Монте-Карло в программе FOX [11], уточнение по методу Ритвельда – в программе FullProf [12].

3. Обсуждение результатов

На начальном этапе расшифровки структур исследуемых соединений по известным дифракционным данным были найдены их кристаллографические параметры, представленные в таблице 1:

Таблица 1 – Кристаллографические параметры исследуемых соединений

Химическая формула	Параметры ячейки							Простр. группа	Z	$\rho_{\text{расч}}$, г/см ³	R_p , %
	a, Å	b, Å	c, Å	α , °	β , °	γ , °	V , Å ³				
$\text{C}_6\text{H}_{10}(\text{NH}_3)_2[\text{PtCl}_6]$	8,81	8,99	7,48	90	90	90	593	P 2 21 21	2	2,53	8,48
$1,2\text{-dach}[\text{PtCl}_6]\cdot 2\text{HCl}$	19,28	9,95	10,37	90	92,06	90	1992	P 21/a	4	1,98	8,14

На основании вышеприведенных данных имеет смысл сделать ряд заключений относительно возможного строения изучаемых кристаллических веществ. Пониженная симметрия, заметно различающиеся объем ячейки и плотность позволяют предположить наличие в структурах различных атомных или молекулярных фрагментов, способных менять свою ориентацию посредством некоторых корреляций с другими атомными или молекулярными фрагментами, что приводит к значительному расхождению кристаллографических параметров. Согласно информации о химическом составе изучаемых веществ можно предположить, что таким фрагментом будет HCl . Дальнейшие

этапы расшифровки структур подтвердили эту гипотезу. Конечный результат представлен на рисунках 1, 2 и в таблицах 1-3:

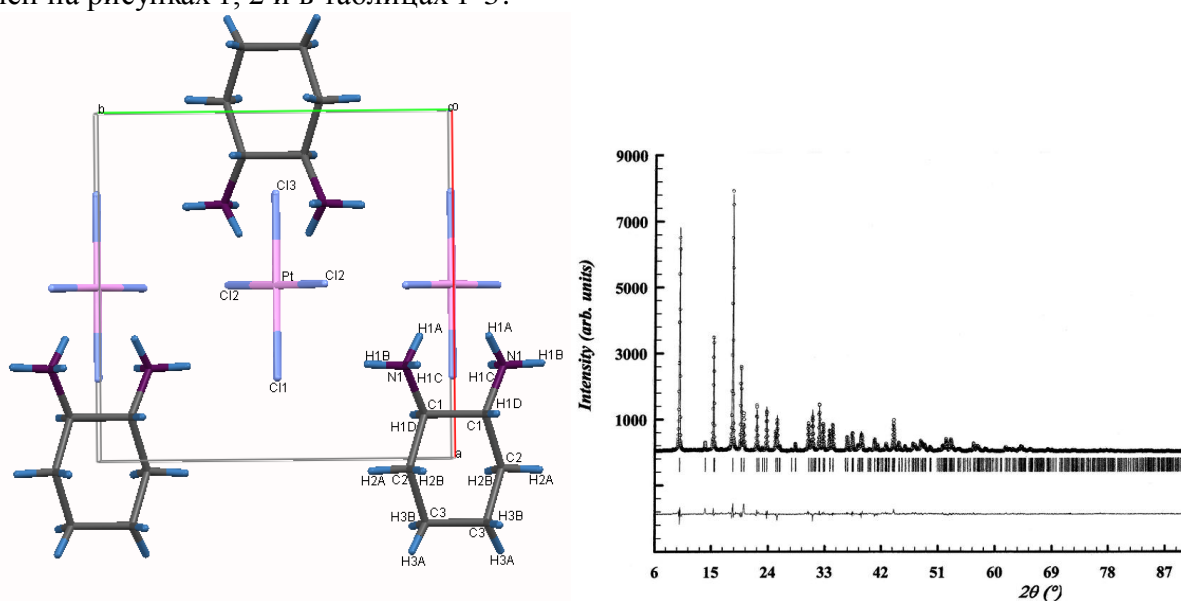


Рисунок 1 – Структура элементарной ячейки и соответствующая ей дифрактограмма соединения $C_6H_{10}(NH_3)_2[PtCl_4]$

Таблица 2 – Основные межатомные расстояния в структуре $C_6H_{10}(NH_3)_2[PtCl_4]$

	Pt-Cl ₁	Pt-Cl ₂	Pt-Cl ₃	C ₁ -N ₁	C ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	N ₁ -H _{1A}	C ₁ -H _{1D}
длина связи, Å	2,335	2,315	2,318	1,487	1,547	1,555	0,960	0,960

Таблица 3 – Основные величины валентных углов в структуре $C_6H_{10}(NH_3)_2[PtCl_4]$

	Cl ₁ -Pt-Cl ₂	Cl ₁ -Pt-Cl ₃	C ₂ -C ₁ -N ₁	C ₁ -C ₂ -C ₃	H _{2A} -C ₂ -H _{2B}	H _{1A} -N ₁ -H _{1B}
угол, °	90,97	180,00	117,98	124,77	108,02	109,47

В соединении $C_6H_{10}(NH_3)_2[PtCl_4]$ фрагмент $PtCl_4$ имеет плоско квадратную форму, а циклогексановое кольцо находится в форме кресла, что в обоих случаях отвечает минимуму энергии.

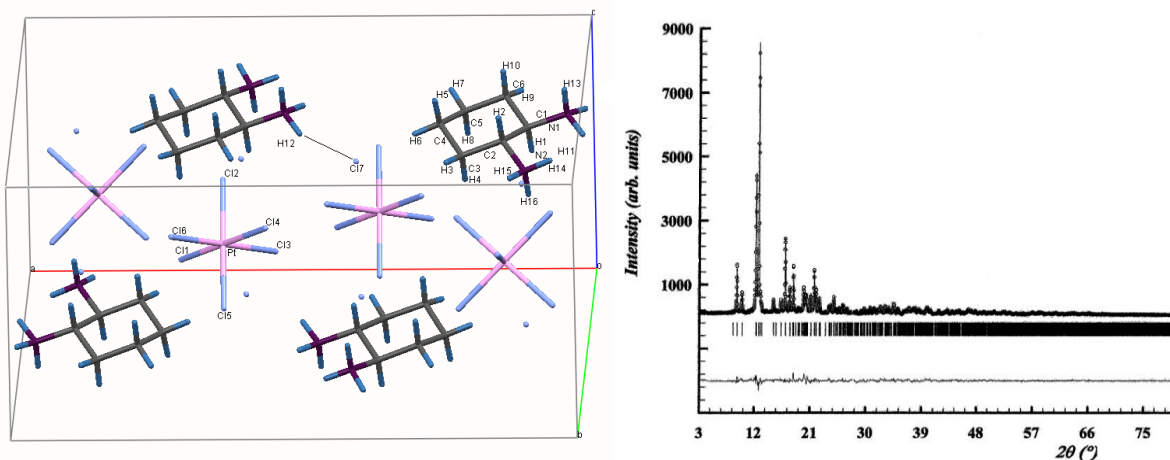


Рисунок 2 – Структура элементарной ячейки и соответствующая ей дифрактограмма соединения $1,2\text{-dach}[PtCl_6] \cdot 2HCl$

Таблица 4 – Длины связей и валентные углы для соединения 1,2-dach[PtCl₆] \cdot 2HCl

	длина связи, Å		угол, °
Pt-Cl ₁	2,219	Cl ₁ -Pt-Cl ₂	92,18
Pt-Cl ₂	2,230	Cl ₁ -Pt-Cl ₄	179,97
Pt-Cl ₃	2,238	Cl ₃ -Pt-Cl ₄	87,46
Pt-Cl ₄	2,249	C ₂ -C ₁ -C ₆	111,12
Pt-Cl ₅	2,230	C ₂ -C ₁ -N ₁	111,45
C ₁ -N ₁	1,463	C ₁ -C ₂ -C ₃	110,61
C ₂ -C ₃	1,539	C ₃ -C ₄ -C ₅	109,61
C ₂ -N ₂	1,482	N ₂ -C ₂ -H ₂	107,85
H ₁₂ -Cl ₇	2,142	H ₉ -C ₆ -H ₁₀	107,97
C ₆ -H ₁₀	0,959	C ₁ -N ₁ -H ₁₁	115,05
N ₂ -H ₁₆	0,959	H ₁₅ -N ₂ -H ₁₆	109,46

Также как и в соединении C₆H₁₀(NH₃)₂[PtCl₄], в соединении 1,2-dach[PtCl₆] \cdot 2HCl циклогексановое кольцо принимает форму кресла, а PtCl₆ – октаэдра.

Сравнение структур C₆H₁₀(NH₃)₂[PtCl₄] и 1,2-dach[PtCl₆] \cdot 2HCl показало, что молекула HCl в соединении 1,2-dach[PtCl₆] \cdot 2HCl находится в связанном состоянии, протонируя аминогруппу, что приводит к возникновению водородных связей и, как следствие, сильному увеличению объема элементарной ячейки с понижением симметрии. Присутствие же структурной единицы HCl в соединении 1,2-dach[PtCl₆] \cdot 2HCl объясняется условиями синтеза, в частности, подкисленной средой, в которой формировался поликристаллический осадок.

Список литературы

1. Guggenheim E.R., Xu D., Zhang C.X. // ChemBioChem. 2009. **10**. 141-157.
2. Kasherman Y., Sturup S., Gibson D. // J. Biol. Inorg. Chem. 2009. **14**. 387-399.
3. Blair B.G., Larson C.A., Safaei R. // Clin Cancer Res. 2009. **15**. 4312-4321.
4. Boulikas T. // Exp. Opin. Investig. Drugs. 2009. **18**. 1197-1218.
5. Aris S.M., Farrell N.P. // Eur. J. Inorg. Chem. 2009. **10**. 1293-1302.
6. Wyrig S.D., Chaney S.G. // J. Label. Compounds Radiopharm. 1990. **28**. 753-756.
7. Eastland G.J. // Drugs Fut. 1987. **12**. 139-141.
8. Anderson W.K., Quagliato D.A. // Cancer Treat. Rep. 1986. **70**. 997-1002.
9. Starkov A.K., Mulagaleev R.F., Kirik S.D. // Rus. J. Coord. Chem. 2011. **37**. 720.
10. Altomare A., Camalli M., Cuocci M. // J. Appl. Cryst. 2009. **36**. 127-133.
11. Favre-Nicolin V., Cerny R. // J. Appl. Cryst. 2002. **35**. 734-743.
12. Rodriguez-Carvajal J., FullProf version 4.06, March 2009, ILL (unpublished).