На правах рукописи

ПАВЛУШКО Татьяна Александровна

РАЗНОЛИГАНДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) С НЕКОТОРЫМИ α-АМИНОКИСЛОТАМИ

02.00.01 — неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск 2003

Работа выполнена в Новосибирском государственном университете

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
Крылова Людмила Федоровна

Официальные оппоненты
доктор химических наук, профессор
Пещевицкий Борис Иванович

доктор химических наук, профессор
Талзи Евгений Павлович

Ведущая организация
Международный томографический центр
Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится «17» декабря 2003 г. в 10.00
на заседании диссертационного совета Д 003.051.01
при Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
по адресу: просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН

Автореферат разослан «14» ноября 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук Л.М. Буянова

2003-А
20791

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Комплексные соединения платины(II) с аминокислотами (LH) давно привлекали внимание химиков. Дополнительный интерес к этим соединениям появился после открытия Розенбергом их противоопухолевой активности в 1971 г. С тех пор пути взаимодействия противоопухолевых препаратов с биологически важными молекулами, такими как пептиды, нуклеотиды и их производные стали очень интересными объектами исследования. Таким образом, на сегодняшний день одним из главных направлений исследований является синтез модельных соединений, изучение которых может дать информацию о взаимодействии биологически активных лекарственных препаратов с белками и ДНК. Именно такими модельными соединениями являются разнолигандные комплексы платины(II) с аминокислотами. Кроме того, сами разнолигандные комплексы могут обладать биологической активностью.

Однако интерес к аминокислотам как к лигандам обусловлен не только их биологической ролью, но и разнообразием образуемых типов соединений. Сочетание разнообразия типов соединений и их относительно высокой устойчивости дает возможность синтезировать заранее намеченные последовательные ряды соединений, предназначенные служить объектами систематических исследований.

Цель работы. Целью настоящего исследования является:

1) изучение последовательности стадий в синтезе разнолигандных комплексов платины(II) различных типов методом ^{195}Pt ЯМР спектроскопии,
2) разработка методов синтеза и дифференцирующих процедур для выделения твердых фаз разнолигандных комплексов различных типов, в том числе индивидуальных диастереомеров,
3) идентификация синтезированных комплексов физическими методами, такими как ЯМР, ИК-спектроскопия.

Научная новизна. Изучены последовательности стадий в реакциях образования разнолигандных бисаминокислотных комплексов платины(II) типа цис-, транс-[Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)] и цис-, транс-[Pt(LH-*N*)(L'H-*N*)Cl_2], и в реакциях образования разнолигандных *орто*-платинированных комплексов транс-[Pt(L-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]. В ходе проведенного исследования разработаны методики синтеза, которые позволили получить и выделить в индивидуальном состоянии 20 новых комплексов платины(II) с аминокислотами.

Проведено детальное ЯМР спектроскопическое исследование синтезированных комплексов методом одномерной и двумерной (гомоядерной и гетероядерной) ЯМР спектроскопии на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{195}Pt.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С. Петербург
09 - 2003 832

Практическая значимость работы заключается в возможности целенаправленного синтеза различных типов разнолигандных комплексов платины(II) с аминокислотами. Синтезированные соединения могут проявлять противоопухолевую активность.

На защиту выносятся:

- пути синтеза разнолигандных бисаминокислотных комплексов платины(II) различных типов
- методики синтеза, позволившие получить и выделить в индивидуальном состоянии 20 новых комплексов платины(II) с α-аминокислотами.
- идентификация синтезированных соединений методами ЯМР, ИК-спектроскопии.

Апробация работы. Основные результаты работы представлены на конференциях: XXXV, XXXVI Международных научных студенческих конференциях "Студент и научно-технический прогресс" (Новосибирск, 1997, 1998), Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов-2000" (Москва, 2000), XX Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Ростов-на Дону, 2001), XVII Международном Черняевском совещании по химии, анализу и технологии платиновых металлов (Москва, 2001), XXI Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Киев, 2003).

Публикации. Результаты работы опубликованы в 4 статьях и тезисах 8 докладов.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 120 страницах, содержит 23 рисунка и 17 таблиц. Работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы (119 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор (разд. 1) посвящен разнолигандным комплексам платины(II) с α-аминокислотами $NH_2CH(R)COOH$ и некоторыми их производными. Работ, посвященных комплексам, содержащим во внутренней сфере одновременно две разные молекулы аминокислоты, сравнительно мало. Поэтому в литературном обзоре рассматриваются комплексы, которые обязательно содержат молекулу (или ион) аминокислоты и другой органический лиганд. Такими другими органическими лигандами являются: составляющие нуклеиновых кислот (азотистые основания, нуклеозиды, нуклеотиды), олефины, азотсодержащие гетероциклы, замещенные амины,

замещенные фосфины. Каждому типу комплексов посвящен отдельный подраздел. Основное внимание в обзоре уделено методам синтеза разнолигандных комплексов.

Экспериментальная часть (разд. 2) включает описания методик синтеза разнолигандных бисаминокислотных комплексов платины(II) различных типов, данные элементного анализа и условия регистрации ЯМР и ИК-спектров. Список синтезированных соединений приведен в табл. 1.

В **обсуждении результатов (разд. 3)** приведены пути синтеза геометрических изомеров разнолигандных комплексов цис- и транс-конфигурации типа цис-, транс-[Pt(LH-*N*)(L'H-*N*)Cl_2], в которых разные аминокислоты LH и L'H координированы монодентатно через NH_2-группу, и цис-, транс-[Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)], в которых аминокислотные ионы L и L' координированы к платине бидентатно посредством образования связей через NH_2- и OCO-группы, а также разнолигандных *орто*-платинированных комплексов типа транс-[Pt(L-*N,O*)(PhAla-*N,C*)], в которых аминокислоты связаны с платиной по-разному: L – через NH_2- и OCO-группы, а PhAla (R = CH_2Ph) – через NH_2-группу и *орто*-углерод фенильного кольца.

Синтез геометрических изомеров типа [Pt(LH-*N*)(L'H-*N*)Cl_2] и [Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)]

Первый разнолигандный транс-бисхелат был синтезирован А. А. Гринбергом и Л. М. Волштейном еще в 1937 г.:

K[Pt(L-*N,O*)Cl_2] + L'H → транс-[Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)] + KCl + HCl (1),

где LH = AlaH; L'H = GlyH.

Данный метод синтеза имеет ограниченные возможности, так как:

1) моноциклические комплексы K[Pt(L-*N,O*)Cl_2], используемые в качестве реагентов в реакции (1), известны для ограниченного числа α-LH,
2) этим методом можно синтезировать только транс-изомеры.

В настоящей работе мы предложили принципиально новые пути синтеза не только комплексов транс-, но и цис-конфигурации с аминокислотами $NH_2CH(R)COOH$ R = H, глицин (GlyH); R = CH_3, аланин (AlaH); R = CH_2CH_3, аминомасляная кислота (AmH); R = $CH(CH_3)_2$, валин (ValH); R = CH_2Ph, фенилаланин (PhAlaH). Исходными соединениями в данных способах синтеза являются комплексы с одинаковыми аминокислотами цис-, транс-[Pt(LH-*N*)$_2Cl_2$], известные практически для всех α-аминокислот. Для идентификации форм комплексов в растворе была использована ^{195}Pt ЯМР спектроскопия.

Таблица 1. Список комплексов, синтезированных в работе.

№	**I. Разнолигандные комплексы транс-конфигурации**
	а) транс-бисхелаты-*N,O*
1	[Pt(Gly-*N,O*)(Ala-*N,O*)]
2	[Pt(Gly-*N,O*)(Am-*N,O*)]
3	[Pt(Gly-*N,O*)(Val-*N,O*)]
4	[Pt(Val-*N,O*)(Am-*N,O*)]
5	[Pt(S-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,O*)][1]
6	[Pt(R-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,O*)]
7	[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,O*)]
	б) транс-дихлориды
8	[Pt(GlyH-*N*)(AlaH-*N*)Cl_2]
9	[Pt(GlyH-*N*)(AmH-*N*)Cl_2]
10	[Pt(GlyH-*N*)(ValH-*N*)Cl_2]
11	[Pt(ValH-*N*)(AmH-*N*)Cl_2]
12	[Pt(S-AlaH-*N*)(S-PhAlaH-*N*)Cl_2]
13	[Pt(R-AlaH-*N*)(S-PhAlaH-*N*)Cl_2]
14	[Pt(AlaH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2]
	II. Разнолигандные комплексы цис-конфигурации
	а) цис-бисхелаты-*N,O*
15	[Pt(Val-*N,O*)(PhAla-*N,O*)]
16	[Pt(Gly-*N,O*)(Am-*N,O*)]*[2]
17	[Pt(Gly-*N,O*)(Val-*N,O*)]*
18	[Pt(Val-*N,O*)(Am-*N,O*)]*
	б) цис-дихлориды
19	[Pt(ValH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2]
	III. *Орто*-платинированные комплексы
20	транс-[Pt(Gly-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]
21	транс-Na[Pt(Gly-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]*
22	транс-[Pt(S-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,C*)]
23	транс-Na[Pt(S-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,C*)]*
24	транс-[Pt(R-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,C*)]
25	транс-Na[Pt(R-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,C*)]*
26	транс-[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]
27	транс-Na[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]*

[1] R и S – абсолютные конфигурации асимметрического атома углерода.
[2] Звездочкой отмечены соединения, которые не были выделены в твердую фазу.

Синтез комплексов транс-конфигурации типа [Pt(LH-*N*)(L'H-*N*)Cl_2] и [Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)]

В качестве реагентов для получения транс-изомеров использовались дихлориды типа цис-[Pt(LH-*N*)$_2$$Cl_2$] и свободные аминокислоты L'H (рис. 1).

После нейтрализации реагентов и нагревания реакционной смеси в ^{195}Pt ЯМР спектре этого раствора зафиксировано три сигнала δ_{Pt} = -2763; -2272; -2226 м.д. Используя наши данные для комплексов платины(II) с разным ближайшим окружением платины(II), от которого зависит хим. сдвиг сигнала в ^{195}Pt ЯМР спектре, были отнесены эти сигналы. Формы II и III в растворе отсутствуют из-за их быстрого превращения в IV и V, соответственно. Присутствующие в растворе формы I, IV, V, VI, VII (некоторые имеют одинаковые хим. сдвиги) при действии $HCl_{конц}$ в соответствии с кинетическим эффектом транс-влияния (ТВ) лигандов (ТВ Cl > ТВ NH_2) превращаются в единственный продукт реакции **8**, который выпадает в осадок. При действии водного раствора NaOH на соединение **8** происходит замыкание циклов с образованием разнолигандного транс-бисхелата. При действии $HCl_{конц}$ на транс-бисхелат идет обратный процесс.

Используя предложенную схему синтеза, мы выделили в индивидуальном состоянии два типа новых соединений платины(II) с разными аминокислотами: **1-4**, **8-11**.

Синтез комплексов цис-конфигурации типа [Pt(LH-*N*)(L'H-*N*)Cl_2] и [Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)]

В качестве реагентов для получения цис-изомеров использовались дихлориды типа транс-[Pt(LH-*N*)$_2$$Cl_2$] и свободные аминокислоты L'H (рис. 2).

В ^{195}Pt ЯМР спектре раствора, полученного после нейтрализации реагентов и нагревания реакционной смеси, обнаружено три сигнала, соответствующие формам I, II, III. Cl-содержащие формы комплексов обычно не обнаруживаются в растворе после нагревания реагентов, так как быстро превращаются в соединения либо I, либо III.

После подкисления и нагревания реакционной смеси ^{195}Pt ЯМР спектр содержал единственный сигнал в области δ_{Pt} = -1795 м.д., соответствующий разнолигандному цис-бисхелату. Образование единственного продукта легко объяснить, учитывая, что ТВ NH_2 > ТВ ОСО.

Используя предложенную схему были синтезированы соединения **15 - 19**.

Рис. 1. Схема синтеза транс-изомеров.

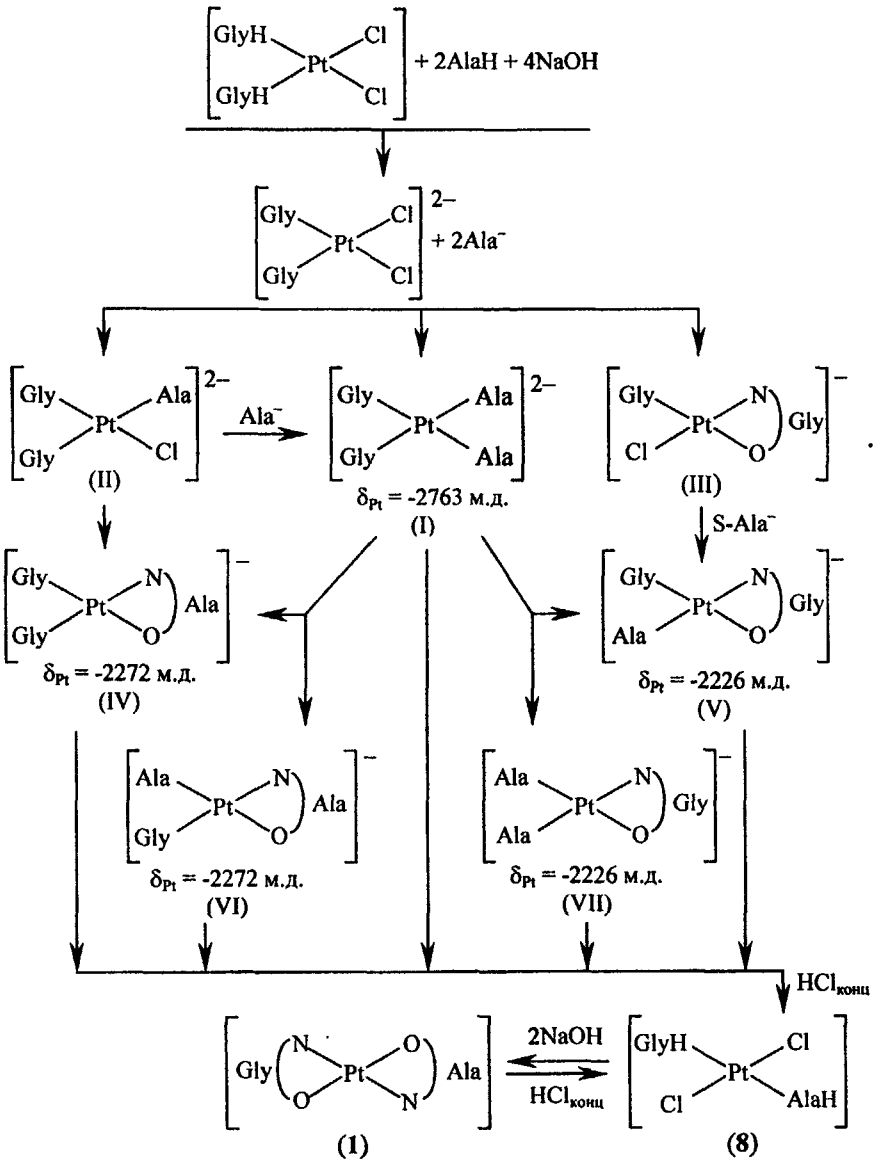
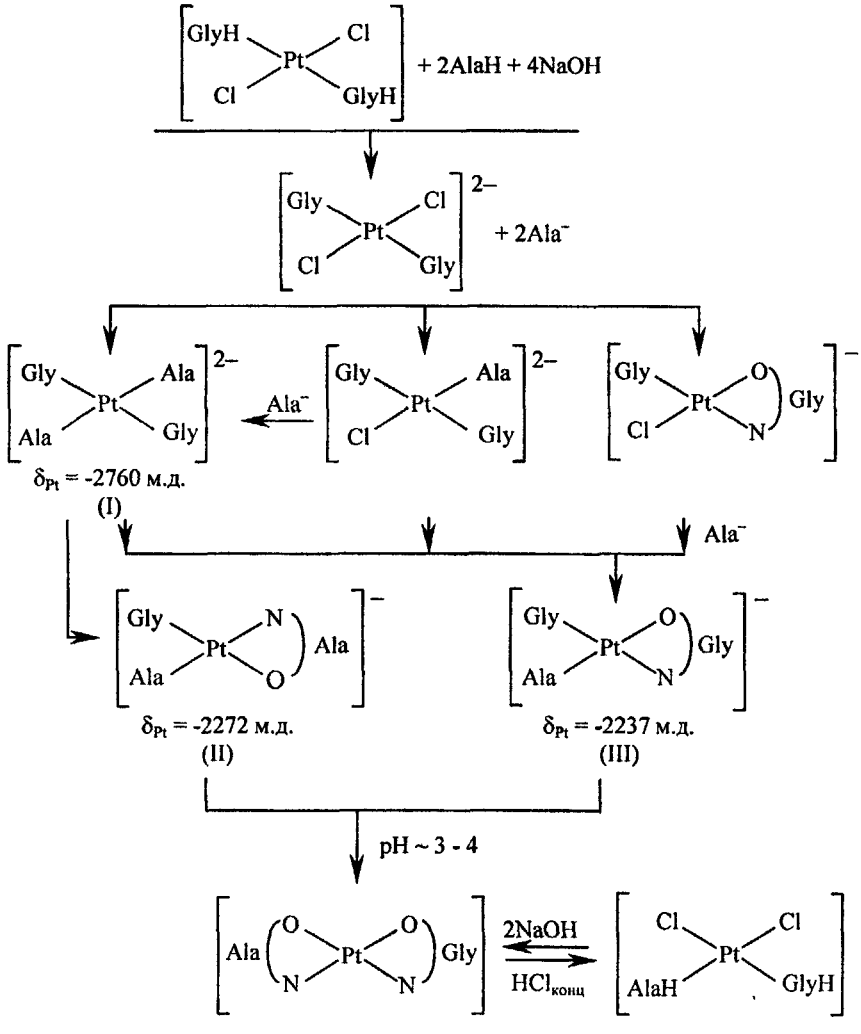


Рис 2. Схема синтеза цис-изомеров.



Синтез *орто*-платинированных комплексов типа транс-[Pt(L-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]

В качестве исходных соединений нами использовались комплексы типа транс-[Pt(LH-*N*)(L'H-*N*)Cl_2]. На рис. 3 приведен путь синтеза *орто*-платинированных комплексов, где LH = GlyH, L'H = PhAlaH.

После нейтрализации в исходном транс-дихлориде возможно последовательное замыкание циклов-*N,O* (т.е. посредством образования связи Pt-OCO) или циклов-*N,C* (т.е. посредством *орто*-платинирования Ph), при этом могут образовываться формы I, II, III. Но форма III из-за сильного ТВ *орто*-углерода Ph очень быстро превращается в **21**. Фактически в растворе обнаружены именно формы I, II, **21**. Формы I, II после замыкания второго цикла превращаются в IV или **21**. При этом бисхелат IV выпадает в осадок. После отделения осадка и подкисления раствора комплекса **21** выпадал осадок *орто*-платинированного разнолигандного бисхелата **20**.

Используя предложенную схему синтеза, были получены в индивидуальном состоянии следующие соединения **20**, **21**, **26**, **27**.

Предложенные методы синтеза комплексов различных типов позволяют синтезировать не только комплексы, содержащие разные аминокислоты, но и индивидуальные диастереомеры, содержащие разные оптические изомеры одной или разных аминокислот. В настоящей работе были синтезированы индивидуальные диастереомерные комплексы с аланином и фенилаланином **5**, **6**, **12**, **13**, **22-25**.

Идентификация комплексов методом ЯМР спектроскопии

Для доказательства строения синтезированных комплексов была использована ЯМР спектроскопия на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{195}Pt. Полное отнесение сигналов стало возможным с использованием двумерной корреляционной спектроскопии (COSY) в двух вариантах: гомоядерной (^{1}H - ^{1}H) и гетероядерной (^{1}H - ^{13}C), а также некоторых других специальных методик. Данные ЯМР спектров некоторых комплексов приведены в табл. 2.

^{195}Pt ЯМР спектры

В спектрах ^{195}Pt как транс-бисхелатов, так и транс-дихлоридов обнаруживается по одному сигналу. Это свидетельствует о том, что в растворе присутствует одна форма комплекса. Если различие геометрических изомеров (бисхелатов-*N,O* цис- и транс-конфигурации) составляет ~ 200 м.д.,

Рис. 3. Схема синтеза *орто*-платинированных комплексов.

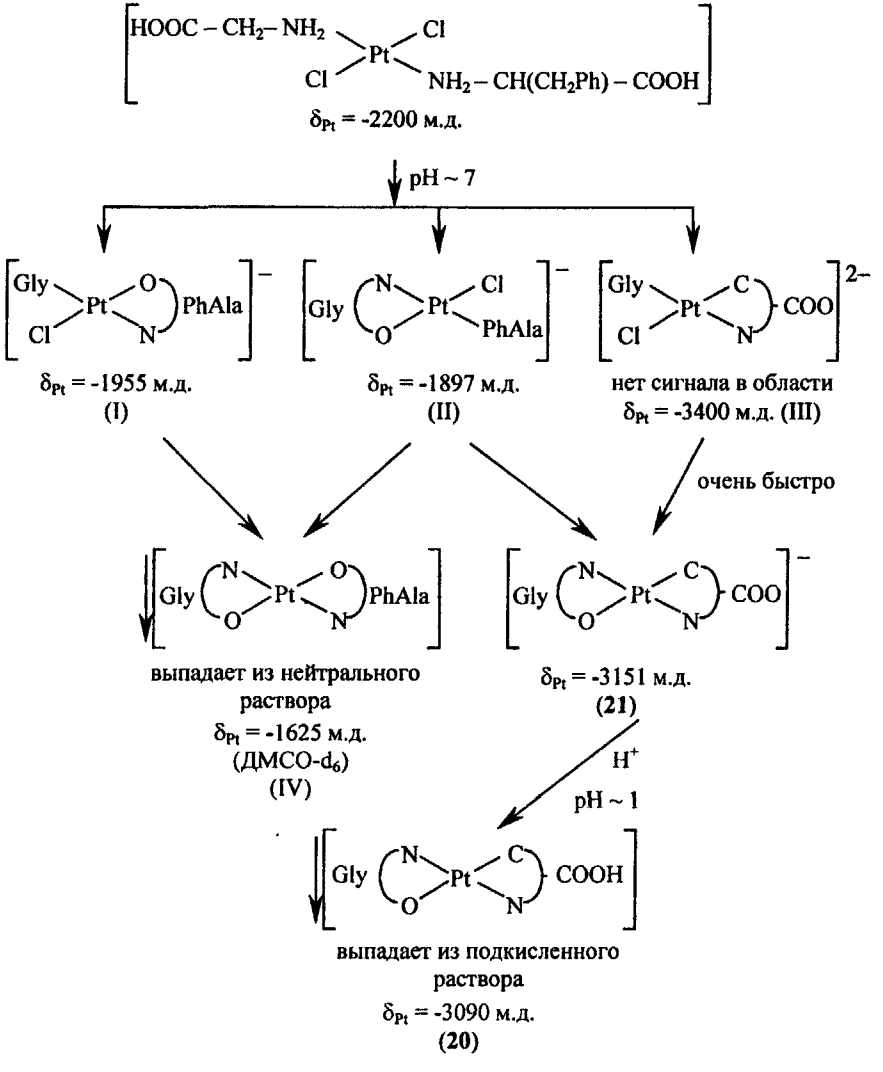


Таблица 2. Данные ^1H и ^{195}Pt ЯМР спектров некоторых комплексов: **5, 7, 15, 22, 26** - в ДМСО-d_6, а **14, 19** - в ацетоне-d_6.

Соединение	^{195}Pt -δ, м.д.	^1H, δ, м.д.						
		Ph	NH_2		CH		CH_2	CH_3
			L	PhAla	L	PhAla		
цис-[Pt(ValH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] (**19**)	2176 2231	7.32	5.02[3] 4.58 5.00 4.55	5.20 4.81 5.08 4.72	3.95 3.87 2.31 2.23	4.30 4.25	3.59 3.31 3.18 3.11	1.03d 1.02d 1.01d 0.99d
цис-[Pt(Val-*N,O*)(PhAla-*N,O*)] (**15**)	1865	7.28	5.77 5.50 4.85 4.64	5.38 5.28 5.20 4.99	3.02 2.98 2.06 2.04	3.46	3.09 2.77	0.98d 0.97d 0.95d 0.93d
транс-[Pt(AlaH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] (**14**)	2226	7.49 7.29	4.83 4.28	4.83 3.97	3.97	4.22	3.65 3.64 3.39	1.72d
транс-[Pt(S-AlaH-*N*)(S-PhAlaH-*N*)Cl_2] (**12**)	2229	7.48 7.32	4.82 4.21	4.82 3.91	3.91	4.21	3.64 3.38	1.71d
транс-[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,O*)] (**7**)	1672	7.24	6.16 5.47	6.16 5.30	3.18	3.38	3.08 2.82 2.81	1.21d 1.19d
транс-[Pt(S-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,O*)] (**5**)	1675	7.24	6.15 5.48	6.15 5.30	3.18	3.37	3.08 2.81	1.21d
транс-[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,C*)] (**26**)	3138	7.02 6.78	5.59 5.58 5.09	5.99 5.93 4.82 4.74	3.30	3.22 3.09	2.81	1.25d
транс-[Pt(S-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,C*)] (**22**)	3139	7.01 6.72	5.53 5.03	5.64 5.11	3.24	2.85	2.73	1.24d

то связевые изомеры (бисхелаты-*N,O* и бисхелаты-*N,C*) по спектрам ^{195}Pt отличаются гораздо сильнее (~ 1500 м.д.). Различие δ_{Pt} диастереомеров наблюдается только для комплексов цис-конфигурации и составляет ~ 40 м.д. (см. комплекс цис-[Pt(ValH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] с рацемическими аминокислотами).

ПМР спектры

Отнесение сигналов ПМР спектров разнолигандных комплексов проводили в сравнении со спектрами комплексов, содержащих одинаковые аминокислоты. Из табл. 2 видно, что отличие цис-(**15**) и транс-бисхелатов-*N,O* (**5, 7**) наиболее сильно проявляется в области протонов NH_2-групп. Это различие составляет ~ 0.5 м.д., причем сигналы NH_2-протонов цис-бисхелатов-*N,O* сдвинуты в более сильное поле. В случае же дихлоридов различие цис-(**19**) и транс-изомеров (**12, 14**) в области NH_2-групп проявляется меньше и составляет ~ 0.2 м.д.

[3] Скобками соединены хим. сдвиги протонов, принадлежащих одному диастереомеру.

Кроме того, сравнение данных ПМР спектров соединений **5**, **7**, а также **12**, **14** показывает, что различие диастереомеров проявляется только в области одного из CH_2-протонов фенилаланина. Для примера на рис. 4 приведены ПМР спектры диастереомера транс-[Pt(S-AlaH-*N*)(S-PhAlaH-*N*)Cl_2] и комплекса с рацемическими аминокислотами транс-[Pt(AlaH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] в области химически неэквивалентных CH_2-протонов PhAlaH. Из их сравнения видно различие диастереомеров на слабопольном сигнале CH_2-группы PhAlaH.

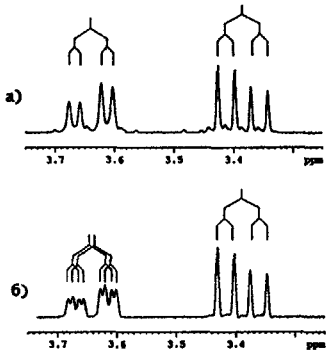


Рис. 4.
а) ПМР спектр транс-[Pt(S-AlaH-*N*)(S-PhAlaH-*N*)Cl_2] в области CH_2-протонов
б) ПМР спектр транс-[Pt(AlaH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] в ацетоне-d_6 в области CH_2-протонов

Значительно больше различаются характеристики диастереомеров цис-конфигурации. Из одномерных спектров невозможно отнести все сигналы, см. проекцию (одномерный ПМР спектр) рис. 5, поэтому нами был сняты двумерные COSY ^{1}H-^{1}H спектры. Такой спектр для комплекса цис-[Pt(ValH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] приведен на рис. 5. Только в области NH_2-протонов обнаружено 8 сигналов. Этого следовало ожидать, учитывая неэквивалентность NH_2-протонов, различие хим. сдвигов NH_2-групп Val и PhAla, а также наличие двух диастереомеров. Все другие группы имеют двойной набор сигналов, соответствующий двум диастереомерам (см. подпись к рис. 5 и табл. 2).

Отличия ПМР спектров связевых изомеров транс-бисхелатов-*N,O* (**5**, **7**) и транс-бисхелатов-*N,C* (**22**, **26**) заключаются в следующем:

1) в области фенильных протонов для бисхелатов-*N,O* обнаружен один сигнал (~ 7.25 м.д.), а для бисхелатов-*N,C* – два сигнала: 7.02 d (*орто*-протон Ph) и ~ 6.7 м.д. (остальные 3 протона Ph);
2) сигналы NH_2-групп Ala и PhAla в спектрах бисхелатов-*N,C* расположены в более сильном поле (на ~ 0.5 м.д.), чем для бисхелатов-*N,O*.

Таким образом, данные ПМР спектров позволяют идентифицировать все типы комплексов, а также диастереомеры в комплексах с рацемическими аминокислотами.

^{13}C ЯМР спектры

В ^{13}C ЯМР спектрах проявляются различия для всех типов комплексов (табл. 3). В цис- и транс-дихлоридах (**12**, **14**, **29**) сигнал некоординированной карбоксильной группы расположен в более сильном поле по сравне-

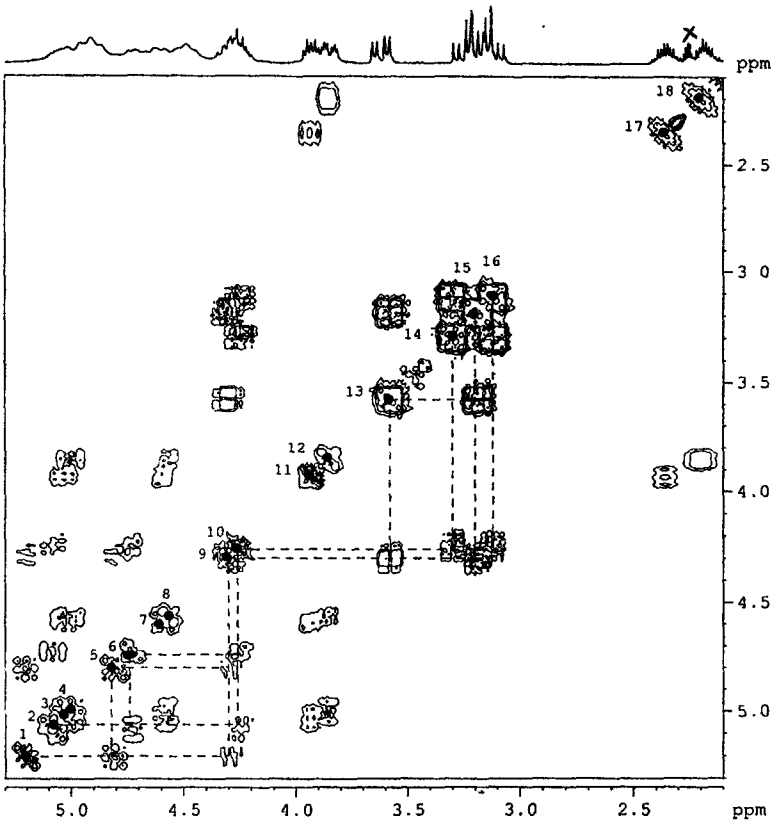


Рис. 5. Двумерный COSY ^{1}H-^{1}H спектр цис-[Pt(ValH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2]
NH_2: 1, 5 и 2, 6 (PhAlaH); 3, 7 и 4, 8 (ValH); C<u>H</u>-NH_2: 9, 10 (PhAlaH); 11, 12 (ValH)
C<u>H</u>-CH_3 (ValH): 17, 18; CH_2 (PhAlaH): 13, 15 и 14, 16.
Пунктирными линиями с одной стороны диагонали показаны взаимодействия протонов PhAlaH в двух диастереомерах. В одномерном спектре зачеркнут сигнал сателлита ^{13}C от ацетона (δ = 2.08 м.д.).

нию с координированной COO-группой в цис- и транс-бисхелатах-*N,O* (**5**, **7**, **28**). Основное отличие геометрических изомеров бисхелатов-*N,O* наблюдается в области координированной карбоксильной группы: сигналы этих групп в транс-изомерах (**5**, **7**) находятся в более слабом поле по сравнению с цис-изомерами (**28**). Наибольшее отличие в ^{13}C ЯМР спектрах наблюдается для связевых изомеров бисхелатов-*N,O* и бисхелатов-*N,C* в области атомов углерода фенильного кольца δ_C ~ 120-140 м.д.

Таблица 3. Данные ^{13}C ЯМР спектров некоторых цис- и транс-бисхелатов-*N,O* типа [Pt(L-*N,O*)(PhAla-*N,O*)] в ДМСО-d_6, а также цис- и транс-дихлоридов типа [Pt(LH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] (LH = GlyH, AlaH) в ацетоне-d_6.

Соединение	δ, м.д.										
	COO/COOH		Ph				CH		CH_2		CH_3
	L/LH	PhAla/ PhAlaH	С четв	орто-CH	мета-CH	пара-CH	Ala/ AlaH	PhAla/ PhAlaH	Gly/ GlyH	PhAla/ PhAlaH	
цис-[Pt(Cly-*N,O*)(PhAla-*N,O*)] (28)	183.3	182.4	137.6	129.3	128.6	126.6	-	58.8	46 4	38.6	-
цис-[Pt(ClyH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] (29)	173.2	171.5	135.7	129.8	128.8	127.4	-	59.9	47.5	39.9	-
транс-[Pt(S-Ala-*N,O*)(S-PhAla-*N,O*)] (5)	185.8	184 6	137.6	129.4	128 4	126 5	51.7	57.0	-	–[4]	18 88
транс-[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,O*)] (7)	185.8 185.6	184.7	137.6	129.4	128.4	126.5	51.7	57.0	-	–	18.91 18.88
транс-[Pt(S-AlaH-*N*)(S-PhAlaH-*N*)Cl_2] (12)	173.3	171 8	135.9	129.9	128.7	127.3	53.51	58.4	-	38.32	18 43
транс-[Pt(AlaH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2] (14)	173.3	171.8	135.89 135.88	129.9	128.7	127.3	53.50 53.47	58.38 58.35	-	38 28	18.41

[4] *Сигнал находится под сигналом ДМСО.*

(сравнение данных табл. 3 и рис. 6). В этой области для бисхелатов-*N,O* наблюдается 4 сигнала (без учета сигналов диастереомеров), а для бисхелатов-*N,C* – 6 сигналов. На рис. 6 приведен ^{13}C ЯМР спектр комплекса транс-Na[Pt(Gly-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]. Используя *J*-спектроскопию мы определили, что сигналы С-1 и С-2 принадлежат четвертичным атомам углерода, из которых сигнал в более сильном поле имеет имеет $J_{Pt\text{-}C}$ = 1067 Гц, а для другого она мала (дублет плохо разрешен). Очевидно, что углерод, связанный с Pt, должен иметь значительно большую $J_{Pt\text{-}C}$. Таким образом *орто*-платинирование было доказано нами с помощью ^{13}C ЯМР спектров.

Отнесение сигналов CH- и CH_2-групп PhAla и CH_2-группы Gly было проведено, используя спектр COSY ^1H - ^{13}C, который приведен на рис. 6а. Поскольку нами уже было сделано отнесение сигналов в ПМР спектре, не составило труда отнести сигналы в спектре COSY ^1H - ^{13}C.

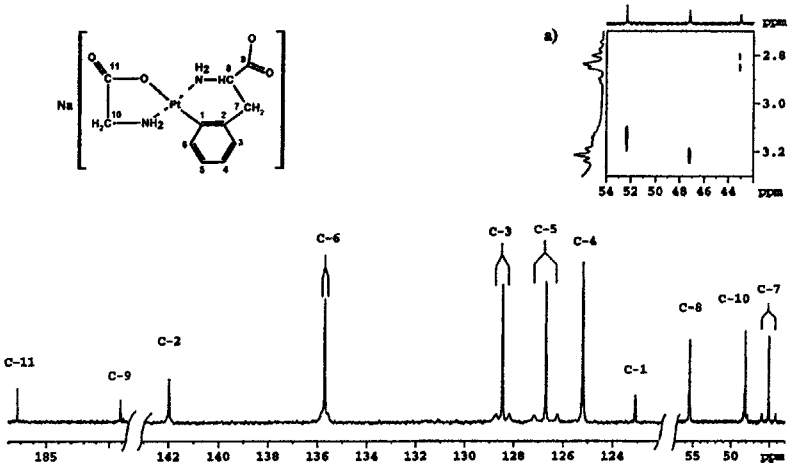


Рис. 6. Обзорный ^{13}C ЯМР спектр транс-Na[Pt(Gly-*N,O*)(PhAla-*N,C*)] в D_2O, показаны $J_{Pt\text{-}C}$
а) двумерный корреляционный ^1H – ^{13}C спектр в области CH и CH_2-групп PhAla и Gly

Идентификация комплексов методом ИК-спектроскопии

Для аминокислот характеристичными являются валентные колебания NH ($\tilde{\nu}$(NH)) и C=O ($\tilde{\nu}$(CO)). Для свободных аминокислот, существующих в виде биполярного иона $NH_3^+CH(R)COO^-$, в области $\tilde{\nu}$(NH) наблюдается широкая полоса ~ 3400 см$^{-1}$, а $\tilde{\nu}$(CO) проявляется в области ~ 1600 см$^{-1}$.

Для координированных аминокислот в бисхелатах-*N,O* Pt(II) $\tilde{\nu}$ (CO) фиксируется в области ~ 1650 см$^{-1}$, а $\tilde{\nu}$(NH) – в области ~ 3200 см$^{-1}$.

Для всех синтезированных комплексов валентные колебания $\tilde{\nu}$(NH) фиксируются в области ~ 3200 см$^{-1}$ (асимм) и ~ 3100 см$^{-1}$ (симм), что доказывает координацию аминокислот через NH_2-группу (табл. 4). В бисхелатах-*N,O* валентные колебания $\tilde{\nu}$(CO) наблюдаются в области ~ 1650 см$^{-1}$, что подтверждает координацию аминокислот через карбоксильную группу в этих соединениях. В дихлоридах обнаруживается $\tilde{\nu}$(CO) ~ 1720 см$^{-1}$, которая соответствует некоординированной карбоксильной группе. Различия геометрических изомеров проявляются в области $\tilde{\nu}$(NH). В спектрах цис-бисхелатов-*N,O* наблюдается расщепление полос $\tilde{\nu}$(NH). В *орто*-платинированных бисхелатах также наблюдается расщепление полос $\tilde{\nu}$(NH) и смещение их в ближнюю ИК-область, в то время как $\tilde{\nu}$(CO) координированного Ala смещается в дальнюю ИК-область.

Доказательство *орто*-платинирования следует из рассмотрения данных в области деформационных колебаний связей C – H δ(C-H). Из литературы известно, что для однозамещенных бензолов характерны две полосы поглощения 685-710 и 735-765 см$^{-1}$. Для *орто*-дизамещенных бензолов обычно обнаруживают только одну полосу в области 740-760 см$^{-1}$. Исчезновение полосы 685-710 см$^{-1}$ может служить доказательством введения заместителя в *орто*-положение фенильного кольца.

Таблица 4. Данные ИК спектров некоторых комплексов.

Соединение	$\tilde{\nu}$ (N-H), см$^{-1}$		δ(CH) Ph, см$^{-1}$		$\tilde{\nu}$ (C=O), см$^{-1}$	
	асимм.	симм.			COO	COOH
цис-[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,O*)]	3208	3111; 3065	747	702	1654	-
транс-[Pt(AlaH-*N*)(PhAlaH-*N*)Cl_2]	3271 пл; 3231	3128	738	701	-	1720
транс-[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,O*)]	3213	3088	749	700	1652	-
транс-[Pt(Ala-*N,O*)(PhAla-*N,C*)]	3270 пл; 3225	3128; 3065	747	-	1623	1727

Для комплексов, в которых фенилаланин координирован через NH_2 и COO-группы, в области δ(C-H) присутствуют две полосы, а в *орто*-платинированных комплексах наблюдается одна полоса в области ~ 750 см$^{-1}$.

Кроме того, в ИК-спектрах *орто*-платинированных бисхелатов обнаруживается полоса, соответствующая некоординированной COOH-группе PhAla (1720 см$^{-1}$), как и следовало ожидать.

Таким образом, исследование ИК-спектров позволяет сделать выводы, что в твердой фазе синтезированных комплексов аминокислоты координированы посредством NH_2-групп в соединениях типа цис-, транс-[Pt(LH-

N)(L'H-*N*)Cl_2] (**8-14**, **19**), посредством NH_2- и OCO-групп в соединениях типа цис-, транс-[Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)] (**1-7**, **15**), и посредством NH_2-группы и *орто*-углерода Ph в *орто*-платинированных комплксах транс-[Pt(L-*N,O*)(PhAla-*N,C*)] (**20**, **22**, **24**, **26**).

ВЫВОДЫ

1. Предложены принципиально новые пути синтеза разнолигандных бисаминокислотных комплексов платины(II) цис- и транс-конфигурации. Эти пути могут быть использованы как для синтеза комплексов, содержащих разные аминокислоты, так и для синтеза индивидуальных диастереомеров, содержащих разные оптические изомеры одной или разных аминокислот.

   Изучены методом ^{195}Pt ЯМР спектроскопии последовательные стадии синтеза и идентифицированы все промежуточные формы комплексов платины(II).
2. Разработаны методики синтеза геометрических изомеров разнолигандных бисаминокислотных комплексов платины(II) следующих типов:
   1) цис-, транс-[Pt(LH-*N*)(L'H-*N*)Cl_2],
   2) цис-, транс-[Pt(L-*N,O*)(L'-*N,O*)], где LH и L'H – разные аминокислоты или оптические изомеры аминокислот – глицин, аланин, S-аланин, R-аланин, валин, аминомасляная кислота, S-фенилаланин, фенилаланин. В твердую фазу выделено 16 новых соединений.
3. Предложен путь синтеза разнолигандных *орто*-платинированных комплексов. Методом ^{195}Pt ЯМР спектроскопии идентифицированы все промежуточные формы комплексов Pt(II) на каждой стадии синтеза. Синтезированы комплексы типа транс-[Pt(L-*N,O*)(L'-*N,C*)], где L = Gly, L' = PhAla; L = S-Ala, L' = S-PhAla; L = R-Ala, L' = S-PhAla, L = Ala; L' = PhAla. В твердую фазу выделено 4 новых соединения.
4. На основании данных одномерной и двумерной (гомоядерной и гетероядерной) ЯМР спектроскопии на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{195}Pt установлено строение всех синтезированных соединений в растворах.

   ^{195}Pt ЯМР спектры позволяют идентифицировать геометрические и связевые изомеры, но не всегда позволяют различать диастереомеры в комплексах с рацемическими аминокислотами.

   На основании данных ^{13}C ЯМР спектроскопии, которые подтверждают координацию COO-групп в различных типах бисхелатов-*N,O*, идентифицируются не только геометрические и связевые изомеры, но и диастереомеры.

ПМР спектры подтверждают координацию NH_2-групп аминокислот во всех синтезированных комплексах и позволяют идентифицировать как различные изомеры, так и диастереомеры.

5. На основании сравнения положения полос в ИК-спектрах в области $\tilde{\nu}$(N-H) и $\tilde{\nu}$(C=O) свободных и координированных аминокислот подтверждена координация аминокислот в твердых фазах синтезированных комплексов. Сравнение ИК-спектров в области δ(C-H) фенильного кольца комплексов разных типов подтверждает наличие связи Pt-C в твердых фазах *орто*-платинированных комплексов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Т. А. Павлушко. Разнолигандные комплексы платины(II) с глицином и валином // Материалы XXXV Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс". Химия. Новосибирск: НГУ. 1997. С.109.
2. Т. А. Павлушко. Геометрические изомеры разнолигандных комплексов платины(II) с аминокислотами ряда глицина // Материалы XXXVI Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс". Химия. Новосибирск: НГУ. 1998. С.88.
3. Т. А. Павлушко. Орто-металлированные разнолигандные комплексы платины(II) с фенилаланином и аминокислотами ряда глицина // Материалы XXXVIII Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс". Химия. Новосибирск: НГУ. 2000. С.74.
4. Т. А. Павлушко Разнолигандные комплексы платины(II) с аминокислотами ряда глицина // Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов-2000". Москва: МГУ. 2000. С. 277.
5. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко. Изомерные разнолигандные комплексы платины(II) с аминокислотами ряда глицина // Журн. неорган. химии. 2001. Т. 46. № 6. С. 930-941.
6. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко, А. А. Балуев. ЯМР спектроскопические характеристики стереоизомерных комплексов платины(II) с фенилаланином // Журн. неорган. химии. 2001. Т. 46. № 11. С. 1888-1899.
7. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко, И. С. Купров, Н. В. Подберезская, Д. Ю. Наумов, Н. В. Первухина. Физические методы исследования в синтезе стереоизомерных комплексов Pt(II) и Pd(II) с аминокислотами // Тез. докл. XX Международной Чугаевской конференции по координационной химии. Ростов-на-Дону. 2001. С. 52-54.

8. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко. Синтез и ЯМР спектроскопические характеристики разнолигандных комплексов Pt(II) с α-аминокислотами // Тез. докл. XX Международной Чугаевской конференции по координационной химии. Ростов-на-Дону. 2001. С. 273.
9. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко. Разнолигандные комплексы платины(II) с аминокислотами ряда глицина // Тез. докл. XVII Международного Черняевского совещания по химии, анализу и технологии платиновых металлов. М. 2001. С. 71.
10. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко. *Орто*-металлированные комплексы платины(II) с глицином и фенилаланином. // Журн. неорган. химии. 2003. Т. 48. № 7. С. 1177-1185.
11. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко. Диастереомеры транс-изомеров комплексов Pt(II) с аланином и фенилаланином // Журн. неорган. химии. 2003. Т. 48. № 11. С. 1790-1800.
12. Л. Ф. Крылова, Т. А. Павлушко. Диастереомеры *транс*-изомеров комплексов платины(II) с аланином и фенилаланином // Тез. докл. XXI Международной Чугаевской конференции по координационной химии. Киев. 2003. С. 286.

Подписано в печать 6 ноября 2003 г.
Офсетная печать. Формат 60×84/16.
Уч.-изд. л. 1. Тираж 100 экз. Заказ №540

Лицензия ЛР № 021285 от 6 мая 1998.

Редакционно-издательский центр НГУ
630090, Новосибирск-90, ул. Пирогова, 2.

2003-A
20791

№20791