

УДК 541.49+546.92+539.26

## Новые подходы к синтезу комплексов платины с биологической активностью

С. Д. КИРИК<sup>1,2</sup>, А. К. СТАРКОВ<sup>1</sup>, Р. Ф. МУЛАГАЛЕЕВ<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт химии и химической технологии Сибирского отделения РАН, ул. К. Маркса, 42, Красноярск 660049 (Россия)

E-mail: kirik@icct.ru

<sup>2</sup>Сибирский федеральный университет, проспект Свободный, 79, Красноярск 660041 (Россия)

### Аннотация

Представлены результаты исследований по проблеме поиска и разработки методов синтеза новых комплексных соединений платины с биологической активностью, проведенных Институтом химии и химической технологии СО РАН. Представлено два ряда соединений, представляющих собой аналоги цисплатина и оксоплатина соответственно. Разработаны новые эффективные методики синтеза, проведены рентгеноструктурные исследования большинства соединений. Установлены их термическая устойчивость и растворимость. Полученные данные могут служить основой для промышленного производства и постановки современного физико-химического контроля состава и свойств данных препаратов.

**Ключевые слова:** противоопухолевые препараты платины, цисплатин, рентгеноструктурные исследования, термический анализ, растворимость солей

### ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия биологической активности цисплатина (*cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]) [1] прошло около 45 лет. Этот препарат нашел широкое применение в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний [2]. Установлено, что цисплатин эффективен в 90 % случаев, когда лечение им проводилось на ранних стадиях заболевания [3, 4]. В настоящее время на биологическую активность испытано более 3000 соединений платины, из которых около 30 дошли до клинических испытаний и только четыре препарата официально зарегистрированы на рынке противоопухолевых препаратов – цисплатин, карбоплатин, оксоплатин и надаплатин [5–9]. Вместе с тем, эти препараты обладают целым рядом ограничений и побочных эффектов, что не позволяет говорить о решении проблемы в целом и объясняет непрекращающиеся поиски новых эффективных препаратов.

Красноярский завод цветных металлов им. В. Н. Гулидова, будучи крупнейшим производителем платины в России, наладил про-

изводство цисплатина и в течение более 25 лет производит его для медицинских целей. Применяемая методика синтеза этого препарата основана на известных разработках [10]. Однако объемы производства таковы, что для удовлетворения имеющегося в стране спроса необходим ежегодный дополнительный импорт этого препарата, перекрывающий объемы производства. Причины такого положения, по нашему мнению, связаны с методикой синтеза и контролем качества препарата. Так, применяемая на практике фармакопейная статья [11] предписывает не прямые методы идентификации и контроля качества, с помощью которых можно определить чистоту препарата, но проблематично получить сведения о присутствующих примесях. Как следствие, в научных кругах обсуждается вопрос о необходимости развития современных методов физико-химического контроля. Второй актуальный вопрос – это поиск новых химических форм, обладающих биологически активным действием, так как применяемые препараты не охватывают всех форм заболеваний и обладают повышенной

токсичностью. По этим направлениям Красноярский завод цветных металлов им. В. Н. Гулидова и Институт химии и химической технологии (ИХХТ) СО РАН, созданный в 1979 г. на основе Отдела платиновых металлов Института неорганической химии СО РАН, осуществляют плодотворное сотрудничество.

В настоящей работе представлены результаты исследований по синтезу и анализу новых форм препаратов платины с биологической активностью, выполненных в ИХХТ СО РАН за последние 15 лет. Работы включали последовательный синтез группы веществ-аналогов цисплатина и оксоплатина (табл. 1, 2). Проведенные исследования кристаллической структуры, термических свойств и раствори-

мости стали основой для постановки новых методов физико-химического контроля и введения новых норм качества производимых препаратов. Рентгеноструктурные и рентгенографические данные, представленные в данной работе, в основном публикуются впервые. По второй группе веществ представлены только рентгеноструктурные данные, однако получению фазовых препаратов предшествовала разработка метода синтеза. В работе приведены ограниченные сведения по комплексам платины в *транс*-конфигурации, учитывая недавние сообщения о наличии у них биологической активности [13], а также данные по некоторым соединениям палладия.

ТАБЛИЦА 1

Исследованные соли группы цисплатина

Номер п/п	Схема соединения	Название, формула, кристаллографические данные
1		Цис-дихлоро-бис(метиламин) платины (II) Цис-[Pt(CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] $a = 7.4512(1) \text{ \AA}$ , $b = 15.7995(2) \text{ \AA}$ , $c = 6.3015(1) \text{ \AA}$ , $\beta = 99.930(2)^\circ$ , $V = 730.73(2) \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /n
2		Цис-дихлоро-бис(этиламин) платины (II) Цис-[Pt(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] $a = 10.0960(2) \text{ \AA}$ , $b = 16.1573(4) \text{ \AA}$ , $c = 6.0385(1) \text{ \AA}$ , $\beta = 95.352(2)^\circ$ , $V = 980.73(4) \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /n
3		Цис-дихлоро-бис(изопропиламин) платины (II) Цис-[Pt(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] $a = 16.870(3) \text{ \AA}$ , $b = 10.788(4) \text{ \AA}$ , $c = 6.872(4) \text{ \AA}$ , $\beta = 97.750(3)^\circ$ , $V = 1149.61(4) \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /c
4		Цис-дихлоро(аммин)метиламин платины (II) Цис-[PtNH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> )Cl <sub>2</sub> ] $a = 9.431(2) \text{ \AA}$ , $b = 9.418(4) \text{ \AA}$ , $c = 7.218(2) \text{ \AA}$ , $\beta = 91.93(4)^\circ$ , $V = 640.98 \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /c
5		Цис-дихлоро(аммин)этиламин платины (II) Цис-[PtNH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> )Cl <sub>2</sub> ] $a = 10.172(4) \text{ \AA}$ , $b = 11.049(3) \text{ \AA}$ , $c = 6.560(2) \text{ \AA}$ , $\beta = 96.07(4)^\circ$ , $V = 733.23(3) \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /n
6		Цис-дихлоро(аммин)изопропиламин платины (II) Цис-[PtNH <sub>3</sub> (i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NH <sub>2</sub> )Cl <sub>2</sub> ] $a = 10.367(2) \text{ \AA}$ , $b = 9.564(4) \text{ \AA}$ , $c = 9.127(2) \text{ \AA}$ , $\beta = 108.39(4)^\circ$ , $V = 857.23(2) \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /a
7		Транс-дихлоро-бис(метиламин) платины (II) Транс-[Pt(CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] $a = 8.566(2) \text{ \AA}$ , $b = 8.578(2) \text{ \AA}$ , $c = 5.392(3) \text{ \AA}$ , $\beta = 98.087(3)^\circ$ , $V = 392.28 \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. C2/m
8		Транс-дихлоро-бис(этиламин) платины (II) Транс-[Pt(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] $a = 8.768(3) \text{ \AA}$ , $b = 8.533(2) \text{ \AA}$ , $c = 6.6409(3) \text{ \AA}$ , $\beta = 97.59(2)^\circ$ , $V = 492.59(4) \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /a
9		Транс-дихлоро-бис(изопропиламин) платины (II) Транс-[Pt(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] $a = 9.393(3) \text{ \AA}$ , $b = 18.404(2) \text{ \AA}$ , $c = 6.695(3) \text{ \AA}$ , $\beta = 90.29(3)^\circ$ , $V = 1157.86(4) \text{ \AA}^3$ , Пр. гр. P2 <sub>1</sub> /c

ТАБЛИЦА 2

Исследованные соединения платины и палладия с 1,2-диаминциклогексаном

Номер п/п	Схема соединения	Название, формула, кристаллографические данные
1		(1,2-циклогександиамин-N,N')дихлорид платины (II), $[Pt\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}Cl_2]$ , $a = 6.4280 \text{ \AA}$ , $b = 6.8819 \text{ \AA}$ , $c = 12.5380 \text{ \AA}$ , $\beta = 97.5438^\circ$ , $V = 549.84 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $P2_1$
2		(1,2-циклогександиамин-N,N') тетрахлорид платины (IV) гидрат, $[Pt\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}Cl_4] \cdot 1/3 H_2O$ , $a = 26.425(4) \text{ \AA}$ , $\alpha = 54.50(1)^\circ$ , $V = 11374.569 \text{ \AA}^3$ , $Z = 36$ , $V/Z = 315.960 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $R-3c$ , [12]
3		(1,2-циклогександиамин-N,N')тетрабромид платины (IV), $[Pt\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}Br_4]$ , $a = 16.987 \text{ \AA}$ , $b = 10.4466 \text{ \AA}$ , $c = 8.069 \text{ \AA}$ , $V = 1434 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $Pnam$
4		(1,2-циклогександиамин-N,N')(оксалат-O,O') платины (II), $[Pt\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}C_2O_4]$ , $a = 12.5538 \text{ \AA}$ , $b = 3.4325 \text{ \AA}$ , $c = 6.4211 \text{ \AA}$ , $\beta = 97.6975^\circ$ , $V = 273.98 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $Pm$
5		(1,2-циклогександиамин-N,N')дихлорид палладия (II), $[Pd\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}Cl_2]$ , $a = 12.667 \text{ \AA}$ , $b = 6.8075 \text{ \AA}$ , $c = 6.4149 \text{ \AA}$ , $\beta = 98.018^\circ$ , $V = 547.75 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $P2_1$
6		(1,2-циклогександиамин-N,N')дибромид палладия (II), $[Pd\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}Br_2]$ , $a = 13.372 \text{ \AA}$ , $b = 7.1108 \text{ \AA}$ , $c = 11.9516 \text{ \AA}$ , $\beta = 98.53^\circ$ , $V = 1120.84 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $C2$
7		(1,2-циклогександиамин-N,N')(оксалат-O,O') палладия (II), $[Pd\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}C_2O_4]$ , $a = 28.628 \text{ \AA}$ , $b = 41.732 \text{ \AA}$ , $c = 7.2654 \text{ \AA}$ , $V = 8680 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $Fmmm$
8		(1,2-циклогександиамин-N,N')(оксалат-O,O') палладия (II), $[Pd\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}C_2O_4]$ , $a = 12.643 \text{ \AA}$ , $b = 3.409 \text{ \AA}$ , $c = 6.428 \text{ \AA}$ , $\beta = 97.729^\circ$ , $V = 274.50 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $Pm$
9		(1,2-циклогександиамин-N,N')(оксалат-O,O') палладия (II), $[Pd\{(NH_2)_2C_6H_{10}\}C_2O_4]$ , $a = 22.86 \text{ \AA}$ , $b = 6.792 \text{ \AA}$ , $c = 7.048 \text{ \AA}$ , $V = 1094 \text{ \AA}^3$ , Пр.гр. $C222_1$

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Несмотря на очевидную актуальность исследований аналогов цисплатина по линии замещения аммиака на алкилзамещенные амины, в этом направлении опубликовано ограниченное число работ [14]. Структурные сведения по соединениям этой группы практически отсутствуют. Кроме того, до настоящего времени не установлена структура цисплатина. В литературе имеются данные по  $\alpha$ -*cis*- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ , полученные Мильбурном и Трутэ в 1966 г. [15]. Однако на практике приходится иметь дело с  $\beta$ -формой этого соединения, имеющей иную решетку. Проблема здесь заключается в получении монокристаллических образцов синтезируемых веществ.

С момента публикации первых сведений о выделении комплексных соединений платины в *cis*-конфигурации проведены неоднократные исследования, направленные на улучшение синтеза [14]. Аналогичные работы были выполнены нами в настоящем исследовании. Для синтеза комплексных соединений типа *cis*- $[PtA_2Cl_2]$  ( $A = CH_3NH_2, C_2H_5NH_2, i-C_3H_7NH_2$ ) в качестве исходного вещества используется  $K_2[PtCl_4]$ , которое образуется из металлической платины. Для повышения эффективности технологической схемы в целом первоначально был разработан новый способ получения соли  $K_2[PtCl_4]$  [16], который включает растворение платины в царской водке и восстановление полученных комплексов платины (IV) до платины (II), минуя выде-

ление из раствора солей платины (IV). Этот способ позволил упростить синтез  $K_2[PtCl_4]$ , повысить на 20 % выход и чистоту этой соли, исключив примеси  $KCl$  и  $K_2[PtCl_6]$  [16].

Примененная нами новая методика синтеза комплексных соединений  $цис-[PtA_2Cl_2]$  [17–19] основана на взаимодействии тетрахлороплатината (II) калия с солями гидрохлоридов аминов без введения дополнительного количества  $KCl$  и без процесса упаривания раствора, что отличает этот синтез от описанного в работах [20–22]. Данная методика позволяет повысить выход солей  $цис-[PtA_2Cl_2]$  ( $A = CH_3NH_2, C_2H_5NH_2, i-C_3H_7NH_2$ ) на 50 %, при этом соли свободны от примесей  $KCl$  и  $[Pt(A)_4] \cdot [PtCl_4]$  [17–19].

Для синтеза смешанных  $цис$ -диамминдихлоридных комплексов платины (II)  $цис-[PtNH_3ACl_2]$  в качестве исходного вещества использовали соль  $K[PtNH_3Cl_3] \cdot H_2O$ . Известные способы получения соли трихлороамминплатината (II) калия [10, 20, 23–26] позволяют получать окончательный продукт с выходом до 22 %. Нами разработан новый способ получения этой соли, который обеспечивает повышение выхода до 66 % за счет увеличения выходов промежуточных продуктов. В частности, удалось избежать промежуточной стадии выделения части платины в виде соли Магнуса –  $[Pt(NH_3)_4] \cdot [PtCl_4]$  [27–30].

Новый способ получения  $цис-[PtNH_3ACl_2]$  ( $A = CH_3NH_2, C_2H_5NH_2, i-C_3H_7NH_2$ ) основан на взаимодействии трихлороамминплатината (II) калия с солями гидрохлоридов аминов и последующей обработкой растворами соответствующих аминов [31–34]. Он отличается от традиционных способов простотой, позволяет получать более чистые продукты без примесей  $KCl$  и  $[Pt(A)_4] \cdot [PtNH_3Cl_3]_2$ . Выход конечного продукта при использовании разработанных методик увеличивается на 12 %.

Соли  $транс-[PtA_2Cl_2]$  ( $A = CH_3NH_2, C_2H_5NH_2, i-C_3H_7NH_2$ ) получали действием соответствующего амина на соль тетрахлороплатината (II) калия с образованием солей  $цис-[PtA_2Cl_2]$  и тетрааминных комплексов платины (II). Далее проводилось расщепление солей в соляной кислоте и инертной атмосфере по реакциям

$$K_2[PtCl_4] + 2A = цис-[PtA_2Cl_2] + 2KCl$$

$$цис-[PtA_2Cl_2] + 2A = [PtA_4]Cl_2$$

$$[PtA_4]Cl_2 + 2HCl = транс-[PtA_2Cl_2] + 2A \cdot HCl$$

где  $A = CH_3NH_2, C_2H_5NH_2, i-C_3H_7NH_2$ .

Растворимость синтезированных соединений изучалась по методике, согласно которой, достижение равновесия между твердой и жидкой фазами контролировалось УФ-спектроскопией, а состояние донной фазы – рентгенографическим и гравиметрическими методами. Растворимость рассчитывалась по результатам изменений как жидкой, так и твердой фаз (табл. 3). Полученные результаты по растворимости для  $цис-[Pt(CH_3NH_2)_2Cl_2]$  согласуются с литературными данными [35]. В целом, растворимость падает с увеличением размера алкильной группы амина. Неожиданное отклонение от этой схемы демонстрируют соединения со смешанными аминами, что открывает перспективы для их дальнейших исследований. Так, растворимость соединений со смешанными аминами на 15–30 % выше по сравнению с растворимостью  $цис$ -платина ( $8.3 \cdot 10^{-3}$  моль/л) [36] и в три раза – по сравнению с растворимостью  $цис-[Pt(i-C_3H_7NH_2)NH_3Cl_2]$ . Вместе с тем, при использовании новых систем доставки определяющую роль для эффективности препарата могут играть факторы, регулирующие проникновение молекул через мембрану клетки. Однако пока таких данных в литературе нет.

Термическое поведение комплексов на воздухе носит сложный характер. Во-первых, наблюдаются превращения в другие полиморф-

ТАБЛИЦА 3

Растворимость дихлоридных комплексных соединений платины (II) с аминами в р-ре 0.5 М  $KCl$  при 20 °С, моль/л

Амин	$Цис-[PtA_2Cl_2]$	$Цис-[PtNH_3ACl_2]$	$Транс-[PtA_2Cl_2]$
$CH_3NH_2$	$4.2 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	$3.30 \cdot 10^{-3}$
$C_2H_5NH_2$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$1.0 \cdot 10^{-2}$	$1.26 \cdot 10^{-3}$
$i-C_3H_7NH_2$	$2.0 \cdot 10^{-3}$	$2.6 \cdot 10^{-2}$	$4.95 \cdot 10^{-5}$

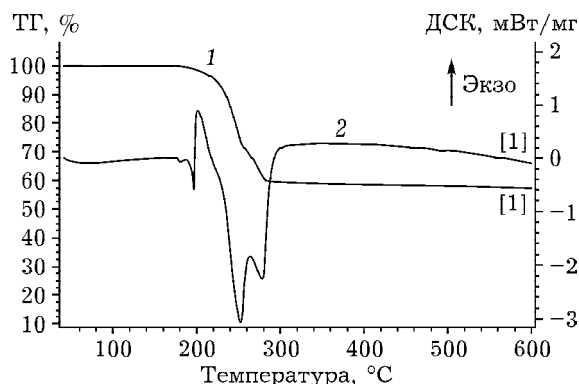


Рис. 1. Кривые ТГ (1) и ДСК (2) разложения *цис*-[Pt(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

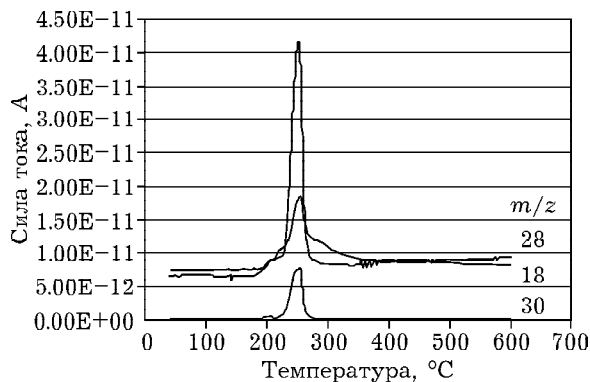


Рис. 2. Масс-спектр отходящих газов при разложении *цис*-[Pt(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (28 – CO, N<sub>2</sub>, 18 – H<sub>2</sub>O, 30 – NO).

ные формы, как с сохранением конфигурации, так и переходом в *транс*-конфигурацию. Во-вторых, отрыв алкиламина может сопровождаться отрывом хлора и образованием летучего хлорамина. В-третьих, возможно окисление органических фрагментов кислородом на стадии, предшествующей отрыву. На рис. 1 приведена термограмма разложения *цис*-[Pt(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Видно, что на кривой ДСК при 175 °С имеется эндоэффект, не сопровождающийся разложением. При температуре 190 °С комплекс начинает разлагаться, причем окисление органических фрагментов некоторое время компенсирует теплопоглощение при разложении. Далее в процессе разложения можно выделить две стадии, по-видимому, связанные с различными процессами отрыва этиламина: совместно или отдельно от хлора. Подобное термическое поведение описано авторами работ [37, 38]. Анализ масс-спектров отходящих газов при разложении *цис*-[Pt(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] показал, что отлетают CO, N<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, NO и Cl (рис. 2). Данные по температурам начала разложения всех комплексов приведены в табл. 4. Интересно отметить, что устойчивость в ряду *цис*-комплексов возрастает с увеличением объема алкиламина, в то время как для *транс*-конфигура-

ции наблюдается обратная картина. Выявить определенную тенденцию для смешанно-лигандных комплексов не удалось.

Кристаллическое строение рассматриваемых веществ определялось методом порошковой рентгенографии, так как получение монокристаллических образцов не представлялось возможным. На примере отдельных представителей подгрупп ниже продемонстрированы особенности кристаллического строения.

Кристаллическая структура *цис*-[Pt(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (рис. 3) содержит дискретные молекулы, в которых атомы платины находятся в слегка искаженной плоскоквадратной координации [39]. Метильные группы выходят из координационной плоскости и располагаются с одной стороны от нее. Следует отметить, что имеются также данные о конформации, в которой метильные группы находятся по разные стороны координационной плоскости [40]. Однако в этом случае обе формы присутствуют в структуре. Отдельные молекулы связываются с соседями водородными связями, образуя слои, параллельные плоскости (*ac*). При этом укладка в слой с ближайшим соседом происходит наиболее плотным способом с образованием стопки, когда

ТАБЛИЦА 4

Температура начала разложения дихлоридных комплексов платины (II) с аминами, °С

Амин	<i>Цис</i> -[PtA <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	<i>Цис</i> -[PtNH <sub>3</sub> ACl <sub>2</sub> ]	<i>Транс</i> -[PtA <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	180	212	215
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	190	189	212
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	200	201	200

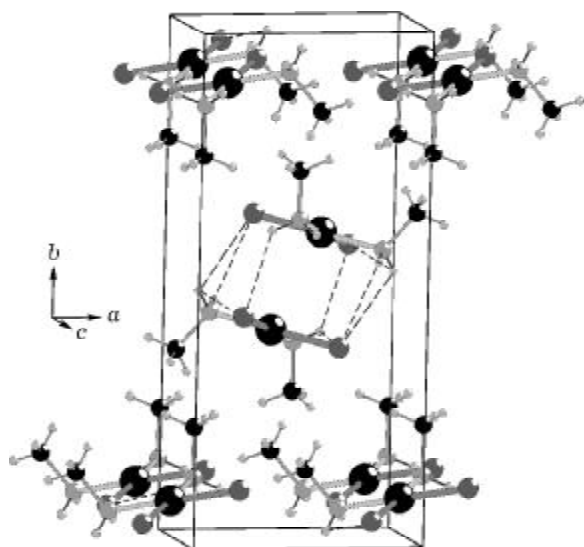


Рис. 3. Кристаллическая структура  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2]$ . Штриховыми линиями показаны водородные связи.

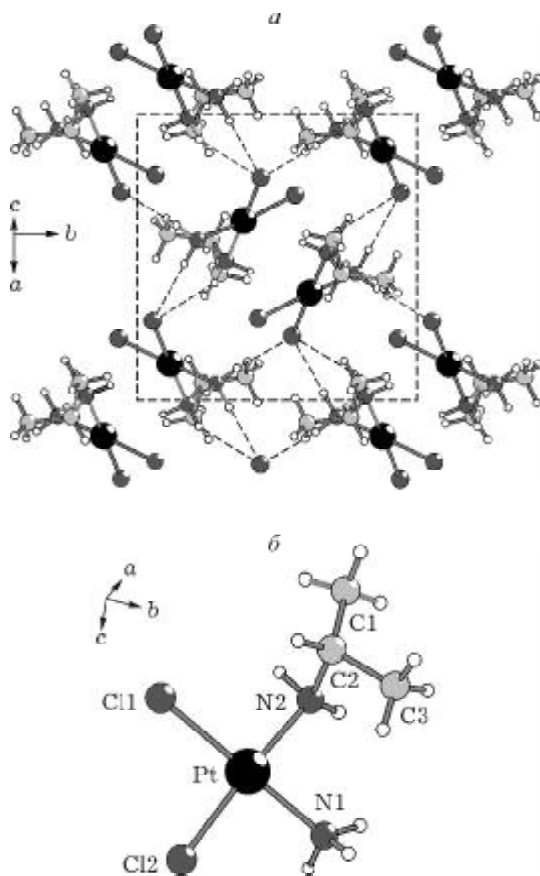


Рис. 4. Кристаллическая структура (а) и строение комплекса (б)  $\text{cis-}[\text{Pt}(i\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)\text{NH}_3\text{Cl}_2]$ . Штриховыми линиями показаны водородные связи.

над плоскостью одного комплекса находится плоскость другого. Можно предположить димеризацию комплексов в слое. Метильные группы выходят из слоя в межслойное пространство, образуя “органический” слой.

Кристаллическая структура  $\text{cis-}[\text{Pt}(i\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2)\text{NH}_3\text{Cl}_2]$  (рис. 4) относится к молекулярному типу. Координационное окружение платины имеет плоскочватратное строение с небольшим искажением. Молекулы комбинируются парами, располагаясь антипараллельно друг относительно друга. Минимальное расстояние  $\text{Pt}\dots\text{Pt}$  равно  $3.42 \text{ \AA}$ , что очень близко к такому же в цисплатине [41]. Однако, в отличие от колоночной укладки в цисплатине, здесь наблюдаются гофрированные слои, между которыми имеется “органическая” прослойка (см. рис. 4, а). Водородные связи связывают комплексы в слоях, а между слоями водородных связей нет.

Соединения в *транс*-конфигурации также имеют молекулярную послойную укладку. Центросимметричные комплексы располагаются в сетках вдоль плоскости ( $ab$ ) под некоторым наклоном (рис. 5), что позволяет осуществить своеобразное “расслоение” органической и неорганической компонент вещества. В неорганическом слое сосредоточены водородные связи, а “органическая прослойка” образована этильными группами. Для структур в *транс*-конфигурации в области температуры разложения наблюдаются необратимые фазовые переходы, связанные с перестройкой системы водородных связей. В результате такой

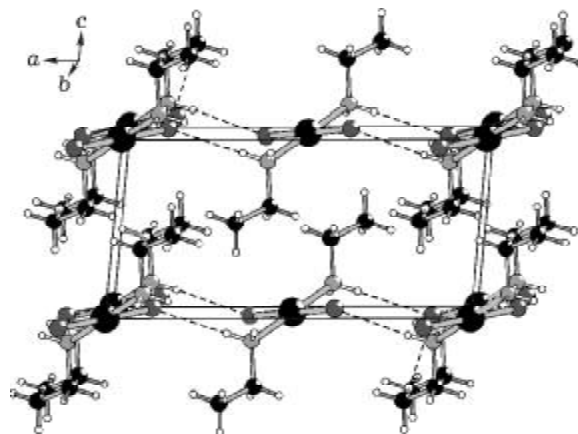


Рис. 5. Кристаллическая структура  $\text{транс-}[\text{Pt}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2]$ . Штриховыми линиями показаны водородные связи.

перестройки возникает менее напряженная система связей. По-видимому, возможность превращений соединений с транс-конфигурацией обусловлена их более высокой по сравнению с соединениями в цис-конфигурации термической устойчивостью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате систематических исследований аналогов цисплатина и оксоплатина расширен класс соединений, перспективных для применения в медицинских целях. Получены данные по термической устойчивости соединений и их растворимости в физиологических растворах. Разработанные методики синтеза и методы контроля качества препаратов на основе рентгенодифракционных данных могут служить основой для промышленного производства и постановки современного физико-химического контроля состава и свойств исследованных препаратов. Применение полученных результатов в промышленных масштабах могло бы значительно снизить импортозависимость страны по данному виду продукции.

Авторы благодарны Министерство образования и науки РФ за финансовую поддержку при выполнении исследований (госконтракты РФ № 02.740.11.0269 и P2263).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rosenberg B., Vancamp L., Krigas T. // Nature. 1965. Vol. 205. P. 698.
- Pil P., Lippard S. J. // Encyclopedia of Cancer / J. R. Bertino (Ed.). San Diego: Acad. Press, 1997. Vol. 1.
- Boulikas T., Vougiouka M. // Oncol. Rep. 2004. Vol. 11. P. 559.
- Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug. / B. Lippert (Ed.). Weinheim: Wiley-VCH, 1999.
- Fuertes M. A., Alonso C., Perez J. M. // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. P. 645.
- Weiss R. B., Christian M. C. // Drugs. 1993. Vol. 46. P. 360.
- Lebwohl D., Canetta R. // Eur. J. Cancer. 1998. Vol. 34. P. 1522.
- Kelland L. R., Sharp S. Y., O'Neill C. F., Raynaud F. I., Beale P. J., Judson I. R. // J. Inorgan. Biochem. 1999. Vol. 77. P. 111.
- Wong E., Giandomenico C. M. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. P. 2451.
- А. с. 991705 СССР, 1982.
- Фармакопейная статья предприятия на субстанцию цисплатин ФСП-42-0598-6376-05 (КЗЦМ им. В. Н. Гулидова).
- Khokhar A. R., Quanynn Xu, Al-Baker S. // J. Inorgan. Biochem. 1993. Vol. 52, No. 1. P. 51-58.
- Cubo L., Quiroga Aon G., Zhang J., Thomas D. S., Carnero A., Navarro-Ranninger C., Berners-Price S. J. // Dalton Trans. 2009. P. 3457-3466.
- Hambley T. W. // Coord. Chem. Rev. 1997. Vol. 166. P. 181.
- Milburn G. H. W., Truter M. R. // J. Chem. Soc. (A). 1966. P. 1609-1616.
- А. с. 1649771 СССР, 1991.
- Пат. 2370447 РФ, 2009.
- Пат. 2361817 РФ, 2009.
- Пат. 2360866 РФ, 2009.
- Иергенсен С. М. // Изв. Ин-та по изучению платины и других благородных металлов. 1933. Вып. 11. С. 159-203.
- Гильденгершель Х. И. // Журн. неорган. химии. 1956. Т. 1, № 8. С. 1745-1749.
- Гринберг А. А., Гильденгершель Х. И. // Изв. Сектора платины и других благородных металлов. 1951. Вып. 26. С. 115-123.
- Лебединский В. В., Головня В. А. // Изв. Сектора платины АН СССР. 1946. Вып. 20. С. 95-98.
- Гильденгершель Х. И. // Журн. неорган. химии. 1956. Т. 1, №3. С. 400-405.
- Желиговская Н. Н., Фатькин А. Ю. // Журн. коорд. химии. 1986. Т. 12, № 8. С. 1127-1131.
- Желиговская Н. Н., Дьякова Г. Б., Фатькин А. Ю., Бокарева С. С. // Журн. коорд. химии. 1991. Т. 17, № 10. С. 1412-1415.
- Пат. 2323886 РФ, 2008.
- Пат. 2303571 РФ, 2007.
- Пат. 2329952 РФ, 2008.
- Старков А. К., Кожуховская Г. А. // Журн. неорган. химии. 2008. Т. 53, № 9. С. 1525-1528.
- Пат. 2367610 РФ, 2009.
- Пат. 2380319 РФ, 2010.
- Пат. 2086559 РФ, 1997.
- Пат. 2186068 РФ, 2002.
- Clear M. J. // Coord. Chem. Rev. 1974. Vol. 12. P. 349-405.
- Гринберг А. А., Дроброборская А. И. // Журн. неорган. химии. 1967. Т. 12, № 1. С. 276-277.
- Кукушкин Ю. Н., Буданова В. Ф., Седова Г. Н. Термические превращения координационных соединений в твердой фазе. Л.: Изд-во ЛГУ, 1981. С. 73-92.
- Кукушкин Ю. Н., Постникова Е. С. // Журн. прикл. химии. 1972. Т. XLV, Вып. 1. С. 180-183.
- Wimmer F., Wimmer J., Jaud N., Jonson P. and Castan F. // Inorg. Chim. Acta. 1988. Vol. 144. P. 25-30.
- Kirik S. D., Starkov A. K. // Acta Crystallogr. 2007. E63. P. 2685-2686.
- Kirik S. D., Starkov A. K., Kozhuhovskaya G. A. // Acta Crystallogr. 2006. C62. P. 249-251.