

УДК 546.922 : 541.49 : 547.821'.853

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПЛАТИНЫ(II) С ПУРИНОВЫМИ И ПИРИМИДИНОВЫМИ ОСНОВАНИЯМИ И ИХ НУКЛЕОЗИДАМИ

Стеценко А. И., Яковлев К. И., Дьяченко С. А.

Суммированы результаты исследований по синтезу, изучению строения, физико-химических свойств и реакционной способности комплексных соединений Pt(II) с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями и их нуклеозидами, выполненных в основном за последнее десятилетие. Обращено внимание на особенности этих соединений как амбидентатных и мостиковых лигандов. Охарактеризованы методы исследования, проанализированы влияние координации на физико-химические характеристики пуриновых и пиримидиновых лигандов и эффекты взаимного влияния лигандов в комплексах Pt(II). Данные о способах связи пуриновых и пиримидиновых лигандов в комплексах Pt(II) сопоставлены с проявлением противоопухолевой активности этими комплексами.

Библиография — 216 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1533
II. Методы исследования, синтез, строение и свойства комплексных соединений Pt(II) с пуриновыми основаниями и их нуклеозидами	1534
III. Синтез, строение, свойства комплексных соединений Pt(II) с пиримидиновыми основаниями и их нуклеозидами	1547
IV. О кинетике реакций пуриновых и пиримидиновых оснований и их нуклеозидов с комплексными соединениями Pt(II)	1557

I. ВВЕДЕНИЕ

Антибластная активность *цис*-дихлородиамминплатины(II) — *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (*цис*-ДДП) обнаружена в 1969 г. [1]. В настоящее время это соединение применяется как эффективное противоопухолевое средство широкого спектра действия [2, 3]. *цис*-ДДП под названием «platinid», «*cis-platina*», «neoplatin», «platidium», производится в США, Англии, Чехословакии, Финляндии и некоторых других странах.

Интенсивно изучаются и другие комплексные соединения платины с целью поиска активных, малотоксичных и водорастворимых соединений. В стадии клинических исследований находятся комплексы *цис*-строения с хелатносвязанными дианопами дикарбоновых кислот, образующие так называемое второе поколение цитостатических комплексов Pt(II). В их число входят: циклобутан-1,1-дикарбоксидиаминплатины(II), ряд комплексов Pt(II) с диаминоциклогексаном — малонаты и замещенные малонаты, 4-карбоксифталат, а также комплекс Pt(IV) — *цис*-дихлородинизопропил-*транс*-дигидроксоплатина(IV) [4—7]. Противоопухолевая активность комплексов платины зависит от ряда факторов — заряда комплекса, степени окисления центрального атома, природы нейтральных и ацидолигандов, кинетической и термодинамической устойчивости комплексов [4]. Одним из главных факторов является геометрическая конфигурация комплексов: активны только *цис*-изомеры, а *транс*-изомеры неактивны.

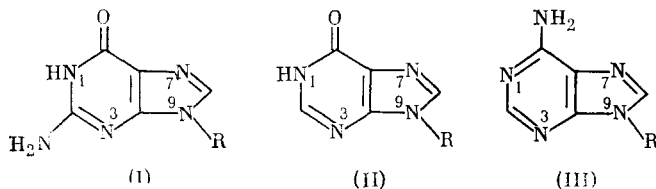
Механизм противоопухолевого действия комплексов платины изучен еще недостаточно. Установлено, что активные комплексы ингибируют синтез ДНК *in vitro* и *in vivo* за счет реакций с гетероциклическими основаниями ДНК [8—13]. Из оснований ДНК наибольшую склонность к реакциям с *цис*-ДДП проявляют пуриновое основание гуанин и пиримидиновое основание цитозин [14—19]. Специфическое действие *цис*-ДДП на опухолевые клетки обусловлено как более быстрым деле-

нием этих клеток, по сравнению с нормальными, так и тем, что повреждения, вызываемые *цис*-ДДП устраняются в нормальных клетках быстрее, чем в опухолевых [12].

цис-ДДП может взаимодействовать с основаниями ДНК, находящимися в разных нитях двойной спирали, осуществляя так называемое межнитевое сшивание (intercrosslinking) [20—22], например с комплекментарными основаниями — гуанином и цитозином. Однако этот тип связи не является доминирующим, так как только 1% от общего количества связанной с ДНК платины участвует в межнитевом сшивании [23, 24]. Более вероятно связывание *цис*-ДДП молекулами оснований одной спирали ДНК, так называемое внутринитевое сшивание (intracrosslinking) [25—27]. Не исключены также реакции *цис*-ДДП с одним и тем же основанием ДНК по хелатному типу [28—31]. Именно внутринитевое сшивание может объяснить зависимость противоопухолевой активности от геометрической конфигурации комплексов: 1) расстояние между плоскостями оснований в ДНК 3,4 Å, что соответствует расстоянию между атомами хлора в ДДП (3,3 Å) и отличается от расстояния 4,66 Å в *транс*-изомере; 2) только *цис*-изомеры способны образовывать хелатные связи. Кроме непосредственного взаимодействия с ДНК, активные комплексы могут влиять на связь между ДНК и протеинами [32—34].

II. КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПЛАТИНЫ (II) С ПУРИНОВЫМИ ОСНОВАНИЯМИ И ИХ НУКЛЕОЗИДАМИ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К пуриновым основаниям при $R=H$ относятся: гуанин (Gu) (I), гипоксантин (Hyp) (II), аденин (Ad) (III). Их нуклеозиды (при $R=\beta$ -D-рибозофуранозил): гуанозин (Gua), инозин (Ino), аденозин (Ado).



Наличие нескольких эндоциклических атомов азота, а также потенциально донорных экзоциклических групп и атомов (NH_2 , O) обуславливает амбидентатность лигандов и усложняет установление строения их комплексов. Для этой цели используют физические, преимущественно спектральные, методы: УФ-, ИК- и КР-спектроскопию, рентгеноэлектронную спектроскопию, круговой дихроизм, флуоресцентный анализ, атомную абсорбцию и, в большей степени, радиоспектроскопию на ядрах 1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{195}Pt ($I=1/2$). Сложность ИК-спектров лигандов и малая чувствительность УФ-спектров их к изменению способа связи ограничивает применение этих методов для определения строения комплексов. Наиболее информативны и однозначны методы ЯМР. Во многих работах спектральные методы применяются для изучения комплексобразования $Pt(II)$ с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями в растворах. Однако в этих условиях возможно существование ряда комплексных соединений. Большая определенность в отношении состава и строения комплексов может быть достигнута при спектральном изучении выделенных соединений. К окончательным заключениям относительно строения комплексов приводят рентгеноструктурные исследования, но их не всегда можно осуществить из-за трудностей выращивания монокристаллов. Потенциометрическое титрование щелочью используют для обнаружения протонированных NH -групп в координированных лигандах, характеристики влияния координации на кислотность лигандов, исследования состояния комплексов в различных средах (pH , $[Cl^-]$). Кондуктометрический метод применяют для изучения кинети-

ки замещения хлорид-ионов в реакциях *цис*-ДДП с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями и их нуклеозидами. Главная роль в установлении строения комплексов отводится методам ЯМР. Укажем здесь подробнее на возможности применения протонного магнитного резонанса (ПМР). Сравнение спектров ПМР свободных и координированных лигандов в D₂O позволяет получить сведения о нелабильных протонах (например Н(2) и Н(8) в молекуле аденозина). Координация вызывает изменения в спектре ПМР лигандов. Вследствие уменьшения электронной плотности при образовании донорно-акцепторной связи наблюдается дезэкранирование ближайшего к донорному атому протона и сдвиг его сигнала в слабое поле. Кроме того, из-за спин-спинового взаимодействия с магнитным ядром ¹⁹⁵Pt (ядерный спин $I=1/2$) сигнал близлежащего протона становится триплетным с соотношением интенсивностей 1:4:1 в соответствии с содержанием изотопа ¹⁹⁵Pt в природной платине (34%). Величина константы спин-спинового взаимодействия J^{195} , ¹H зависит от расстояния между ядрами ¹H и ¹⁹⁵Pt; так, в комплексах Pt(II) с анионом тимина $^3J=38$ Гц, $^4J=4-15$ Гц, а $^5J \approx 0$. Изучение спектров ПМР в ДМСО-d₆ позволяет охарактеризовать также состояние лабильных протонов групп NH₂, OH и SH в координированных лигандах.

В дальнейшем будут приведены примеры применения и других радиоспектроскопических методов к исследованию строения комплексов Pt(II) с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями.

1. Комплексные соединения Pt(II) с 6-оксопуринами и их нуклеозидами

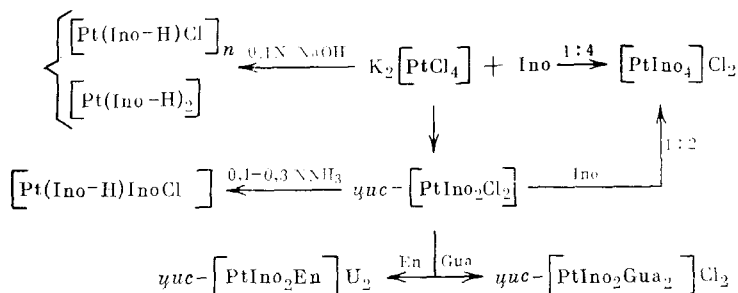
Поскольку *цис*-ДДП предпочтительно связывается гуанином ДНК, в большинстве работ изучалось взаимодействие гуанина и гуанозина с комплексными соединениями Pt(II). Реакции с их антиметаболитами — гипоксантином и инозином посвящено меньшее число работ. Гуанин, гипоксантин и их нуклеозиды могут координироваться как в виде нейтральных молекул, так и в виде анионов, через различные донорные атомы. При этом возможны следующие основные способы координации: а) монодентатная — через гетероатомы N(7), N(1), N(9) (для оснований); б) бидентатная — через атомы N(7) и O(6); в) мостиковая — с участием атомов N(7) и N(1) или O(6).

а) Монодентатный тип связи

Дифференциальным спектрофотометрическим методом исследовано взаимодействие *цис*-ДДП и *транс*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] с гуанозином и инозином в растворах при различных рН [13]. Показано, что *цис*- и *транс*-изомеры реагируют с оксопуринами одинаково, координируя их по монодентатному типу. При низких рН связь осуществляется через атом N(7) при высоких (рН>9) — через депротонированный атом N(1). Заключение о подобном связывании подтверждено данными для 7- и 1-метилзамещенных инозина и гуанозина. Связь Pt(II) через N(7) установлена спектрофотометрически и для гипоксантина [35, 36]. Однако спектрофотометрический метод, в особенности в применении к растворам, содержащим смеси продуктов, не может дать точный ответ о месте связывания лиганда. Более перспективны работы, в которых производилось выделение комплексов. С гуанозином и инозином получены комплексы Pt(II) различных типов — нейтральные, катионные, анионные с различным количеством молекул пуринов. Реакции нуклеозидов с *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] и [Pt En Cl₂] (En — этилендиамин) приводят к образованию смешанных тетраминнов состава [PtA₂L₂]Cl₂, где L — гуанозин, инозин, ксантин [37]. Реакции K₂[PtX₄] с нуклеозидами при соотношении нуклеозид/платина, равном 2, сопровождаются образованием *цис*-неэлектролитов [PtL₂X₂] X=Cl, Br; L=Ino, Gua [38]. При соотношении, равном 1, образуются анионные комплексы K[PtLCl₃] [39]. Выделены катионные комплексы с четырьмя молекулами нуклеозидов —

[Pt Ino₄]Cl₂, [Pt Gua₄]Cl₂, *цис*-[Pt Ino₂ Gua₂]Cl₂ [40, 41]. Все эти соединения содержат моновалентно связанные молекулы нуклеозидов.

Реакции инозина с комплексами Pt(II) могут быть переданы следующей схемой:



Место координации в инозине определено методом ПМР. В спектре ПМР выделенных в работе [37] соединений сигнал протона Н(8) смещался в слабое поле на 0,8 м.д., а протона Н(2) — всего на 0,4 м.д. Сигнал Н(2) в комплексах оставался синглетным, а Н(8) становился триплетным за счет спин-спиновой расщепления с ядром ¹⁹⁵Pt. Эти данные позволили авторам заключить, что инозин связан с Pt(II) через N(7). Подобный способ связи имеет место и в других комплексах Pt(II) с моновалентно координированным инозином и гуанозином [38—41]. В работе [42] для определения донорного атома гуанозина применены методы ПМР и ЯМР ¹³C, с помощью которых установлена координация Pt—N(7): сигнал Н(8) триплетный, ³J¹⁹⁵Pt—¹H(8)=24 Гц; в спектре ЯМР ¹³C ΔδС(5) и ΔδС(9) при координации превышают изменения химсдвигов других атомов углерода. Имеющиеся рентгеноструктурные исследования подтвердили моновалентный способ связывания гуанозина и инозина через атом N(7) на примерах комплексов [Pt(NH₃)₂Gua₂]·Cl₃/2(ClO₄)₁/2 [42], [Pt En Gua₂]Cl₃/2H₂O [43], [Pt dien Gua]·(ClO₄)₂ (dien — диэтилентриамин) [44]. Такой же способ наблюдается в комплексах с 9-метилгуанином [Pt(9-CH₃Gu)₄]Cl₂ [45] и с нуклеотидом инозина [Pt(NH₃)₂(5'-IMP)₂]; (5'-IMP — 5'-инозинмонофосфат) [29].

Среди комплексных соединений Pt(II) с моновалентной координацией 6-оксопуринов почти нет выделенных изомерных триамминов типа [PtA₂LCI]Cl, где A=NH₃, 1/2En; L=Gu, Gua, Hup, InO. Комплексы подобного типа могут образовываться на первой стадии взаимодействия ДДП с основаниями ДНК. Они представляют интерес в качестве объектов для испытания на противоопухолевую активность, так как содержат один лабильный ион Cl⁻, наряду с молекулой липофильного лиганда, и хорошо растворимы в воде. Синтезированы изомерные триаммины [Pt(NH₃)₂LCI]Cl и *цис*-[PtEn LCI]Cl (L — инозин, гипоксантин) [46, 47]. Вещества получены действием инозина или гипоксантина на изомерные неэлектролиты [Pt(NH₃)₂Cl₂] и *цис*-[PtEn Cl₂] в соотношении 1:1. Тип ионного распада и внутрисферное нахождение ионов хлора установлены кондуктометрически (μ 110—120 Ом⁻¹·см²·моль⁻¹) и ИК-спектроскопически (ν_{Pt-Cl} 328÷337 см⁻¹). Частота ν_{C=O} мало меняется при координации. Исследованы кислотные свойства комплексов и их гидролитическая устойчивость. Координация приводит к значительному усилению кислотных свойств инозина: рK_a свободного инозина составляет 8,9 (диссоциация N(1)H), а для изомерных триамминов [Pt(NH₃)₂InoCl]Cl рK_a 7,18 (*транс*-) и 7,85 (*цис*-) при ионной силе 0,3 (0,3N KCl). Выделены изомерные комплексы тетраамминовых типов [Pt(NH₃)₂Ino₂]Cl₂ и *цис*-[PtEn Ino₂]Cl и изучены их кислотные свойства. Тетраамминовые комплексы проявляют свойства слабых двухосновных кислот с близкими константами диссоциации: величины рK_a¹ и рK_a² для *цис*-формы равны 7,00 и 9,1, а для *транс*-формы 6,65 и 8,0. Мень-

шая кислотность *цис*-изомера отражает большее *транс*-влияние NH_3 по сравнению с инозином.

По отношению к гидролизу менее устойчивым является *цис*-триаммин $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{InoCl}]\text{Cl}$: константы устойчивости ($0,1 \text{ N KNO}_3$, 25°C) равна $7,1 \cdot 10^2$, а для *транс*-формы $1,4 \cdot 10^3 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1}$ [46, 47]. Подобная закономерность наблюдается и для изомерных аденозинсодержащих триамминов. По-видимому, расположение громоздкой молекулы нуклеозида по соседству с ионом хлора способствует понижению устойчивости связи $\text{Pt}-\text{Cl}$.

Следует отметить, что синтез триамминов сопряжен с некоторыми трудностями вследствие возможной примеси комплексов тетраамминового типа. Легче получаются эти соединения при использовании замещенных лигандов. Так, с N^2, N^2 -диметил-9-метилгуанином выделен хлоридный комплекс триамминового типа. Исследование геометрии этого соединения позволило приписать меньший структурный *транс*-эффект $\text{N}(7)$ -координированному пуриновому основанию по сравнению с ионом Cl^- : длина связи $\text{Pt}-\text{N}$ на *транс*-координате $\text{H}_3\text{N}-\text{Pt}-\text{Cl}$ на $0,3 \text{ \AA}$ превышает длину связи на *транс*-координате $\text{H}_3\text{N}-\text{Pt}-\text{пури}$ [48].

На основании имеющихся данных можно считать доказанным, что предпочтительным местом связи гуанозина, инозина и гипоксантина с центральным атомом $\text{Pt}(\text{II})$ является атом $\text{N}(7)$, несмотря на то, что основность этого атома весьма слаба ($\text{p}K_b \text{ N}(7)$ для Gua 11,9, Нур 12,1, Ино 13,0), а способность к кислотной диссоциации $\text{N}(1)\text{H}$ значительна ($\text{p}K_a \text{ N}(1)\text{H}$ для Ино 8,7, Нур 8,8, Gua 9,2) [49], так что, казалось бы, должны образоваться анионные комплексы с замещением протона $\text{N}(1)\text{H}$, а не комплекса с нейтральными нуклеозидами. По-видимому, основность атомов азота $\text{N}(7)$ и кислотность группировки $\text{N}(1)\text{H}$ не являются факторами, определяющими устойчивость связи нуклеозидов с кислотой $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$, значительно более мягкой, чем протон.

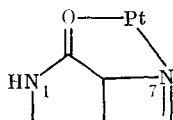
Координация гуанозина через атом $\text{N}(7)$ в нейтральной среде характерна и для другой «мягкой» кислоты CH_3^+Hg [49].

Монодентатная координация гуанина через $\text{N}(7)$ -атом наблюдается и в реакциях *цис*-ДДП с ДНК при внутринитесвом связывании *цис*-ДДП атомами $\text{N}(7)$ соседних молекул гуанина [50–52].

В щелочной среде можно ожидать связывания $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ и CH_3^+Hg с нуклеозидами за счет отщепления протона от $\text{N}(1)\text{H}$. Выделенные в этих условиях нерастворимые в воде неэлектролиты $[\text{Pt}(\text{Ino}-\text{H})_2]$, $[\text{Pt}(\text{Gua}-\text{H})_2]$ [38], по результатам КР- и ПМР-спектроскопии [53, 54], являются полимерами и содержат мостиковые анионы нуклеозидов, связанные с атомами $\text{Pt}(\text{II})$ не только за счет депротонированной $\text{N}(1)\text{H}$ -группы, но и за счет координации с участием $\text{N}(7)$ -атома. Монодентатное связывание нуклеозидов через протоцированную группу $\text{N}(1)\text{H}$ для комплексов $\text{Pt}(\text{II})$ не характерно. Только при блокировании атомов $\text{N}(7)$ и $\text{N}(9)$ в 7,9-диметилгуанине и 7,9-диметилгипоксантине метильными группами удастся осуществить монодентатную координацию гуанина и гипоксантина за счет $\text{N}(1)\text{H}$ -групп. Так, исследована кристаллическая структура выделенных комплексов $[\text{Pt} \text{ dien } 7,9-(\text{CH}_3)_2\text{Нур}] \cdot (\text{PF}_6)_2$ и $[\text{Pt} \text{ En } (7,9-(\text{CH}_3)_2\text{Нур})_2] (\text{PF}_6)_2$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(7,9-(\text{CH}_3)_2\text{Нур})_2] \cdot (\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [55–57]. Эти комплексы интересны и тем, что они по своему строению в определенной степени аналогичны комплексам $\text{Pt}(\text{II})$ с циклическими амидами — α -пирролидоном и α -пиридоном [58, 59], содержащими фрагмент NHCO .

б) Бидентатное связывание

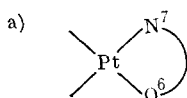
Бидентатное связывание 6-оксопуринов и их нуклеозидов с $\text{Pt}(\text{II})$ по типу хелата $\text{N}(7)-\text{O}(6)$ является предметом многочисленных дискуссий и до сих пор не доказано непосредственно рентгеноструктурным методом. Хелат подобного типа возможен только для *цис*-изомера.



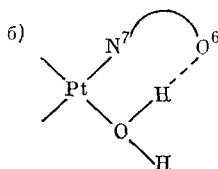
Поскольку только *цис*-изомер обладает противоопухолевой активностью, ряд исследователей усматривают причину различия в активности изомеров $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ в том, что *цис*-изомер образует с гуанином ДНК такой хелат, а *транс*-изомер не образует [29, 30, 31, 38, 60, 61].

С целью моделирования образования такого хелата при взаимодействии ДДП с ДНК изучались реакции ДДП с 6-оксопуринами. Исследовались выделенные соединения, формально отвечающие по составу бидентатному способу связывания 6-оксопуринов и их нуклеозидов, такие, как *цис*- $[\text{PtA}_2\text{L}]^{2+}$ и *цис*- $[\text{PtA}_2(\text{L}-\text{H})]^+(\text{L}-\text{H})^-$ — анион лиганда, а также комплексы, образующиеся в растворах. Для комплексов этого состава могут быть предложены следующие структурные формулы:

Мономерные комплексы:

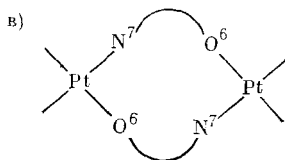


прямая бидентатно-хелатная связь

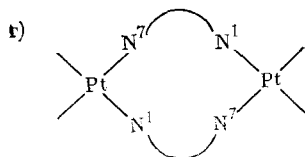


косвенное хелатирование за счет Н-связи между атомом О(6) и протоном координированной молекулы воды.

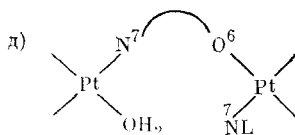
Ди- или полиядерные комплексы с мостиковой связью:



мостик $\text{N}(7)-\text{O}(6)$



мостик $\text{N}(7)-\text{N}(1)$



мостик $\text{N}(7)-\text{Pt}-\text{O}(6)$ с монодентатными молекулами H_2O и 6-оксопурина.

Аналогичные типы связей предполагаются и для координированных анионов 6-оксопуринов. Прямой ответ на вопрос о строении может быть получен рентгеноструктурным методом, но это не всегда возможно из-за трудности выделения пригодных для рентгеноструктурного анализа кристаллов. Поэтому возможность хелатирования исследуют в основном спектральными методами — ИК, КР, ЯМР, флуоресцентными, атомно-абсорбционными методами, рентгеноэлектронной спектроскопией и др.

Однако при этом в лучшем случае получают информацию об участии атома O(6) 6-оксопурина в координационной связи с Pt(II), но не о моно- или полиядерном строении комплексов. Для этого необходимы измерения молекулярной массы, что затруднено электролитным характером соединений и плохой растворимостью их в неполярных растворителях. Из-за предпочтительного связывания *цис*-ДДП гуанином ДНК, большая часть исследований посвящена выяснению способа связывания гуанина, гуанозина и их производных в комплексах с Pt(II).

В ряде работ выделены и исследованы комплексы, отвечающие по составу бидентатной координации [62]: $[\text{Pt dat Gua}]\text{Cl}_2$, где *dat* — 3,4-диаминотолуол. Реакцию $[\text{Pt dat Cl}_2]$ с гуанозином проводили в диметилформамиде, выделяли комплекс добавлением смеси ацетон/эфир (1:1). Перекристаллизация комплекса $[\text{Pt dat Gua}]\text{Cl}_2$ из смеси этанол/эфир приводит к образованию комплекса триамминового типа с монодентатно связанным гуанозином $[\text{Pt dat Gua Cl}]\text{Cl}$. Частота валентного колебания $\nu_{\text{C=O}}$ в комплексе $[\text{Pt dat Gua}]^{2+}$ (1645 см^{-1}) значительно уменьшается по сравнению с комплексом, содержащим монодентатно координированный гуанозин — $[\text{Pt dat Gua Cl}]^+$ (1685 см^{-1}) и со свободным гуанозином; на основании этого авторы делают заключение об образовании в первом соединении неустойчивого хелата по типу N(7)—Pt—O(6). С этим предположением согласуется и изменение химического сдвига N(1)H в спектре комплексов (в DMCO-d_6): для $[\text{Pt dat Gua}]\text{Cl}_2$ 10.82, а для $[\text{Pt dat Gua Cl}]\text{Cl}$ 10.70 м.д.; в первом комплексе дезэкранирование увеличивается за счет участия O(6) в координации.

Методом рентгеноэлектронной спектроскопии показано, что в выделенных твердых комплексах *цис*-ДДП с ДНК энергия ионизации 1s O(6) гуанина понижается на 0,5—0,7 эВ, в то время, как при связывании *транс*-изомеров такого понижения не наблюдается [63]. Способные к хелатированию комплексы — ДДП, $[\text{PtEnCl}_2]$, их аквоформы, в значительной степени понижают интенсивность флуоресценции в системе ДНК—этидиумбромид [64]. Методом атомной абсорбции обнаружено, что в комплексах с предполагаемой хелатной связью $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Gua}]\text{Cl}_2$ и $[\text{PtEn Gua}]\text{Cl}_2$ интенсивность абсорбции в два раза меньше, чем в комплексах с монодентатной координацией гуанозина [65]. Потенциометрическими измерениями установлено, что реакция ДДП с гуанином ДНК сопровождается отщеплением двух ионов хлора на молекулу комплекса, а в реакции с *транс*-изомером — одного [31]. Заключение об образовании хелата Pt(II) с гуанином через атомы N(7) и O(6) сделано также на основании спектров кругового дихроизма [66].

В работе [67] описаны комплексы, в которых можно предположить бидентатную координацию нейтральной молекулы гуанозина — $[\text{PtEnGua}](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{PtEnGua}](\text{ClO}_4)_2$, синтезированные действием гуанозина на раствор *цис*- $[\text{PtEn}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ в соотношении 1:1 при 40°С в течение 1 дня. Внешнесферное нахождение ионов NO_3^- и ClO_4^- следует из ИК-спектров ($\nu_{\text{NO}_3^-}$ 1380 см^{-1} , $\nu_{\text{ClO}_4^-}$ 1100 см^{-1}) и кондуктометрических данных, соответствующих распаду комплексов по типу 1:2-электролитов. Сравнительное изучение ИК-спектров в области $\nu_{\text{C=O}}$ для комплексов с монодентатной и предполагаемой бидентатной координацией гуанозина показало, что в последних частота $\nu_{\text{C=O}}$ понижена примерно на 20 см^{-1} . При добавлении 1 экв. NaOH к водным растворам комплексов величина pH возрастает от 4,5 до 7,2, но по мере течения реакции падает до 6,9. Добавление спирта приводит к выделению соединений $[\text{PtEn}(\text{Gua—H})]\text{X} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, где $\text{X} = \text{ClO}_4^-$, NO_3^- и $[\text{PtEn} \cdot (\text{Gua—H})]\text{I} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. В итоге авторы считают возможным образование хелата, в особенности для аниона $(\text{Gua—H})^-$, но в концентрированных растворах не исключают и существование полимерных частиц с мостиковыми анионами.

Бидентатная координация анионов 6-оксопуринов в комплексах Pt(II) предполагается в работах [38, 67, 68, 69]. Разбавленные растворы (10^{-4} мол.л $^{-1}$) комплексов состава $[\text{PtEn}(\text{Gua—H})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,

[PtEn(Gua—H)Cl], [PtEnGua](NO₃)₂, судя по спектрам кругового дихроизма, не содержат полимеров: спектры этих комплексов аналогичны спектрам свободного гуанозина и его аниона, но отличаются от спектров [PtEnGua₂]Cl₂, где взаимодействие двух соседних молекул гуанозина приводит к бифазному сигналу [67, 70]. Для решения вопроса о возможном хелатировании инозина в реакциях с комплексами Pt(II) применены методы ЯМР ¹⁹⁵Pt и ¹⁵N [71]. Спектры ЯМР ¹⁹⁵Pt дают ценную информацию о строении комплексов платины. Химсдвиг ядер ¹⁹⁵Pt значительно меняется в зависимости от природы донорных атомов в координационном узле и от геометрической конфигурации комплекса. Например, химсдвиги в спектрах изомерных аквакомплексов [Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ различаются на 209 м.д. Запись спектров ЯМР ¹⁹⁵Pt обычно производят на образцах, обогащенных ¹⁵N, так как ядра ¹⁴N, обладающие квадрупольным моментом, уширяют сигналы. Константа спин-спинового взаимодействия ¹J(¹⁹⁵Pt—¹⁵N) чувствительна к природе *транс*-лиганда, что, в свою очередь, может быть использовано и для определения донорных атомов, и для оценки *транс*-влияния. Образование полимерных гидроксокомплексов при стоянии растворов *цис*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ наглядно прослеживается по спектрам ЯМР ¹⁹⁵Pt: химсдвиг в свежеприготовленных растворах равен —1593 м.д. (внешний стандарт Na₂PtCl₆), а при выдерживании раствора появляются новые сигналы при —1161,8 м.д. и —1520 м.д., относящиеся соответственно к [Pt(NH₃)₂OH]₂²⁺ и [Pt(NH₃)₂OH]₃³⁺ [30, 72—74].

В спектрах ЯМР {¹H}—¹⁹⁵Pt с подавленным резонансом протонов смеси *цис*-[Pt(¹⁵NH₃)₂Cl₂] с инозином в соотношении 1:1 наблюдались сигналы исходного комплекса — триплет, ¹J(¹⁹⁵Pt—¹⁵N)=312 Гц, и широкие сигналы, обусловленные образованием комплексов три- и тетраминового типов с инозином; сигналов, соответствующих связи ¹⁹⁵Pt—O(6), которая должна быть в хелате, не обнаружено [71]. Однако в смеси *цис*-[Pt(¹⁵NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ с инозином (1:1) авторы допускают образование хелата N(7)—Pt—O(6), поскольку в спектре ЯМР {¹H}—¹⁵N этой системы имеется дополнительный сигнал, смещенный на 2 м.д. в высокочастотную сторону по сравнению с моноаквотриамминовым комплексом. В растворе *цис*-[Pt(¹⁵NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ с 5'-аденозинмонофосфатом, где образование хелата маловероятно, этот сигнал отсутствовал.

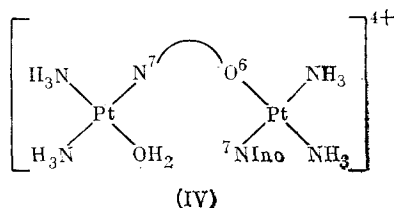
Косвенное хелатирование наблюдается в комплексах гуанозина с Co(II) [75], Cu(II) [76], Ni(II) [77]. Рентгеноструктурным методом доказано прямое хелатирование для комплексов Cu(II) с теофиллином, структурным аналогом гуанина [78]. Этим же методом установлено, что связанный с ДНК фрагмент ДДП—*цис*-Pt(NH₃)₂²⁺ располагается вблизи атомов N(7) и O(6) гуанина [79]. Квантовохимические расчеты согласуются с хелатированием [80]. Выделены комплексы палладия с хелатированными анионами [Pd(Ino—H)₂] и [Pd(Gua—H)₂] [81]. Координация аниона гуанозина через депротонированный атом N(1) наблюдалась в реакциях *цис*-[Pt(ДМСО)₂Cl₂] с инозином в щелочной среде [82].

Более благоприятные для хелатирования стереохимические соотношения имеют место для 6-меркаптопуринов, так как увеличение длины связи С—S способствует уменьшению напряжений при образовании хелата S(6)—N(7). Получены комплексы Pd(II) с подобной связью [83—85]. Описаны комплексы Pt(II) и Pd(II) с бидентатносвязанными 6-меркаптопурином и его анионом катионного, анионного и неэлектролитного типов [86]. Изомерные диамины [Pt(NH₃)₂Cl₂] различно реагируют с 6-меркаптопурином (6-mp): в *цис*-изомере замещаются все лиганды и образуется комплекс [Pt(6-mp—H)₂], а в *транс*-изомере только два иона Cl[–], что обусловлено сильным *транс*-влиянием 6-меркаптопурина. Образование связей Pt—S и Pt—N в хелатах подтверждено методом EXAFS [87].

Имеются экспериментальные и теоретические исследования, противоречащие предположению об образовании прямого хелата по типу

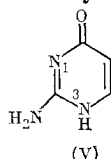
N(7)—O(6). Стереохимические возражения были выдвинуты в работе [76]. Методами КР и ПМР исследовано взаимодействие комплексов $[\text{PtEn}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ и $[\text{PtEnCl}_2]$ с инозином и его производными при различных pH [53, 54]. В щелочной среде при отношении $\text{Ino}/\text{Pt} \leq 2$ образуются комплексы с одним или двумя анионами инозина. При этом сигналы Н(8) и Н(2) смещаются в сильное поле. При увеличении отношения Pt/Ino от 1 до 4 спектры ПМР качественно меняются — сигналы становятся широкими, что приписывается образованию полимерных частиц, содержащих мостиковые анионы инозина с участием атомов N(1) и N(7).

С целью изучения возможного хелатирования *цис*-ДДП с инозином и гипоксантином, нами синтезированы комплексы *цис*- $[\text{PtA}_2\text{L}](\text{NO}_3)_2$, ($\text{A}=\text{NH}_3$, $1/2\text{En}$; L — инозин, гипоксантин), отвечающие по составу бидентатному связыванию, и проведено сравнение спектральных характеристик и кислотных свойств этих соединений и комплексов триамминового типа $[\text{PtA}_2\text{LCl}]\text{Cl}$ с монодентатной координацией лигандов. Комплексы *цис*- $[\text{PtA}_2\text{L}](\text{NO}_3)_2$ получали действием эквимольного количества лиганда на раствор *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ и осаждали ацетоном [47]. Кривые кислотного титрования полученных комплексов резко отличаются от кривых титрования комплексов с монодентатно связанными лигандами: кислотность комплексов *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{L}](\text{NO}_3)_2$ значительно выше, кривые состоят из небольшого начального участка, соответствующего оттитровыванию сильной кислоты (0,20÷0,25 экв. $\text{OH}^-/\text{моль}$), и второго участка в области pH 6÷8. Из величин pH этого участка можно заключить, что он отвечает оттитровыванию координированной молекулы воды в комплексе *цис*- $[\text{PtA}_2\text{LH}_2\text{O}]^{2+}$. Сравнение кривых титрования комплекса *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Ino}](\text{NO}_3)_2$ и изомерных моноаквокатионов $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{InoH}_2\text{O}]^{2+}$, приготовленных из соответствующих триамминов снятием иона Cl^- действием AgNO_3 , приводит к следующим заключениям: 1) кривые титрования *цис*- и *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \cdot \text{InoH}_2\text{O}]^{2+}$ мало отличаются друг от друга; это противоречит предположению о существовании хелата N(7)—Pt—O(6) в растворах, так как способность к хелатированию свойственно только *цис*-изомеру, что должно было бы привести к различию в кривых титрования; 2) кривые титрования изомерных моноаквокатионов и *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Ino}](\text{NO}_3)_2$ тоже близки друг к другу. Отсюда можно заключить, что растворы этих соединений содержат аналогичные по составу и строению формы. Ими могут быть: 1) мономерный аквокатион *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{InoH}_2\text{O}]^{2+}$; 2) димерные и полимерные катионы, связанные мостиковыми молекулами инозина за счет атомов N(7) и O(6), в которых кислотная диссоциация N(1)H усилена. Из соотношения участков кривых титрования можно оценить содержание этих форм: 75% платины находится в виде моноаквокатиона, а 25% — в виде димера. Участие атома O(6) в координационной связи следует из спектров ЯМР ^{13}C комплекса $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Ino}] \cdot (\text{NO}_3)_2$ в D_2O : 1) в комплексе наиболее смещены в слабое поле сигналы C(5) и C(8) инозина, что указывает на связь Pt—N(7); 2) сигнал C(2) при этом мало меняется, т. е. связи Pt—N(1) нет; 3) сигнал C(6) резко отличается по форме от сигнала в комплексах с монодентатной координацией инозина — он имеет мультиплетную структуру, значительно уширен и смещен в слабое поле. Сравнение рентгеновских эмиссионных спектров комплексов *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Hур}]\{\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4\}_2$ и *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Hур})_2]\{\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4\}_2$ указывает на уменьшение электронной плотности на атоме O(6) в первом соединении, что согласуется с участием этого атома в координационной связи. Спектры кругового дихроизма этих соединений имеют, подобно свободному инозину и комплексам *транс*-конфигурации, монофазный характер в отличие от *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Ino}_2]\text{Cl}_2$, где возможно расщепление полосы за счет π -взаимодействия близко расположенных молекул инозина. Совокупность данных привела нас к заключению, что димерному катионному комплексу можно приписать формулу (IV).



В статье, опубликованной через полтора года после нашего сообщения [88], тоже применен метод кислотного титрования изомеров $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-C}_2\text{H}_5\text{Gu})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ для обнаружения хелатообразования. На основании близости кривых титрования изомеров сделано заключение об отсутствии хелатов со связью $\text{N}(7)\text{—Pt—O}(6)$. Расход щелочи при титровании до скачка pH при 8 составлял, как и в нашем случае, 1 экв./моль Pt; также наблюдался и сильнокислотный участок, соответствующий расходу 0,25 экв. OH^- /моль. Характер кривой титрования объяснен также кислотной диссоциацией H_2O в *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-C}_2\text{H}_5\text{Gu})\cdot\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ и димера, содержащего мостиковую и терминальную молекулы 9-этилгуанина. Предположено, что мостиковые связи осуществляются через атомы N(7) и N(1) 9-этилгуанина, а сильные кислотные свойства обусловлены диссоциацией N(3)H в необычной таутомерной форме 9-этилгуанина. Участие в мостиковых связях атома N(1) мы считаем менее вероятным, чем атома O(6). В аналогичных комплексах с инозином связь $\text{Pt—O}(6)$ подтверждена рядом методов кроме того, необычная таутомерная форма 9-этилгуанина с протоном у N(3) соответствует

одной из таутомерных форм изоцитозина:

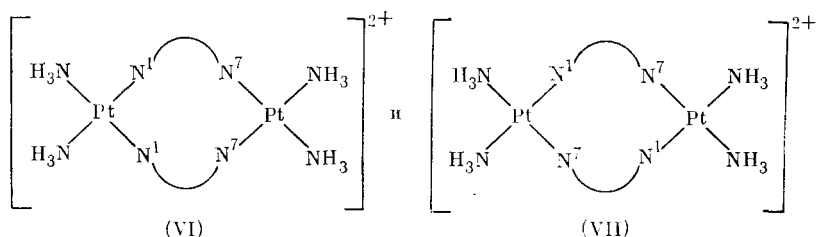


Однако изоцитозин обладает слабыми кислотными свойствами (K_a $3,2 \cdot 10^{-10}$), а величина K_a синтезированного нами комплекса *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \cdot (\text{изо-Cyt})\text{Cl}]\text{Cl}$ равна $1,3 \cdot 10^{-7}$. Поэтому вряд ли сильная кислотность первого участка кривой титрования связана с образованием подобного таутомера.

В работе [89] использовано сочетание наиболее современных методов исследования — высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и ЯМР на ядрах ^{195}Pt для изучения природы продуктов, образующихся в реакциях *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ с гуанином и его метилзамещенными при различных соотношениях и концентрациях компонентов, различной величине pH (2 и 7), различием времени выдерживания (температура 60°C). Метод ВЭЖХ улавливает образование в растворах ряда соединений. Преобладающие комплексы выделены препаративно и проанализированы. В их число входят биядерные комплексы с одним или двумя мостиковыми анионами гуанина — $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4 \cdot (\text{Gu—H})](\text{NO}_3)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\text{Gu—H})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и мономерный комплекс $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Gu—H})\text{Gu}]\text{NO}_3$. Образование комплексов с хелатосвязанными молекулами или анионами гуанина не наблюдалось.

в) Мостиковая координация пуринов и их нуклеозидов

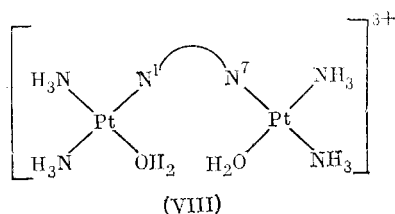
К комплексам этого типа относятся уже упомянутые биядерные комплексы с мостиковыми анионами гуанина. Комплекс $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4 \cdot (\text{Gu—H})](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ содержит по спектрам ЯМР ^{195}Pt координационный узел PtN_4 ; два сигнала ядер ^{195}Pt (-2416 и -2468 м. д.) указывают на наличие двух изомеров:



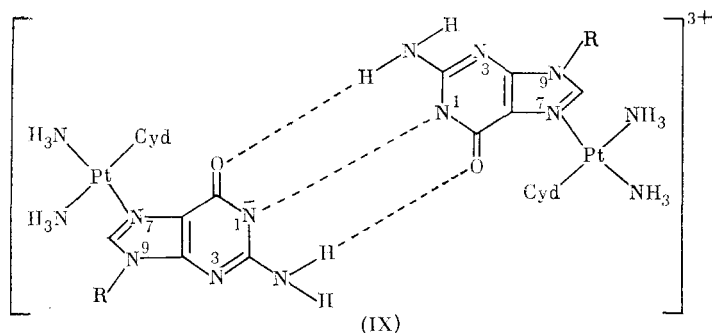
«голова к голове»

«голова к хвосту»

В спектре ЯМР ^{495}Pt димера $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\text{Gu}-\text{H})](\text{NO}_3)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ имеется один сигнал при -1015 м. д., что соответствует узлу PtN_3O и координационной формуле:



В обоих соединениях мостик осуществляется за счет атомов N(1) и N(7) аниона гуанина. Образованием димеров с мостиковой связью инозина и гуанозина через атомы N(7) и O(6) мы объясняем кислотные свойства комплексов $[\text{PtA}_2\text{L}](\text{NO}_3)_2$ ($\text{A}=\text{NH}_3$, $1/2\text{Eu}$; $\text{L}=\text{Ino}$, Gua) [47, 90]. Такой способ связывания предполагался ранее в полимерных комплексах Pt(II) и Pd(II) с этими лигандами [91, 92]. Мостиковая связь через атомы N(3) и N(9) становится возможной для диметилированных по N(1) и N(7) производных гуанина [89]. Связывание двух атомов Pt(II) нейтральной молекулой гипоксантина через N(3) и N(9) установлено в комплексе $[\text{Pt}_2\text{Gly}_2\text{Cl}_4\text{Hyp}]$, Gly — глицин, образующемся в реакции $\text{K}_2[\text{PtGly}_2\text{Cl}_2]$ с гипоксантином, на основе одинакового сдвига сигналов H(2) и H(8) при координации [93]. Еще один способ связывания указан в димерном комплексе $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4\text{Cyd}_2\text{Gu}(\text{Gu}-\text{H})]^{3+}$, где Cyd — цитин, за счет трех водородных связей между гуанином и его анионом [94]:

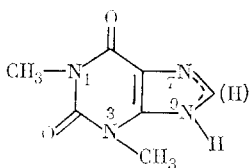


Заклучая этот раздел, можно сказать, что наличие хелата N(7)—Pt—O(6) в комплексах с отношением $\text{L}/\text{Pt}=1$, где L — 6-оксопурины или их нуклеозиды, не вытекает с очевидностью из спектральных и физико-химических исследований этих соединений и не подтверждено рентгеноструктурно. Более вероятным является существование этих соединений, особенно в растворах, в виде смеси моноядерных моноаквокомплексов и димерных или полимерных частиц, содержащих мостиковые нуклеозидные лиганды с участием атома O(6) в мостиковых связях. Соотношения между этими формами зависят от концентрации и величины pH растворов: в щелочной среде возрастает вероятность образования полимерных структур с мостиковыми анионами и не исклю-

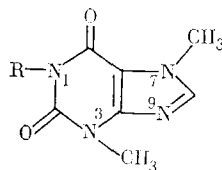
чно существование хелатов с анионами. Несомненно, требуется изучение строения этих соединений рентгеноструктурным методом и определение их молекулярной массы в растворах.

2. Комплексные соединения Pt(II) с 2,6-диоксопуринами

Изучались комплексные соединения Pt(II) и Pt(IV) с метилированными 2,6-диоксопуринами:



(X)



(XI)

N-1,3-диметилксантин, теofilлин (Thp) R=H : N-3,7-диметилксантин, теобромин (TeO), R=CH₃ : N-1,3,7-триметилксантин, кофеин (Cof)

Для теofilлина возможна таутомерия (протон находится у атома N(7) или N(9)). Эти лиганды относятся к биологически активным соединениям. Кофеин способствует усилению противоопухолевой активности ДДП [95]. Лиганды содержат блокированные метильными группами различные атомы азота в гетероцикле, что позволяет изучать связь металла с определенным атомом азота. Действием теofilлина на раствор K₂[PtCl₄] в 0,5 N HCl выделены комплексы состава (ThpH)₂[PtCl₄] и (ThpH)[PtThpCl₃], первый — с внешним катионом теofilлина, второй — с внешним катионом и координированной молекулой теofilлина, связь которой осуществлялась через атом N(9) [96, 97]. Анион теofilлина координируется в сфере Pt(IV) [98]: в реакции [Pt(CH₃)₃(H₂O)₃]⁺ с теofilлином натрия образуется комплекс состава [Pt(CH₃)₃ · (Thp—H)], содержащий анион (Thp—H) и связь Pt(IV)—N(7). Соединение мономерно в растворах ДМСО, C₂H₅ОН. Молекулярная масса комплекса в CHCl₃ и CH₂Cl₂ соответствует тримеру. На основании величин констант спин-спинового взаимодействия ¹H—¹⁹⁵Pt и ¹³C—¹⁹⁵Pt установлено, что анион теofilлина играет роль тридентатного лиганда, образуя хелатную связь через атомы N(7) и O(6) с Pt(II) и мостиковую связь через N(9) с другим атомом Pt(II).

С кофеином выделен и структурно изучен комплекс (PPh₃CH₃)[PtCofCl₃], где (PPh₃CH₃)⁺ — трифенилметилфосфониевый катион; связь кофеина с Pt(II) осуществляется через атом N(9) [99]. У анионного комплекса K[PtCofCl₃] обнаружена противоопухолевая активность: по отношению к лимфоцитолейкемии Р-388 коэффициент ингибирования составлял 150%. Смешанные неэлектролиты состава (MCofLCl₂) (M=Pt(II), Pd(II); L=Ado, Ino, Gua) выделены при взаимодействии эквимольных количеств нуклеозидов и K[PtCofCl₃] в водно-диметилсульфоксидном растворе [100]. Методами ПМР и ЯМР ¹³C установлена координация кофеина через атом N(9), а нуклеозидов — через атом N(7). *цис*-Строение неэлектролитов следует из наличия двух полос поглощения в области Pt—Cl. Обработка комплексов щелочными растворами приводит к выделению комплексов с анионами нуклеозидов [MCof(Ino—H)Cl] и [MCof(Gua—H)Cl]. Понижение ν_{C=O} в анионах инозина и гуаноина по сравнению со свободными лигандами расценивается авторами как результат образования связи Pt—O(6) либо по типу хелата N(7)—Pt—O(6), либо по мостиковому типу.

Весьма необычен выделяющийся в небольших количествах в реакции K₂[PtCl₄] с кофеином (1:1) в 0,5 N HCl при 50°С продукт состава [Pt(Cof—H)Cl]₂ [100]. Димерное строение подтверждено измерением молекулярной массы. В длинноволновом ИК-спектре наблюдается полоса ν_{Pt—Cl} 305 см⁻¹, соответствующая мостиковой связи Pt—Cl—Pt. В спектре ПМР комплекса отсутствует сигнал протона Н(8), что объяс-

нено образованием σ -связи Pt—C(8). Однако предполагаемая структура нуждается в дальнейшем подтверждении, так как наличие σ -связи Pt—C(8) не доказано непосредственно методом ЯМР ^{13}C и мало вероятен гетеролитический распад связи C(8)—H в кислой среде. Следует отметить также, что до сих пор не описан ни один комплекс с анионом кофеина.

σ -Связь илидного, карбенового типа образуется между Ru(III) и C(8) кофеина при реакции с $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$ [101]. Выделен комплекс $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_2\text{Cof}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ с нейтральной молекулой кофеина, в котором рентгеноструктурно установлена связь Ru(III)—C(8). Расстояние Ru—C(8) (2,03 Å) соответствует прочной короткой связи. Комплексы с подобной связью $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{CofCl}]\text{Cl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{TeoCl}]\cdot\text{Cl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ описаны в работе [102]. В обоих комплексах связь Ru(III)—N(9) стерически затруднена группировкой N(7)CH₃. Теофиллин, в котором нет этой группировки, способен связываться как через N(7)-, так и O(6)-атом.

Для теофиллина и теобромина вследствие кислотной диссоциации N(7) и N(1)H, возможно образование комплексов с координированными анионами, причем в случае теофиллина образуются и связи Ru(III)—N(9) и Ru(III)—C(8). Есть связь типа M—C(8) и в комплексах HgCH_3^+ с ксантином [103].

В реакциях $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ получены неэлектролиты состава $[\text{PtThp}_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{PtCof}_2\text{Cl}]\text{Cl}$ [104]. Исходя из *цис*- и *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ выделены изомерные триаммины $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{LCl}]\text{Cl}$ и *цис*-тетраммины $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Thp})_2](\text{NO}_3)_2$. По данным спектров ЯМР ^{13}C наибольшее слабopольное смещение по сравнению с протонированными лигандами при координации наблюдается для сигналов атомов C(4) и C(8) (4—7 м. д.), что указывает на связь Pt—N(9). В изомерных комплексах с двумя молекулами теофиллина наблюдается два набора сигналов ядер ^{13}C : один, соответствующий координации через N(9)-атом, и второй, со значительным сдвигом C(5), что дает основание заключить о связи второй молекулы теофиллина через атом N(7). В этих соединениях имеет место также удвоение сигналов протона H(8) и метильных групп, что согласуется с предположением о связывании молекул теофиллина как через N(9)-, так и N(7)-атомы.

3. Комплексные соединения Pt(II) с аденином и аденозином

Аденин и его нуклеозид аденозин (III) относятся к числу 6-аминопуринов.

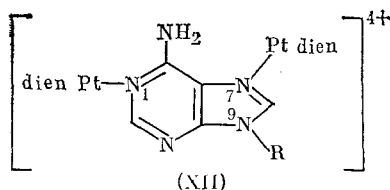
Аденин и аденозин обладают слабыми основными свойствами, что обусловлено возможностью протонирования по атому N(1): pK_a N(1)·H⁺ 4,1(Ad) и 3,6(AdO). К слабой кислотной диссоциации способна группа N(9)H в аденине: pK_a 9,8 [49]. Для этих лигандов можно предположить следующие основные типы координационной связи: 1) монодентатный — через атомы N(1) или N(7); 2) мостиковый, при котором молекула аденозина связывает два атома платины через атомы N(1) и N(7); 3) бидентатный, через N(1) (или N(7)) и NH₂-группу.

Монодентатная координация аденина и аденозина через NH₂-группу мало вероятна из-за p , π -сопряжения неподеленной электронной пары электронов NH₂-группы с кольцом. Так же мало вероятно участие в связях атома N(3), который блокирован близко расположенным остатком D-рибозы. Аденин, в дополнение к этим способам связи, способен координироваться в виде аниона за счет кислотной диссоциации группы HN(9).

Основные заключения о взаимодействии аденина и аденозина с комплексами Pt(II) сделаны в работах [105, 37]. Действием Ad, AdO, три- и тетраацетиладенозина на раствор $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ выделены неэлектролитные комплексы состава $[\text{PtL}_2\text{X}_2]$, X=Cl[−], Br[−]. В спектре ПМР комплексов наиболее смещен в слабое поле сигнал протона H(8): $\Delta\delta_{\text{H}(8)}$ 0,92 м. д., $\Delta\delta_{\text{H}(2)}$ 0,21 м. д.; это указывает на координацию лиганда через атом

N(7). Монодентатная координация аденозина наблюдалась и в работе [106]. К подобной координации способны также протонированные по N(1) аденозин и 9-метиладенин: в 3 н HCl образуются комплексы $[\text{Pt}(\text{AdoH})\text{Cl}_3]$, $[\text{Pt}(9\text{-CH}_3\text{AdH})\text{Cl}_3]$ [107]. Выделены и другие комплексы с аденозином, содержащие связь Pt—N(7): изомерные $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \cdot \text{Ado}_2]\text{Cl}_2$ [108], $[\text{PtAdo}_2]\text{Cl}_2$ [109]. Вместе с тем, для аденозина, по сравнению с оксопуринами и их нуклеозидами, имеется значительно больше указаний на участие атома N(1) в монодентатной связи с Pt(II). Координации аденозина через атом N(7) способствует кислая среда. В нейтральной среде на примере реакции $[\text{Pt}(\text{dien})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ с аденозином показано, что возможно и образование комплексов со связью Pt—N(1) [37, 110]. Сложный характер ПМР-спектра комплекса $[\text{Pt}(\text{TAA})_2\text{Cl}_2]$ (TAA — триацетиладенозин) — четыре сигнала вместо двух для H(2) и H(8) — объяснен образованием комплексов с тремя типами связи [105]: N(7)—Pt—N(7), N(1)—Pt—N(1), N(7)—Pt—N(1). Эти же три типа монодентатной связи аденозина наблюдались в реакциях $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]\text{Cl}$ с аденозином при отношении Ado/Pt=2 [111]. Продукты разделены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, их строение доказано путем спектрофотометрических измерений при различных pH. Двойственное связывание через атомы N(1) и N(7) наблюдалось и в комплексах Pt(II) с 9-метиладенином [112].

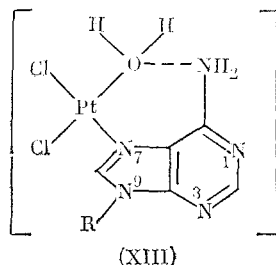
Образование биядерных комплексов с мостиковой координацией аденозина впервые обнаружено в растворах спектрофотометрически методом изомольных серий [113]. Аналогичный результат получен при изучении спектров ПМР растворов $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$, содержащих аденозин и избыток комплекса Pt(II), т. е. при соотношении Pt/L > 2 [37]. В этих условиях наблюдается примерно одинаковое смещение в слабое поле сигналов протонов H(2) и H(8) на $0,9 \div 1$ м. д. Оба сигнала становятся триплетными за счет спин-спиновой взаимодействия с ядром ^{195}Pt (константа $^3J_{^{195}\text{Pt}^1-\text{H}(2,8)}$ 26 Гц). Авторы считают, что в растворе образуются биядерные комплексы (XII) с мостиковой координацией аденозина:



Методом ПМР установлено наличие в растворах комплексов со связью Pt—N(1)—N(7)—Pt в реакциях $[\text{Pt}(\text{acac})\text{Cl}_2]$ (acac — ацетилацетон) и *цис*- $[\text{Pt}, \text{DMCO Cl}_2]$ с аденозином [114]. Изомерные *цис*- и *транс*-комплексы с подобной связью выделены в свободном виде: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl Ado Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]\text{Cl}_2$ и $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl Ado Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]\text{Cl}_2$ [115, 116]. Описаны также и анионные биядерные комплексы с мостиковыми молекулами аденозина $\text{K}_2[\text{PtCl}_3 \text{ Ado PtCl}_3]$ [39]. Склонность молекул аденина и аденозина к мостиковому способу связи проявляется в образовании полимерных комплексов. Описаны полиядерные комплексы с 9-метиладенином состава $[\text{Pt}(9\text{-CH}_3\text{Ad})\text{Cl}_2]$ [105]. Указано на образование ряда полимерных соединений в реакции $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ с аденином [117]. Выделен трехъядерный комплекс с анионами аденина (Ad—H)[−] состава $[\text{Pt}_3\text{Ad}(\text{Ad—H})_2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}][\text{PtI}_4]$ [118].

Бидентатное связывание аденина и аденозина с Pt(II) предполагает участие в координации NH_2 -группы и одного из гетероатомов азота — N(1) или N(7) (наиболее вероятно). Предположения о бидентатном связывании этих лигандов на основании спектрофотометрических измерений высказывались в работах [13, 113]. Выделены комплексы, по составу соответствующие этой координации $[\text{PtAdX}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$) и $[\text{Pt Ado I}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [119]. В спектре ПМР этих соединений в DMSO-d_6 наблюдается сильное слабопольное смещение сигнала NH_2 -группы, что

расценивается как указание на ее участие в связи. Выделены комплексы состава $[\text{PtAdoCl}_2]$, $[\text{PtAdCl}_2\text{H}_2\text{O}]$ и $[\text{PtAdCl}_2]$ [120]. Комплекс $[\text{PtAdoCl}_2]$ безводен, мономерен, в его ИК-спектре отсутствуют частоты, характерные для мостиковых связей $\text{Pt}-\text{Cl}-\text{Pt}$; по данным длинноволновой ИК-спектроскопии он имеет *цис*-конфигурацию. Для этого комплекса предполагается хелатное строение с участием NH_2 -группы и атома N(7). Для водного комплекса более вероятно образование хелата, в котором NH_2 -группа молекулы аденина связана водородной связью с атомом кислорода молекулы воды.

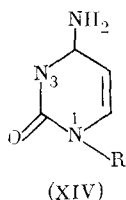


Нерастворимый комплекс $[\text{PtAdCl}_2]$, по-видимому, полимерен. Растворы неэлектролитных комплексов $[\text{PtAdCl}_2\text{H}_2\text{O}]$ и $[\text{PtAdoCl}_2]$ в ДМСО оказывают ингибирующий эффект в пределах 50—60% на четырех штаммах опухолей [121] и проявляют при этом меньшую токсичность, чем *цис*-ДДП. Катионные комплексы состава *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Ado}](\text{NO}_3)_2$, в которых также можно предполагать образование хелата с участием N(7) и NH_2 -группы, описаны в работах [115, 116]. Комплексы отличаются от соединений с монодентатной координацией аденозина по спектрам ПМР и кислотным свойствам. Однако окончательное заключение об их строении может быть сделано на основании рентгеноструктурного анализа, что пока не удается осуществить из-за отсутствия подходящих для этой цели кристаллов.

III. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ Pt(II) С ПИРИМИДИНОВЫМИ ОСНОВАНИЯМИ И ИХ НУКЛЕОЗИДАМИ

1. С цитозином и его производными

Цитозин (Cyt, (XIV), $\text{R}=\text{H}$), наряду с гуанином, относится к числу оснований ДНК, которые предпочтительно реагируют с комплексными соединениями платины. По способности взаимодействовать с ДДП цитозин стоит на втором месте после гуанина, а среди пиримидиновых оснований — на первом. Для цитозина и его нуклеозида цитидина (Cyd, (XIV), $\text{R}=\beta\text{-D-рибозофуранозил}$) наиболее характерна кетоаминная форма [122].



Цитозин и цитидин представляют собой амбидентатные лиганды, так как содержат несколько потенциальных донорных атомов. Ими могут быть гетероциклические атомы N(3) и N(1), экзоциклическая NH_2 -группа и экзоциклический атом кислорода.

Связь цитозина и его производных через экзоциклическую аминогруппу маловероятна по тем же причинам, что и в случае аденозина. Связывание ионов металла через аминогруппу становится возможным после ее депротонирования. В свободных лигандах кислотные свойства

NH₂-группы выражены весьма слабо, pK_a 16 [123], но координация приводит к их усилению. Рибозный остаток цитидина не участвует в координационной связи.

Основным местом координации цитозина и цитидина с ионами металлов является один из гетероциклических атомов азота. Для решения вопроса — какой именно — полезно сравнить способность этих атомов к протонированию. Из спектральных (ИК и ПМР) и рентгеноструктурных исследований, а также расчетов электронной плотности следует, что цитозин и цитидин протонируются по положению N(3) [124—126]. Величины pK_a составляют 4,6 для Cyt N(3)H⁺ и 4,2 для Cyt N(3)H⁺ [127]. Основываясь на этом, можно предположить, что координация цитозина и цитидина в сфере Pt(II) будет также осуществляться через атом N(3). Комплексообразование цитозина и его производных с Pt(II) в большинстве случаев изучалось в растворах с помощью спектров ПМР. В меньшей степени в литературе представлены работы, где выделены индивидуальные комплексы с этими лигандами и доказано их строение.

В одной из первых работ [13] методом дифференциальной спектрофотометрии при различных pH изучено взаимодействие цитидина с геометрическими изомерами [Pt(NH₃)₂Cl₂] при 37°С. Анализ спектров поглощения равновесной смеси привел авторов к заключению об образовании хелата с участием N(3) и 4-NH₂-группы в реакции с *цис*-изомером и о моодентатном связывании через атом N(3) в реакции с *транс*-изомером. Однако дальнейшие исследования не подтвердили образование хелата.

В работах [37, 128] изучали спектры ПМР растворов комплексов Pt(II) с цитозином и цитидином. В спектре ПМР свободного цитозина в ДМСО-d₆ наблюдаются два дублетных сигнала протонов H(6) 7,35 м. д. и H(5) 5,60 м. д., а также широкий сигнал NH₂-группы при 7,1 м. д. [129]. Константа спин-спинового взаимодействия $^3J_{H(5)-H(6)}$ 7 Гц. При комплексообразовании цитидина в реакции с [Pt dien Cl]Cl сигнал протона H(5) сдвигается в слабое поле на 0,13 м. д., что несколько больше, чем сдвиг протона H(6) (0,11 м. д.). Для протона H(5) наблюдалось спин-спиновое взаимодействие с ядром ¹⁹⁵Pt: вместо дублета возникали два триплета с соотношением интенсивностей 1 : 4 : 1. Величина константы спин-спинового взаимодействия $^4J_{Pt-^1H(5)}$ 8 Гц, что близко к наблюдаемому для *мета*-протона в комплексах Pt(II) с пиридином [130]. Расщепление сигнала протона H(6) на ядре ¹⁹⁵Pt не наблюдалось. Эти данные привели авторов к заключению о координации цитидина через атом N(3). Подобная связь осуществляется и при координации 5'-моонуклеотида цитидина, 5'-СМР (5'-цитидинмонофосфат) [128].

Обстоятельно исследованы спектры ПМР и ЯРМ ¹³C в растворах комплексов PtCl₂·2ДМСО и PdCl₂·2ДМСО в ДМСО-d₆ с цитозином и цитидином [129]. И в этих системах $\Delta\delta H(5)=0,18$ м. д. $>\Delta\delta H(6)=0,11$ м. д. В растворе цитозина в ДМСО-d₆ сигнал протонов NH₂-группы расположен при 6,91 м. д. и отделен от N(1)H(10,27 м. д.) Координация приводит к смещению сигнала протонов NH₂-группы в слабое поле и к расщеплению на две составляющие: 8,59 и 8,25 м. д. за счет заторможенности вращения вокруг связи C—N в комплексе. В спектрах ЯРМ ¹³C наибольшее смещение наблюдается для сигналов C(2) и C(4), причем оба сигнала смещаются в сильное поле: $\Delta\delta C(4)=1,3$ Гц, $\Delta\delta C(2)=3,1$ Гц. (WN90 Bruker спектрометр с напряжением 21,14 кГц в пульсирующем режиме Фурье). Координация влияет и на величину константы спин-спинового взаимодействия $^1J_{C-H}$, которая в большей степени меняется для атома углерода, расположенного ближе к центру координации: $\Delta^1J_{C(5)-^1H(5)}=10$ Гц $>\Delta^1J_{C(6)-^1H(6)}=3$ Гц. Таким образом, результаты этой работы убедительно доказывают участие атома N(3) в координации. К методическим недостаткам работы относится сложность спектров, вызванная тем, что реакции не проходят до конца (~80%), и в растворах содержится свободный лиганд. Авторам не удалось также обнаружить спин-спинового взаимодействия ¹⁹⁵Pt—¹H. Как указано в работе [131], одной из причин, затрудняющих проявление спин-спинового

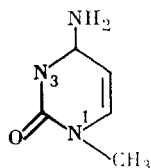
расщепления, может быть возникающая при съемке на высоких частотах (~ 100 МГц) анизотропия релаксации химических сдвигов.

Для цитозина и цитидина нехарактерно образование хелатов типа $N(3)-Pt-NH_2$ в реакциях с комплексами $Pt(II)$. Подобная связь предполагалась в работе [119] для комплексов состава $[Pt\ Cyt\ I_2]$, но без достаточно убедительных доказательств.

Большой интерес представляют цитозин- и цитидинсодержащие комплексы $Pt(II)$ триамминового типа — *цис*- $[PtA_2LX]X$ ($A=NH_3$, $1/2En$). Эти соединения могут образовываться на первой стадии реакции ДДП и $[PtEnCl_3]$ с пириимидиновыми основаниями ДНК. Синтез триамминов *цис*- $[PtA_2LX]X$ ($L=Cyt, Cyd$; $A=NH_3$, $1/2En$; $X=Cl^-, Br^-, NO_2^-$) осуществлен в работах [132, 133]. Комплексы получены при нагревании *цис*- $[PtA_2X_2]$ с эквимольным количеством лиганда, выпариванием и осаждением ацетоном. Строение доказано измерением электропроводности ($100-120\ \text{Ом}^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$) и наличием полосы поглощения ν_{Pt-X} в длинноволновых спектрах поглощения. Спектры ПМР триамминов в D_2O и $DMCO-d_6$ указывают на координацию цитозина и цитидина через атом $N(3)$: во всех соединениях $\Delta\delta H(5) > \Delta\delta H(6)$. Такое же заключение следует и из спектров ЯМР ^{13}C : наибольшее смещение при координации наблюдается для атомов углерода $C(2)$ и $C(4)$, находящихся в соседних положениях к $N(3)$: в спектре *цис*- $[Pt(NH_3)_2CytCl]Cl$ $\Delta\delta C(2) = 8,9$ м. д., $\Delta\delta C(4) = 5,6$ м. д., а химсдвиги атомов $C(5)$ и $C(6)$ меняются на 0,7 и 1,5 м. д. соответственно. Координация в сфере $Pt(II)$ значительно усиливает кислотные свойства цитозина за счет диссоциации $N(1)H$: для цитозина $K_a = 6,1 \cdot 10^{-13}$ [127], а для *цис*- $[Pt(NH_3)_2CytCl]Cl$ $K_a = 5,0 \cdot 10^{-10}$. Замена Cl^- на Br^- и NO_2^- приводит к некоторому снижению кислотности, по-видимому, за счет увеличения σ -донорных свойств ацидолигандов. Охарактеризована также гидролитическая устойчивость связи в комплексе *цис*- $[Pt(NH_3)_2CytCl]Cl$: $K_{гидр} = (4,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$ [134].

Рассмотренные работы содержат результаты изучения реакций цитозина и цитидина с комплексами $Pt(II)$, содержащими два или один ион хлора. Значительно сложнее протекает взаимодействие этих лигандов с $K_2[PtCl_4]$. В этом случае нуклеофильное замещение ионов хлора сопровождается образованием полимерных продуктов, так называемых «платиновых пириимидиновых синей» [135]. «Сини» получаются в щелочной среде; по-видимому, их образование связано с депротонированием лигандов. Выделен твердый диамагнитный аморфный продукт синего цвета состава $K_{0,2}Pt\ Cyt\ Cl_{1,5}(OH)_x(OH_2)_y$. На основании спектров ПМР и реакций с восстановителями ($NaBH_4$), авторы считают, что «синь» содержит частично окисленную платину, и анион цитозина, образованный за счет депротонирования аминогруппы, который связан с $Pt(II)$ через эту группу и $N(3)$ по хелатному или мостиковому типу.

Из производных цитозина в большей степени изучено комплексообразование платины(II) с 1-метилцитозином (XV) ($1-CH_3Cyt$).



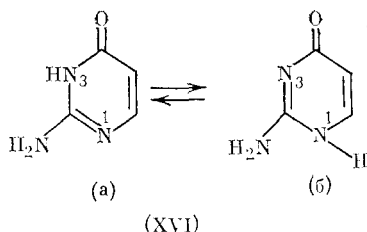
(XV)

Выделены катионные комплексы *цис*-строения — тетрааммины $[Pt(NH_3)_2] (1-CH_3Cyt)_2(NO_3)_2 \cdot 1-CH_3Cyt$ [136, 137] и триаммины *цис*- $[Pt(NH_3)_2 (1-CH_3Cyt)Cl]X$ ($X=Cl, NO_3^-$) [138]. Методом ПМР (по большому сдвигу протона $H(5)$, чем $H(6)$, при координации и по наличию триплетного расщепления протона $H(5)$) установлена координация через атом $N(3)$; для тетрааммина она подтверждена рентгеноструктурно. Триаммины неустойчивы как в водном растворе, так и при нагревании. В последнем случае наблюдается отщепление NH_3 и образование *транс*- $[PtNH_3Cl_2(1-CH_3Cyt)]$ [139]. Исходя из *транс*-неэлектролита $[PtNH_3Cl_2(1-CH_3Cyt)]$ выделен тетрааммин с тремя молекулами 1-метил-

цитозина $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(1\text{-CH}_3\text{Cyt})_3](\text{ClO}_4)_2$ [140]. Образование этого соединения авторы расценивают как указание на еще один путь взаимодействия между ДДП и основаниями ДНК — с вытеснением NH_3 и связыванием трех оснований ДНК. Однако отщепление NH_3 от *цис*-ДДП в условиях, имитирующих цитоплазму экспериментально не доказано, и нет данных о наличии противоопухолевой активности смешанных *транс*-не-электролитов $[\text{PtNH}_3\text{ACl}_2]$.

Среди комплексов $\text{Pt}(\text{II})$ с нейтральной молекулой 1-метилцитозина есть и редко встречающиеся мономерные комплексы с терминальными лигандами OH^- и H_2O — $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-CH}_3\text{Cyt})\text{OH}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_2(1\text{-CH}_3\text{Cyt})\text{H}_2\text{O}](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [141]. 1-Метилцитозин, в отличие от цитозина, способен координироваться в виде аниона по мостиковому типу через атом N(3) и депротонированную NH_2 -группу. Рентгеноструктурно показано, что такая связь осуществляется в комплексе $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \cdot (1\text{-CH}_3\text{Cyt})_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2](\text{NO}_3)_2$ [142]. Комплекс выделен при действии 1-метилцитозина на димер $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{OH}]_2(\text{NO}_3)_2$ в соотношении 2:1. В этой же работе указывается на возможность получения комплексов с формальной степенью окисления платины 2,5+: получен (в небольших количествах, выход 2%) комплекс $(\text{H}_5\text{O}_2)[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{NO}_2(1\text{-CH}_3\text{Cyt}-\text{H})_2 \cdot \text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{NO}_2](\text{NO}_3)_2$ с октаэдрическим окружением атомов платины. Структурные данные подтверждают наличие связи $\text{Pt}-\text{Pt}$ в степени окисления атомов, большей, чем 2+: так, расстояние $\text{Pt}-\text{Pt}$ в этом комплексе составляет 2,584 Å, а в димерах $\text{Pt}(\text{II})$ и платины (III) это расстояние равно соответственно 2,970 Å и 2,466 Å [143, 144]. По нашему мнению, свойства и условия образования этого соединения нуждаются в дальнейшем изучении, так как нет полного анализа комплекса, очень мал выход и, наконец, кажется маловероятным образование катиона H_5O_2^+ при pH 6.

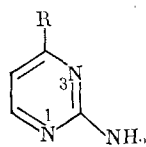
Комплексы $\text{Pt}(\text{II})$ с изомером цитозина — изоцитозином *изо*-Cyt (XVI) описаны в работах [133, 145].



Изоцитозин существует преимущественно в виде двух таутомерных форм (а) и (б) [146]. С этим лигандом выделены комплексы три- и тетраамминового типов *цис*-строения: $[\text{PtA}_2(\text{изо-Cyt})\text{Cl}]\text{Cl}$ и $[\text{PtA}_2(\text{изо-Cyt})_2] \cdot \text{Cl}_2$ ($\text{A}=\text{NH}_3$, 1/2En) [145]. Координация сопровождается высокочастотным смещением колебаний кольца и большим слабopольным сдвигом протона H(5) в спектрах ПМР комплексов в DMCO-d_6 , что позволяет предположить образование координационной связи через атом N(3) таутомерной формы (XVIб). Изоцитозин характеризуется значительно большими кислотными свойствами, чем цитозин: $K_a=3,2 \cdot 10^{-10}$ [127]. То же относится и к комплексам $\text{Pt}(\text{II})$ с изоцитозином: K_a для *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{LCl}]\text{Cl}$ равны $5,0 \cdot 10^{-10}$ ($\text{L}=\text{Cyt}$) и $1,3 \cdot 10^{-7}$ ($\text{L}=\text{изо-Cyt}$); K_a^1 для *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{L}_2]\text{Cl}_2$ $4,3 \cdot 10^{-10}$ ($\text{L}=\text{Cyt}$) и $3,2 \cdot 10^{-7}$ ($\text{L}=\text{изо-Cyt}$) [133, 145].

2. С аминопиримидинами

Кроме комплексообразования $\text{Pt}(\text{II})$ с природными аминопиримидинами — цитозином, цитидином, исследовалось и комплексообразование с другими аминопиримидинами. Наиболее изучены комплексы $\text{Pt}(\text{II})$ с 2-аминопиримидином (2-Apm) и его замещенными (XVII) [116, 147—150]:



(XVII)

$R = H, CH_3, OCH_3, C_6H_5$.

Наличие в молекулах аминопиримидинов нескольких потенциальных донорных атомов и групп позволяет предположить различные способы связывания этих лигандов с Pt(II). Установлено два основных способа координации — монодентатная и мостиковая.

В реакциях 2-аминопиримидинов с $K_2[PtX_4]$ ($X = Cl^-, Br^-, I^-$) выделены неэлектролитные комплексы с монодентатно координированными лигандами $[PtL_2X_2]$, $L = 2\text{-Арт}$, 4-фенил-2-аминопиримидин (4-Ph-2-Арт), 4-метил-2-аминопиримидин (4-CH₃-2-Арт), 4-метокси-2-аминопиримидин (4-CH₃O-2-Арт) [116, 147, 150, 151]. Неэлектролитный характер комплексов доказан измерением молекулярной электропроводности их диметилформамидных растворов ($13\text{--}15\text{ Ом}^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$) [147]. В длинноволновых ИК-спектрах наблюдаются две полосы поглощения в области валентных колебаний $Pt-X$: $330\text{--}340\text{ см}^{-1}$ (Cl), $231\text{--}249\text{ см}^{-1}$ (Br), $202\text{--}218\text{ см}^{-1}$ (I), а также две полосы в области $Pt-N$ ($257\text{--}290\text{ см}^{-1}$), на основании чего сделано заключение о *цис*-конфигурации. При нагревании комплексы изомеризуются в *транс*-изомеры, имеющие одну узкую полосу поглощения в областях $\nu_{as}(Pt-X)$ и $\nu_{as}(Pt-N)$. *цис*-Изомеры оказывают определенный противоопухолевый эффект: по отношению к аденокарциноме АК-755 торможение роста опухоли составляло ~60% [152]. Мнения о геометрической структуре неэлектролитных комплексов Pt(II) с аминопиримидинами аналогичного состава расходятся, что обусловлено, по-видимому, лабильностью этих соединений [153—155].

Описаны заряженные комплексы с монодентатной координацией 2-аминопиримидинов: изомерные $[Pt(NH_3)_2L_2]X_2$ и *цис*- $[PtEnL_2]X_2$, где $L = 2\text{-Арт}$, 4-Ph-2-Арт; $X = Cl^-, NO_3^-, 1/2[PtCl_4]^{2-}$ [147, 148]. Для синтеза хлоридов с 2-Арт растворяли изомерные $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ и $[PtEnCl_2]$ в водном растворе лиганда, нитраты синтезировали действием лигандов на аква-комплексы $[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ и $[PtEn(H_2O)_2]^{2+}$, платиниты осаждали раствором $K_2[PtCl_4]$. Для определения строения комплексов исследованы их ИК- и ЯМР 1H - и ^{13}C -спектры. Координация приводит к повышению частот валентных колебаний пиримидинового кольца, что указывает на участие в связи одного из гетероциклических атомов азота. Сравнение спектров ПМР лигандов и комплексов (табл. 1) окончательно убеждает в этом. В спектре ПМР 2-аминопиримидина наблюдается триплетный сигнал протона Н(5) и дублетный сигнал эквивалентных протонов Н(4) и Н(6). При координации сигналы всех протонов сдвигаются в слабое поле за счет дезэкранирования [148, 149]. При этом триплетный сигнал Н(5) сдвигается незначительно, а эквивалентность протонов Н(4) и Н(6) нарушается и сигналы становятся дублет-дублетными, что обусловлено спин-спиновым взаимодействием ядер Н(4) и Н(6) как с Н(5), так и между собой. Подобные изменения в спектрах ПМР комплексов согласуются с образованием монодентатной связи через один из гетероциклических атомов азота, поскольку при координации через NH_2 -группу эквивалентность протонов Н(4) и Н(6) сохранялась бы. Подтверждением участия в связи гетероциклического атома азота служит и наличие спин-спинового взаимодействия близлежащего протона с ядром ^{195}Pt . Спектр ПМР 4-Ph-2-Арт в диметилсульфоксиде содержит два дублета одинаковой интенсивности от неэквивалентных протонов Н(5) и Н(6) с константой спин-спинового взаимодействия 5 Гц (см. табл. 1), синглетный сигнал от NH_2 -группы (6,50 м. д.) и сложные сигналы протонов фенильной группы (7,40 и 7,94 м. д.). Координация 4-Ph-2-Арт в сфере Pt(II) приводит к сдвигу сигналов протонов Н(5) и Н(6)

Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия протонов
2-аминопиридинов в свободном и координированном состоянии ($X=Cl^-$ и NO_3^-)*

Соединение	Растворитель	δ , м. д.				Константы ССВ, Гц		
		H (5)	H (4)	H (6)	$^3J_{5-4}$	$^3J_{5-6}$	$^4J_{4-6}$	$^3J_{98Pt-H}$
2-Аминопиримидин	D ₂ O	6,77	8,30	8,30	5,0	5,0	—	—
<i>цис</i> -[Pt(NH ₃) ₂ (2-Арт) ₂]X ₂	D ₂ O	6,87	8,38	8,69	4,5	6,0	2,0	40
<i>транс</i> -[Pt(NH ₃) ₂ (2-Арт) ₂]X ₂	D ₂ O	6,95	8,46	8,80	4,5	6,0	2,0	—
[PtEn(2-Арт) ₂]X ₂	D ₂ O	6,87	8,38	8,69	4,5	6,0	2,0	40
2-Аминопиримидин	ДМФА	6,50	8,13	8,13	5,0	5,0	—	—
<i>цис</i> -[Pt(2-Арт) ₂]Cl ₂	ДМФА	6,58	8,19	8,80	4,5	6,0	2,0	40
2-Амино-4-фенилпиримидин	ДМСО	7,04	—	8,26	—	5,0	—	—
<i>цис</i> -[Pt(NH ₃) ₂ (4-Ph-2-Арт) ₂]Cl ₂	ДМСО	7,32	—	8,72	—	7,0	—	—
<i>транс</i> -[Pt(NH ₃) ₂ (4-Ph-2-Арт) ₂]Cl ₂	ДМСО	7,41	—	8,85	—	7,0	—	—
[PtEn(4-Ph-2-Арт) ₂]X ₂	ДМСО	7,32	—	8,72	—	7,0	—	—
<i>транс</i> -[Pt(4-Ph-2-Арт) ₂]Cl ₂	ДМСО	7,20	—	8,76	—	7,0	—	—

* Приведенные в табл. величины химических сдвигов относятся к средним положениям сигналов протонов.

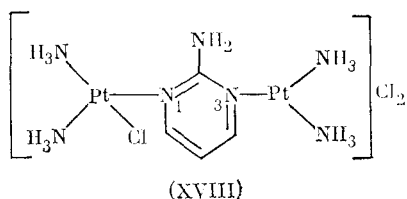
в слабое поле, причем дублет Н(6) сдвигается сильнее, чем дублет Н(5). Это позволяет заключить, что координационная связь 4-Ph-2-Арт осуществляется через атом N(1) цикла. Аналогичное заключение было сделано на основании спектров ЯМР ¹³С в комплексах Pt(II) с 2,6-диметил-4-аминопиримидином [156—158]. В большей степени при координации смещались сигналы атомов углерода С(6) ($\Delta\delta$ 8—12 м. д.) и метильных групп, находящихся вблизи атома N(1)—С(2)Н₃ и С(6)Н₃ ($\Delta\delta$ 4—6 м. д.). Сигнал протонов NH₂-группы смещен в слабое поле (1,5—2,3 м. д.) и расщеплен в дублет. Это, как и в комплексах с цитозином [129], объясняют частично двойным характером связи $\text{>C}=\text{N}^{\text{H}}\text{<}$ в комплексе и заторможенностью вращения протонов вокруг этой связи.

Монодентатная координация через один из гетероциклических атомов азота возможна и для протонированного по аминогруппе катиона аминокпиримидиния LH⁺: выделены соединения состава [MLHX₂], (X=Cl⁻, Br⁻; L=2,6-диметил-4-аминопиримидин, тиамин; M=Pt(II), Pd(II) [156—158].

Представляет интерес сравнение спектральных (ПМР и электронных спектров) характеристик изомерных тетраамминов состава [PtA₂L₂]Cl₂ (A=NH₃; L=2-Арт, 4-Ph-2-Арт, 4-CH₃-2-Арт, 4-ОСН₃-2-Арт). В работе [159] показано, что слабopольный сдвиг нелабильных протонов Н(4), Н(5), Н(6) при координации в *транс*-изомере больше, чем в *цис*-изомере. Наблюдаемый при координации гиперхромный эффект полосы поглощения внутри лигандов также больше выражен для *транс*-формы. На этом основании сделано заключение о меньшем *транс*-влиянии 2-Арт и его 4-замещенных по сравнению с NH₃. Объяснение можно усматривать в меньшей устойчивости связи аминокпиримидинов с Pt(II).

Реакции между комплексами Pt(II) и 2-аминопиримидинами при соотношениях Pt/L=2 сопровождаются образованием биядерных комплексов с мостиковой молекулой аминокпиримидина [149, 160]. Так, выделены комплексы *цис*-строения состава [PtA₂ClLPA₂Cl]Cl₂ (A=NH₃, 1/2En; L=2-аминопиримидин). Сравнение спектров ПМР лигандов и комплексов показало, что сигналы всех нелабильных протонов при координации сдвигаются в слабое поле, причем в большей степени это наблюдается для протонов Н(4) и Н(6) ($\Delta\delta(4,6)=0,6$ м. д.). Эквивалентность протонов в комплексе сохраняется, так как они дают один дублетный сигнал двойной интенсивности. Этот факт свидетельствует о

симметричной связи молекул 2-аминопиримидина с атомами платины через N(1) и N(3):

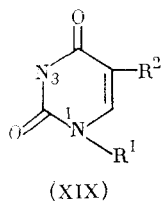


Аминогруппа лиганда в комплексах с мостиковой координацией, вследствие поляризующего влияния двух соседних ионов Pt(II), проявляет слабые кислотные свойства $K_a = (1,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-10}$ [147].

Бидентатная координация 2-аминопиримидинов с участием NH_2 -группы и гетероциклического атома азота для комплексов Pt(II) нехарактерна. В реакциях комплексов Pt(II) с 2-Арм в соотношении 1 : 1 образуются смеси соединений, содержащие биядерный и триамминный комплекс [159, 161]. С Pd(II) выделены соединения $\text{PdX}_2 \cdot 2\text{-Арм}$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$, SCN^-), в которых предполагается хелатная связь [162]. По нашему мнению, образование такой связи маловероятно из-за неустойчивости и напряженности четырехчленного цикла. Следовало измерить молекулярную массу комплексов, так как они могут иметь димерную структуру с двумя мостиковыми молекулами 2-аминопиримидина $[\text{PdX}_2 \cdot 2\text{-Арм}]_2$. Более вероятно хелатная координация 2-гидразино-4,6-диметилпиримидина, наблюдавшаяся в работе [163], (2-hd-4,6-dmpm), так как при этом образуются устойчивые пятичленные циклы.

3. С 2,4-диоксопиримидинами

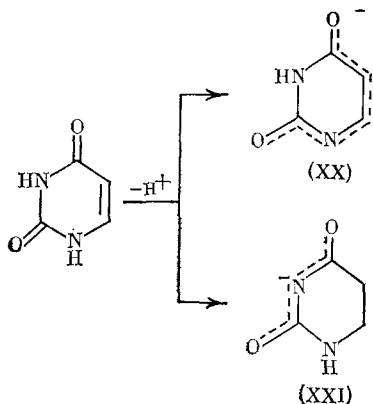
Среди соединений этого класса в большей степени изучены комплексы Pt(II) с урацилом (Ur), его нуклеозидом уридином (Urd), 5-метилурацилом (тимин) (Th), его нуклеозидом — тимидином (Thd), а также некоторыми другими 5- и 6-замещенными урацилами.



$\text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = \text{H}$ (Ur), β -D-рибозофуранозил (Urd); $\text{R}^2 = \text{CH}_3; \text{R}^1 = \text{H}$ (Th), β -D-рибозофуранозил (Thd)

Урацил и тимин входят в состав природных биополимеров — РНК (Ur) и ДНК (Th) и могут реагировать с противоопухолевым комплексом *цис*-ДДП. С этими лигандами и другими 2,4-диоксопиримидинами выделены активные противоопухолевые комплексы платины — так называемые «платиновые пиримидиновые сини» [164, 165, 166]. «Сини» лучше растворимы в воде и менее токсичны, чем *цис*-ДДП: ЛД₅₀ «синей» 200—500 мг/кг, а *цис*-ДДП 12 мг/кг. Строение «синей» полностью не установлено, но электрофоретическим, хроматографическим и спектральным («EXAFS») методами показано, что они представляют собой катионные олигомерные комплексы платины с молекулярной массой 1000—3000 и смешанной степенью окисления платины 2+ и 3+ [164—167]. Лиганды играют роль мостика и связывают атомы платины через гетероциклические атомы и O(4).

Урацил и его аналоги существуют в различных таутомерных формах и проявляют амбидентатные свойства; например, для аниона урацила возможны две таутомерные формы (XX и XXI).



Установление строения комплексов с этими лигандами поэтому усложняется и требует применения ряда физических методов. При отсутствии прямых рентгеноструктурных данных наиболее надежная информация о способе координации этих лигандов может быть получена методами ЯМР.

а) Комплексные соединения Pt(II) с урацилом, тиминном и их нуклеозидами

В отличие от ранее рассмотренных оснований нуклеиновых кислот, урацил, тимин и их нуклеозиды не реагируют в нейтральной среде с *цис*-ДДП [13, 26, 37, 168]. Способность координироваться в сфере Pt(II) присуща только анионам урацила и тимина и связана с проявлением ими кислотных свойств, которыми не обладает цитозин. Величины pK_a составляют для урацила 9,4, для уридина — 9,2, для тимина — 9,8, для тимидина — 9,7. Моноанионы урацила и тимина содержат в примерно равных количествах формы, диссоциированные по N(3)H и N(1)H [169, 170]. Наличие таутомерии приводит к тому, что координационная связь урацила и тимина осуществляется как через N(3), так и N(1). Так, в реакции катиона $[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ с урацилом в нейтральной среде образуются комплексы с обоими типами связи через N(3) и N(1) состава $[Pt(NH_3)_2(Ur-H)NO_3]$ [171]. Анионы уридина и 6-метилурацила, в которых атом N(1) или связан с *D*-рибозой, или блокирован соседней метильной группой, координируются только через N(3) [110, 163].

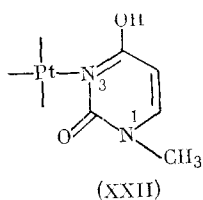
Комплексы с анионами тимидина состава $[Pt(NH_3)_3(Thd-H)]NO_3$ и $[PtEn(Thd-H)_2]$ выделены в реакциях тимидина с соответствующими аквакомплексами [172]. Тимидин координируется через N(3)-атом, что сопровождается, аналогично наблюдаемому в комплексах с анионами урацила и уридина [171], смещением сигнала протона H(6) в сильное поле. На основании зависимости интенсивности сигнала H(6) от величины pH авторы определили константу образования $[Pt(NH_3)_3 \cdot (Thd-H)]^+$ ($\lg K_{обp} = 10,4 \pm 0,1$) и последовательные константы образования $[PtEn(Thd-H)_2]$ ($\lg K^1 = 10,3 \pm 0,1$ и $\lg K^2 = 7,4 \pm 0,1$). Метод ЯМР ^{13}C применен для определения донорного атома в растворах $[PtEnCl_2]$ с избытком уридина или тимидина [173]. В этих системах наблюдаются два набора сигналов атомов углерода, один из которых относится к неkoordinированному уридину или тимидину, а другой к комплексам состава $[Pt(L-H)_2]$, где (L-H) — анионы уридина и тимидина. Наибольший сдвиг при координации уридина (по сравнению с несвязанной нейтральной молекулой) наблюдается для атомов C(2) и C(4): сигналы этих атомов смещены в слабое поле на 5,3 м. д. и 8,0 м. д. соответственно. Сигналы C(5) и C(6) смещены в меньшей степени и в обратную сторону — в сильное поле.

Большой цикл работ по изучению комплексных соединений платины с урацилом и его производными проведен Липпертом с сотрудниками. Отмечается сложность определения строения комплексов платины с не-

замещенными урацилом и тиминном, для которых возможна координация обеих таутомерных форм. Для определения типа координации используют ИК- и ЯМР-спектроскопию [174—177]. Так, частота валентных колебаний $\nu_{C=O}$ для комплексов со связью Pt—N(1) характеризуется интенсивной полосой при 1640 см^{-1} и близлежащими плечами в областях более низких и высоких частот, а для связи Pt—N(3) характерны полоса при 1550 см^{-1} и вторая при 1650 см^{-1} . Спектры ПМР таутомерных комплексов различаются по наличию триплетного расщепления протона Н(6) при образовании связи Pt—N(1), $^3J_{H(6)-^{195}Pt}=38-40\text{ Гц}$, в то время как в комплексах со связью Pt—N(3) сигнал Н(6) не расщеплен, а сигнал Н(5) расщеплен, но с меньшей величиной константы спин-спинового взаимодействия, $^4J_{H(5)-^{195}Pt}=4-15\text{ Гц}$. Указывается и на различную реакционную способность таутомеров — комплексы со связью Pt—N(1) устойчивы в кислой среде, но при этом обменивают протон Н(5) на дейтерий, а комплексы со связью Pt—N(3) при нагревании в кислой среде отщепляют свободный лиганд. Обмен Н(5) на дейтерий наблюдается в этом случае в щелочной среде [110]. В числе факторов, влияющих на образование того или иного таутомерного комплекса, называют природу растворителя, величину рН водного раствора, растворимость продуктов реакции, способность лигандов к участию водородной связи, и даже условия проведения реакции.

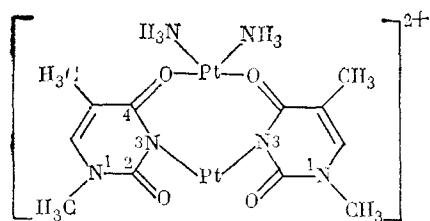
б) Комплексные соединения Pt(II) с N(1)-замещенными урацилом и тиминном

К этому классу соединений относятся нуклеозиды урацила и тимина и N(1)-метилзамещенные соединения. Во многих работах исследованы реакции 1-метилурацила и 1-метилтимина с комплексами Pt(II). Строение этих соединений устанавливается легче, чем комплексов с незамещенными лигандами — во всех случаях реализуется связь Pt—N(3). С анионами 1-CH₃-урацила и 1-CH₃-тимина выделены неэлектролитные комплексы состава *цис*-[Pt(NH₃)₂(1-CH₃Ur—H)]₂·4H₂O и *цис*-[Pt·(NH₃)₂(1-CH₃Th—H)]₂ [176—178], катионные комплексы смешанного типа *цис*-Pt(NH₃)₂(1-CH₃Th—H)L ClO₄, (L=цитозин, гуанин, аденин) [179, 180], а также комплексы, содержащие не только анионы лигандов, но и их молекулы — *цис*-[Pt(NH₃)₂(1-CH₃Ur)(1-CH₃Ur—H)]X·H₂O [181]. Предполагается, что нейтральный лиганд координируется в необычной таутомерной форме (XXII):



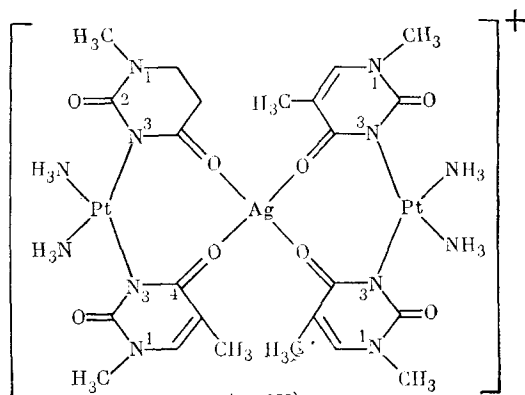
Связь Pt—N(3) с нейтральным лигандом неустойчива, лиганд легко отщепляется и X[−] входит в состав комплекса.

Полиядерные комплексы с 1-метилурацилом и 1-метилтиминном могут образовываться за счет мостиковых гидроксогрупп или анионов лигандов. Димеры первого типа *цис*-[Pt(NH₃)₂(L—H)]₂OH образуются в щелочном растворе. Высказывается мнение, что группировка *цис*-Pt—OH—Pt способна взаимодействовать с основаниями ДНК, сшивая их по внутри- и межнитевому механизму [180]. Полимеризация за счет мостиковых анионов 1-метилурацила и 1-метилтимина приводит к образованию гомо- и гетерополиядерных комплексов [181—188]. В мостиковой связи участвуют наряду с гетероциклическими атомами азота и экзотрициклические атомы кислорода. Примером гомоядерного полимера является димер *цис*-(Pt(NH₃)₂(1-CH₃Th—H)]₂(NO₃)₂ [182—184] с донорными атомами N(3) и O(4) (XXIII):



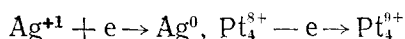
(XXIII)

Бидентатная мостиковая связь за счет анионов 1-CH₃-тимина и 1-метилурацила есть и в гетероядерных комплексах типа Pt₂M, где M=Ag⁺ [186], Mn²⁺ [187], Cu²⁺ [188], напр., в *цис*-(Pt(NH₃)₂(1-CH₃Th—H)₂·Ag(1-CH₃Th—H)₂Pt(NH₃)₂)]NO₃ (XXIV):



(XXIV)

Более сложные полимерные структуры реализуются в случае, когда анионы 1-метилурацила проявляют свойства тридентатных лигандов, координируясь за счет атомов N(3) и обоих экзоциклических атомов O(4), O(2). Примером служит пятиядерный гетеронуклеарный комплекс типа Pt₄Ag—[Pt₄(NH₃)₈(1-CH₃Ur—H)₄Ag](NO₃)₅ [189]. При слабом нагревании комплекс образует синий продукт состава [Pt₄(NH₃)₈(1-CH₃Ur—H)₄](NO₃)₅·5H₂O, в котором степень окисления платины 2,25+. Образование такого продукта возможно за счет внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции:



Платиновые «сини» с анионами 1-метилурацила получают и при осторожном окислении азотной кислотой димера «голова к голове» [Pt(NH₃)₂(1-CH₃Ur—H)₂](NO₃)₂ [183, 185]. При более глубоком окислении образуются желто-оранжевые диамагнитные комплексы, похожие на димеры Pt(III) с α-пиридоном [190—192]. Описаны также платиновые «сини» с анионом тимина [193].

Метод ЯМР ¹⁹⁵Pt в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией использован для определения строения комплексов Pt(II) с 1-метилурацилом [89, 194] (табл. 2). В случае одноядерных комплексов в спектрах наблюдается один сигнал, положение которого определяется природой донорных атомов. Так, замена двух молекул H₂O на два иона Cl⁻ приводит к сильнопольному сдвигу на 500 м. д. Еще больший (820 м. д.) сильнопольный сдвиг наблюдается при замене двух молекул H₂O на два аниона 1-метилурацила. Комплексы с координационным узлом PtN₄—*цис*-(Pt(NH₃)₂(1-CH₃Ur—H)₂) (—2407 м. д.), [Pt·(NH₃)₄]²⁺ (—2579 м. д.) характеризуются наибольшими сильнопольными химсдвигами. Димер несимметричного строения *цис*-[Pt(NH₃)₂·(1-CH₃Ur—H)₂]²⁺ типа «голова к голове», в котором один из атомов платины имеет координационный узел PtN₄, а другой PtN₂O₂, дает два сигнала в спектре ¹⁹⁵Pt: —2210 и —1267 м. д., что соответствует двум типам координации.

Спектры ЯМР ^{195}Pt 1-метилурацилатных комплексов Pt (II) в D_2O (внешний стандарт Na_2PtCl_6) [89]

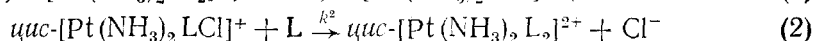
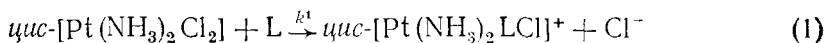
Комплексы <i>цис</i> -строения	Химический сдвиг ^{195}Pt , м. д.
<i>цис</i> -ДДП	—2097
$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	—1588
$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-CH}_3\text{Ur-H})_2]$	—2407
$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-CH}_3\text{Ur-H})(\text{H}_2\text{O})]^+$	—1999
$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-CH}_3\text{Ur-H})\text{Cl}]$	—2261
$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-CH}_3\text{Ur-H})]_3^{2+}$	—2210, —1267

в) Комплексные соединения Pt(II) с 5-замещенными урацилами

В реакциях *цис*-ДДП и ее аквоформы с натриевыми и литиевыми солями 5-замещенных урацила выделены комплексы *цис*-строения с одним и двумя анионами лигандов: $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(5\text{-RUr-H})\text{Cl}]$, R=H, Br, NO_2 , и $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(5\text{-RUr-H})_2]$, R=H, F, Cl, Br, I, NO_2 [195]. Анионная форма лиганда в комплексах следует из их состава и подтверждена аналогией УФ- и ИК-спектров комплексов и исходных солей. Тип координации определялся методами ПМР и ЯМР ^{13}C на примерах комплексов с двумя анионами. В спектре комплекса с уридином — *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \cdot (\text{Urd-H})_2]$, в котором координация может осуществляться только через N(3), сигнал протона H(6) дублетный, как в свободном лиганде, и смещен на 0,2 м. д. в сильное поле по сравнению с уридином. Аналогичные спектры ПМР наблюдаются и для *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Ur-H})_2]$, *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(5\text{-FUr-H})_2]$, *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(5\text{-BrUr-H})_2]$, для которых также предполагается координация анионов через N(3)-атом. Иной вид имеет спектр ПМР комплекса *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(5\text{-NO}_2\text{Ur-H})_2]$: сигнал H(6) триплетный за счет спин-спинового взаимодействия с ядром ^{195}Pt , сдвиг сигнала H(6) в сильное поле составляет 0,1 м. д. В спектре комплекса с 5-Cl-урацилом наблюдаются два сигнала H(6) — синглетный, с величиной $\Delta\delta$ 0,32 м. д., и триплетный, для которого $\Delta\delta$ составляет 0,10 м. д. Для этого комплекса предположены обе формы координации лиганда через N(3)- и через N(1)-атом. Сделанные заключения подтверждены и методом ЯМР ^{13}C [196]: в комплексах со связью Pt—N(3) наибольшие слабопольные сдвиги при координации наблюдаются для атомов C(2) C(4), а со связью Pt—N(1) — для C(2) и C(6).

IV. О КИНЕТИКЕ РЕАКЦИЙ ПУРИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И ИХ НУКЛЕОЗИДОВ С КОМПЛЕКСНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ Pt(II)

Для характеристики реакционной способности комплексных соединений Pt(II) представляет интерес исследование кинетики реакций этих соединений с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями ДНК, их анти-метаболитами и нуклеозидами. Такое исследование проведено на примерах реакций диаминов $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, и изомерных триаминов $(\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{InoCl})\text{Cl}$ с инозином и цитидином [197, 198]. Взаимодействие *цис*-ДДН с инозином включает две стадии:



Первоначально изучали кинетику второй стадии, поскольку она протекает с замещением на инозин только одного иона хлора. Использовали кондуктометрический метод, реакцию проводили в условиях псевдопервого порядка, в избытке входящего лиганда, при 50°C. По кинетическому уравнению первого порядка рассчитывали величину $k^2_{\text{наб.т}}$ и определяли зависимость ее от концентрации лиганда и иона Cl^- . Анализ данных позволяет сделать ряд заключений: 1) реакции комплексов с

цитидином протекают быстрее, чем с инозином; 2) внедрение инозина в комплексы Pt(II) подчиняется кинетическому уравнению, отличному от уравнения для внедрения NH₃ или аминов: для инозина нет линейной зависимости между величиной $k_{\text{набл}}$ и концентрацией инозина, при этом величина $k_{\text{набл}}$ уменьшается с ростом концентрации ионов Cl⁻. Подобная зависимость объяснена тем, что внедрение инозина протекает в основном в продукт гидролиза *цис*-[Pt(NH₃)₂InoH₂O]²⁺, причем с этим процессом конкурирует и обратимое внедрение ионов Cl⁻ в моноаквокомплекс. Особенность инозина проявляется в том, что константа скорости вхождения этого объемистого лиганда меньше константы скорости вхождения ионов Cl⁻ в моноаквокомплекс; 3) величина $k^2_{\text{набл}}$ зависит от геометрического строения триаммина: замещение иона Cl⁻ в *цис*-триамине протекает быстрее, чем в *транс*-изомере, что указывает на меньшее *транс*-влияние инозина, чем NH₃. Аналогично протекают и реакции гуанозина с триамминами [Pt(NH₃)₃Cl]Cl и *цис*-[Pt(NH₃)₂·CytCl]Cl [145, 199].

Величина константы скорости первой стадии $k^1_{\text{набл}}$ оценивалась на основании экспериментального изучения скорости реакции изомерных диамминов Pt(II) с инозином и знания величин $k^2_{\text{набл}}$ для второй стадии. Величину $k^1_{\text{набл}}$ находили путем решения кинетического уравнения для двух последовательных необратимых реакций первого порядка по специально составленной программе на ЭВМ СМ-4. Величина $k^1_{\text{набл}}$ в этом случае линейно зависит от концентрации инозина, что связано с большим вкладом механизма прямого нуклеофильного замещения на стадии I. Соотношение между константами $k^1_{\text{набл}}$ для изомерных диамминов обратное соотношению $k^2_{\text{набл}}$ для триамминов: $k^1_{\text{набл}}(\text{транс}) > k^1_{\text{набл}}(\text{цис})$ вследствие большего *транс*-влияния Cl⁻ по сравнению с NH₃.

Спектрофотометрическим методом показано, что взаимодействие лабильных и менее устойчивых триамминов Pd(II) [Pd dien Br]Br с инозином протекает по более сложному механизму [200], включающему не только стадию обратимого гидролиза ионов Br⁻, но и обратимое замещение ионов Br⁻ и молекул воды на инозин. Заключение, полученные при исследовании кондуктометрическим методом кинетики реакции [Pt dien Br]Br с инозином в работе [201], близки к нашим. Кинетика реакции [PdEnCl₂] с инозином изучена методом остановленной струи со спектрофотометрическим контролем [202]. В схеме взаимодействия учтены процессы гидролиза и непосредственного замещения, но не рассматривается образование комплексов с двумя молекулами инозина, что весьма вероятно при 10—20-кратном избытке лиганда.

Кондуктометрическим методом при 50°C проведено кинетическое исследование взаимодействия цитидина с триаммином Pt(II) *цис*-[Pt(NH₃)₂CydCl]Cl, изомерными [Pt(NH₃)₂InoCl]Cl и *цис*-неэлектролитами [Pt(NH₃)₂Cl₂] [197, 198]. Вхождение цитидина в комплексы, в отличие от инозина и гуанозина, подчиняется закономерности наблюдаемой для других лигандов L в реакциях с комплексами Pt(II); $k_{\text{набл}} = k^1 + k^2[L]$, где $k_{\text{набл}}$ — константа скорости псевдопервого порядка, k^1 — константа скорости гидролиза и k^2 — константа скорости прямого замещения. Из сравнения величин $k_{\text{набл}}$ для одних и тех же комплексов при одинаковых концентрациях входящего лиганда следует, что реакции с цитидином протекают быстрее, чем с инозином, и несколько медленнее, чем с гуанозином [197, 199]. Величины $k_{\text{набл}}$ в реакции цитидина с *цис*-[Pt(NH₃)₂InoCl]Cl больше, чем в реакции с *транс*-изомером, что объяснено меньшим *транс*-влиянием инозина по сравнению с NH₃. По аналогичному закону, но значительно быстрее, происходит и взаимодействие цитидина с *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Кинетические параметры первой стадии в 3(k^1) и в 200(k^1) раз превышают эти величины для второй стадии. Исследовано взаимодействие бифункциональных моно- и биядерных комплексов Pt(II) с олиго- и полинуклеотидами [203, 204]. Комплекс *цис*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)(OH)]⁺ связывает олигоцитин через атом N(3); продукт реакции далее образует межнитевые связи с полинуклео-

тидом инозина (polyI) путем замещения группы OH^- на депротонированную по N(1) молекулу инозина [204]. Спектрофотометрическим методом изучена кинетика реакций $[\text{XPt dien}-(\text{CH}_2)_6-\text{dien PtY}] \cdot (\text{NO}_3)_n$ ($n=2\div 4$, $\text{X}=\text{H}_2\text{O}$, $\text{Y}=\text{H}_2\text{O}$, Br^- или $\text{X}=\text{Y}=\text{Br}^-$ с инозинмонофосфатом (IMP) и polyI [205]. Уменьшение скорости реакций в присутствии ионов Br^- свидетельствует о преобладающей роли гидролитического механизма. Рост константы скорости при переходе от IMP к polyI объяснен увеличением вклада механизма S_N2 в последнем случае.

Новые данные по затронутым в статье вопросам сообщались в докладах на XXIV Международной конференции по координационной химии 1986 г. В работах [206—208] указывалось на необходимость сравнительного изучения взаимодействия изомерных дихлородиамминов Pt(II) с ДНК и олиго- и полинуклеотидами. Ряд работ посвящен синтезу, изучению строения и кинетики образования «платиновых синей» с 1-метилурацилом и его производными [209—211]. С мостиковыми аннионами урацила и его производными выделены биядерные комплексы Pt(III) [177]. Обработкой этих соединений избытком 1-метилурацила, а также при окислении димерных комплексов Pt(II) с этим лигандом азотной кислотой, выделены необычные комплексы Pt(III) состава $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2)_3]\text{Si}_6\text{NO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, в котором третий анион 1-метилурацила связан с Pt(III) через атом C(5) [212]. Выделен хелатный комплекс Pt(IV) с цитозином [213]. Обнаружена антиканцерогенная активность у комплекса Pt(II) с гуанозином $[\text{PtGuaCl}_2\text{H}_2\text{O}]$ [214]. Методом ПМР проведено сравнение устойчивости связи пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов и их моонуклеотидов с Pd(II) через различные донорные гетероциклические атомы азота — N(7), N(1), N(3) [215]. Изучена кинетика реакций *цис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ с основаниями нуклеиновых кислот и показано, что скорость вхождения оснований возрастает в последовательности гуанин > аденин \approx цитозин > тимин [216].

В заключение отметим, что результаты изучения строения и свойств комплексных соединений Pt(II) с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, их нуклеотидами и антиметаболитами могут быть использованы для установления корреляции между строением комплексов Pt(II), их реакционной способностью по отношению к ДНК и противоопухолевой активностью соединений. Особенности пуриновых и пиримидиновых оснований и их производных как лигандов проявляются в их амбидентатном характере, склонности к образованию гомо- и гетерополиядерных комплексов с мостиковыми связями и связями металл — металл. Данные по кислотно-основным свойствам, кинетической и термодинамической устойчивости комплексов Pt(II) с указанными лигандами позволяют охарактеризовать их поведение в биологических средах с различной кислотностью и концентрацией ионов хлора, а также оценить влияние координации на свойства этих лигандов и эффекты взаимного влияния их в сфере Pt(II).

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg B., van Camp L., Frosko J. E., Mansour V. H. Nature, 1969, v. 222, p. 385.
2. Rosenberg B. In: Nucleic Acid Metal Ion Interactions/Ed. Spiro F. G. N. Y.: J. Wiley and Sons, 1980, v. 1, p. 1.
3. Drobnik J. Chem. Listy, 1981, v. 75, p. 1240.
4. Стеценко А. И., Преснов М. А., Коновалова А. Л. Успехи химии, 1981, т. 50, с. 665.
5. Ridgway H. J., Speer R. J., Hall Z. M., Stewart D. P., Newman A. D., Hill J. M. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 220.
6. Cleare M. Y. In: Structure-activity Relationships of Antitumor Agents//Eds. Reinholdt D. N., Connors T. A., Pinedo H. M., van de Poll K. W. Boston — L.: Martinus Nijhoff Publ. 1983.
7. Harrap K. B. Plat. Met. Rev. 1984, v. 28, № 1, p. 14.
8. Harder H. C., Rosenberg B. Int. J. Cancer, 1970, v. 6, p. 207.
9. Harder H. C., Smith R. G., Leroy A. Cancer Res., 1976, v. 36, p. 3821.
10. Howle J. A., Gale G. R. Biochem. Pharmacol., 1970, v. 19, p. 2757.
11. Howle J. A., Gale G. R., Smith A. B. Ibid., 1972, v. 21, p. 1465.
12. Marcelis A. T. M., Reedijk J. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1983, v. 102, p. 121.

13. Mansy S., Rosenberg B., Thomson A. J. J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 1633.
14. Robins A. B. Chem. Biol. Internat., 1973, v. 6, p. 35.
15. Stone P., Kelman A. D., Sinex F. M. Nature, 1974, v. 251, p. 736.
16. Macquet J. P., Theophanides T. Biopolym., 1975, v. 14, p. 781.
17. Butour J. L., Macquet J. P. Europ. J. Biochem., 1977, v. 73, p. 455.
18. Amacher D. E., Liberman M. W. Chem. Biol. Interact., 1977, v. 16, p. 265.
19. Munchausen L. L., Rahn R. O. Biochim. Biophys. Acta, 1975, v. 414, p. 242.
20. Horazek P., Drobnik J. Ibid., 1971, v. 254, p. 341.
21. Drobnik J., Horazek P. Chem. Biol. Interact., 1973, v. 7, p. 223.
22. Pascue J. M., Roberts J. J. Biochem. Pharmacol., 1975, v. 23, p. 1345.
23. Wherland S., Deutsch E., Eliason J., Silger P. B. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1973, v. 54, p. 662.
24. Pera M. F., Rawlings C. I., Roberts J. J. Chem. Biol. Interact., 1981, v. 37, p. 245.
25. Kelman A. D., Peresie H. J., Stone P. J. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 2, p. 440.
26. Mansy S., Chu C. J., Duncan R. E., Tobias R. S. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 607.
27. Stone P. J., Kelman A. D., Sinex F. M., Bhargava H. M., Halvorson H. O. J. Mol. Biol., 1976, v. 104, p. 793.
28. Macquet J. P., Theophanides T. Bioinorg. Chem., 1975, v. 15, p. 59.
29. Goodgame D. M. L., Jeves I., Phillips F. L., S. Kapski A. C. Biochim. Biophys. Acta, 1975, v. 378, p. 153.
30. Rosenberg B. Biochimie, 1978, v. 60, p. 859.
31. Macquet J. P., Butour J. L. Ibid., 1978, v. 60, p. 901.
32. Laurent G., Erickson L. C., Sharkey N. A., Kohn K. W. Cancer Res., 1981, v. 41, p. 3347.
33. Matczak-Jon E., Kozlowski H. Wladomosci Chem., 1982, v. 36, p. 177.
34. Zwelling L. A., Michaels S., Schwartz H., Dobson P. P., Kohn K. W. Cancer Res., 1981, v. 41, p. 640.
35. Kleinwachter V. Studie Biophys., 1975, v. 51, p. 35.
36. Kleinwachter V., Zalufova R. Chem. Biol. Interact., 1977, v. 16, p. 207.
37. Kong P. C., Theophanides T. Inorg. Chem., 1974, v. 13, p. 1167.
38. Hadjiliadis N., Theophanides T. Inorg. Chim. Acta, 1976, v. 16, p. 67.
39. Kong P. C., Rochon F. D. Chem. Commun., 1975, p. 599.
40. Theophanides T., Hadjiliadis N., Manfact M., Barnard L., Berjot M. M. J. Raman Spectr., 1976, v. 5, p. 315.
41. Theophanides T., Berjot M., Barnard L. Ibid., 1977, v. 6, p. 109.
42. Cramer R. E., Dahlstrom P. L. Inorg. Chem., 1980, v. 19, p. 148.
43. Bau R., Gellert R. W., Lehovee S. M., Louce S. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 51.
44. Melanson R., Rochon F. D. Canad. J. Chem., 1979, v. 57, p. 57.
45. Korte H. J., Bau R. Inorg. Chim. Acta, 1983, v. 79, p. 250.
46. Стеценко А. И., Адамов О. М., Титов В. Е., Дмитриева Е. С., Яковлев К. И. Коорд. химия, 1983, т. 9, с. 851.
47. Stetsenko A. I., Adamov O. M., Dmitrieva E. S. Inorg. Chim. Acta, 1983, v. 79, p. 256.
48. Orbell J. D., Solorzano C., Marzille L. G., Kistenmacher T. J. Inorg. Chim. Acta, 1982, v. 21, p. 3806.
49. Мартин П. Б., Мариам П. X. В кн.: Ионы металлов в биологических системах. М.: Мир, 1982, с. 53.
50. Marzilli L. G. Progr. Inorg. Chem., 1977, v. 23, p. 255.
51. Kelman A. D., Buchbinder M. Biochim. 1978, v. 60, p. 893.
52. Marzilli L. G., Kistenmacher T. J., Eichorn G. L. In: Nucleic Acid Metall Interactions/Ed. Spiro F. G. N. Y.: Wiley, 1980, v. 1, Ch. 5.
53. Chu G. J. H., Tobias R. S. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 2641.
54. Tobias R. S., Chu G. J. H., Peresic H. J. J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 5305.
55. De Castro B., Chiang C. C., Wilkowsky K., Marzilli L. G., Kistenmacher T. J. Inorg. Chem., 1981, v. 20, p. 1835.
56. Kistenmacher T. J., de Castro B., Wilkowsky K., Marzilli L. G. J. Inorg. Biochem., 1982, v. 16, p. 33.
57. Orbell J. D., Wilkowsky K., Marzilli L. G., Kistenmacher T. J. Inorg. Chem., 1982, v. 21, p. 3478.
58. Barton J. K., Szalda D. J., Rabinowitz H. N., Waszczak J. V., Lippoid S. J. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 1434.
59. Barton J. K., Lippard S. J. In: Nucleic Acid Metall Interactions. Ch. 2/Ed. Spiro T. J. N. Y.: Wiley, 1980.
60. Rosenberg B. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 817.
61. Rosenberg B. In: cis-Platin Current Status and New Developments/Eds. Prestayko A. W., Crooke S. T., Carter S. K. L.—N. Y.: Acad. Press., 1980, p. 9.
62. Dehand J., Jordanov J. Chem. Commun., 1976, p. 598.
63. Millard M. M., Macquet J. P., Theophanides T. Biochim. Biophys. Acta, 1975, v. 402, p. 166.
64. Macquet J. P., Butour J. G. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 469.
65. Macquet J. P., Theophanides T. Atomic Absorption News Letters, 1975, v. 14, p. 23.
66. Macquet J. P., Butour J. L. Europ. J. Biochem., 1978, v. 83, p. 375.
67. Pasini A., Mena P. Inorg. Chim. Acta, 1981, v. 56, L17.
68. Marcelis A. T., vanKralinger C. G., Reedijk J. J. Inorg. Biochem., 1980, v. 13, p. 213.

69. *Lusty J. P., Lee P. F.* Inorg. Chim. Acta., Bioinorg. Chem., 1984, v. 91, L 47.
70. *Giolotti M., Paccioni G., Pasini A., Ugo R.* Inorg. Chem., 1982, v. 21, p. 2006.
71. *Ismail J. M., Sadler P. J.* In: Platinum Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents/Ed. Lippard S. J. Washington: ACS Symposium Series 209; 1983, p. 171.
72. *Rosenberg B.* Cancer Treat. Rep., 1979, v. 63, p. 1433.
73. *Broomhead J. A., Fairlie D. P., Whitchose M. W.* Chem. Biol. Interact. 1980, v. 31, p. 113.
74. *Boreham C. J., Broomhead J. A., Faizlie D. P.* Austral J. Chem. 1981, v. 34, p. 659.
75. *Marzilli L. G., Kistenmacher T. J.* Acc. Chem. Res., 1977, v. 10, p. 146.
76. *Sletten E.* Chem. Communs. 1971, p. 558.
77. *Klark G. R., Orbell J. O.* Ibid., 1974, p. 139.
78. *Szalda D. J., Kistenmacher T. J., Marzilli L. G.* J. Amer. Chem. Soc. 1976, v. 98, p. 8371.
79. *Wing R., Drew H., Takano T., Broka C., Tanaka S., Itacura K., Dickerson R. E.* Nature, 1980, v. 287, p. 755.
80. *Carsey T. P., Boudreaux F. A.* Chem. Biol. Interact. 1980, v. 30, p. 189.
81. *Pneumatikakis G., Hadjiloadis N., Theophanides T.* Inorg. Chem., 1978, v. 17, p. 915.
82. *Marzilli L., de Castro B., Solorzano L. J.* Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 461.
83. *Heitner H. I., Lippard S. J.* Inorg. Chem., 1974, v. 13, p. 915.
84. *Heitner H. I., Lippard S. J., Sunshina H. R.* J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 8936.
85. *Hadjiliadis N., Theophanides T.* Inorg. Chim. Acta, 1975, v. 15, p. 167.
86. *Гринберг А. А., Варшавский Ю. С., Гельфман М. И., Киселева Н. В., Смоленская Д. Б.* Журн. неорг. химии, 1968, т. 13, с. 422.
87. *Bruck M. A., Korte H. H., Bau R., Hadjiliadis N., Boonkong T.* In: Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents/Ed. Lippard S. J. Washington: ACS Symposium Series 209; 1983, p. 245.
88. *Raudasht-Sieber G., Marzilli L. G., Lippert B., Shinuzuka R.* Inorg. Chem., 1985, v. 24, p. 989.
89. *Woolins A., Rosenberg B. J.* Inorg. Biochem., 1984, v. 20, p. 23.
90. *Stetsenko A. I., Adamov O. M., Selderkhanova L. B., Jakovlev K. I.* In: Book of Abstracts of the XXIV I. C. C. C., Athens, 1986, p. 782.
91. *Chu G. J. H., Mansy S., Duncan R. E., Tobias R. S.* J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 593.
92. *Pneumatikakis G.* Inorg. Chim. Acta, 1983, v. 79, p. 36.
93. *Khan B. T., Kumori S. V., Group G. N.* J. Coord. Chem., 1982, v. 12, p. 19.
94. *Hitchcock A. P., Lock G. J. L., Pratt W. M.* In: Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents/Ed. Lippard S. J. Washington: ACS Symposium Series 209; 1983, p. 209.
95. *Van den Berg H. N., Fravell H. N. A., Roberts J. J.* J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 349.
96. *Griffith E. H., Amma E. L.* Chem Communs., 1979, p. 322.
97. *Melanson F., Pochon F. D.* Acta Cryst., 1978, v. 34, p. 3594.
98. *Agnew N. H., Appleton T. G., Hall J. R., Kilmister G. F.* J. Chem. Soc. Dalton Trans, 1979, p. 324.
99. *Cramer R. F., Ho D. M., Doorne W. V., Hers J. A., Norton T., Kashiwaga M.* Inorg. Chem., 1981, v. 20, p. 2457.
100. *Pneumatikakis G.* Inorg. Chim. Acta, 1984, v. 93, p. 5.
101. *Krentzien H., Clarke M. J., Taube H.* Bioinorg. Chem., 1975, v. 4, p. 143.
102. *Clarke M. J., Taube H.* J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 1397.
103. *Norris A. R., Kumor R.* Inorg. Chim. Acta, 1984, v. 93, p. 33.
104. *Иванов В. Ф., Степенко А. И., Ежовска-Гшебетовска Б., Дуйбанова В. Г., Имсырова А. Ф.* Коорд. химия, 1986, т. 12, с. 10.
105. *Hadjiliadis N., Kourounakis P., Theophanides T.* Inorg. Chim. Acta, 1973, v. 7, p. 226.
106. *Ettore R.* Inorg. Chim. Acta Letters, 1977, v. 25, p. L9.
107. *Tersis A.* Inorg. Chem., 1976, v. 15, p. 793.
108. *Дмитриева Е. С.* Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1981.
109. *Dehand J., Jordanov J. J.* Chem. Soc. Dalt. Trans., 1977, v. 16, p. 1588.
110. *Lim M. C., Martin R. B.* J. Inorg. Nucl. Chem., 1976, v. 38, p. 1915.
111. *Janagaki K., Kuwajama M., Kidani J. J.* Inorg. Biochem., 1982, v. 26, p. 59.
112. *Lock C. J. L., Speranzini R. A., Turner G., Powell J. J.* Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 7865.
113. *Kleinwachter Y.* Studie Biophysica, 1972, v. 33, p. 201.
114. *Farrell N. J.* Amer. Chem. Soc., 1980, v. 21, p. 1014.
115. *Стеценко А. И., Дмитриева Е. С.* Коорд. химия, 1977, т. 3, с. 1240.
116. *Stetsenko A. I., Dmitrieva E. S., Jakovlev K. I.* J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 522.
117. *Волченкова И. И.* Журн. физ. химии, 1981, т. 55, № 1, с. 29.
118. *Harrison R. M. C., Auliff C. A., Friedman M. E.* J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 258.
119. *Beamont K. B., M. C. Auliff C. A., Friedman M. E.* Inorg. Chim. Acta, 1977, v. 25, p. 241.
120. *Стеценко А. И., Волченкова И. И., Дмитриева Е. С., Майданевич Н. Н., Яцимирский К. Б.* Коорд. химия, 1980, т. 6, с. 1455.
121. *Яцимирский К. Б., Стеценко А. И., Сидорик Е. П., Волченкова И. И., Сидо-*

- рик О. А., Дмитриева Е. С., Корчевая Л. М., Майданевич Н. Н. Докл. АН СССР, 1979, т. 245, с. 385.
122. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. М.: Высш. шк., 1978.
 123. Кочетков Н. К., Будовский Э. И., Свердлов Е. Д., Симуква Н. А., Турчинский М. Ф., Шibaев В. Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М.: Химия, 1970.
 124. Giessner-Prettre C., Pullman A. Theor. Chim. Acta, 1968, v. 9, p. 279.
 125. Tsuboi M., Kyogoki J., Shimanouchi T. Biochim. Biophys. Acta, 1962, v. 55, p. 1.
 126. Katrizky A. R., Waring A. J. J. Chem. Soc., 1963, p. 3046.
 127. Izatt R. M., Christensen J. J., Rytting J. H. Chem. Rev., 1974, v. 71, p. 439.
 128. Kong P. C., Theophanides T. Bioinorg. Chem., 1975, v. 5, p. 51.
 129. Colella F., Ettorre R., Cambaro A. J. Magn. Reson., 1976, v. 22, p. 453.
 130. Kaplan P. D., Smidt F., Brause A., Orchin M. J. Amer. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 85.
 131. Zalleman J. Y., Soulie J., Chottard J. C. Chem. Commun., 1980, p. 436.
 132. Стеценко А. И., Алексеева Г. М., Яковлев К. И. В сб.: Проблемы современной био-неорганической химии/Под ред. Мазалов Л. Н., Новосибирск: Наука, 1986, с. 128.
 133. Стеценко А. И., Алексеева Г. М., Яковлев К. И. Коорд. химия, 1985, т. 11, с. 1116.
 134. Стеценко А. И., Алексеева Г. М., Яковлев К. И. Журн. неорган. химии, 1985, т. 30, с. 2592.
 135. Ettore R. Inorg. Chim. Acta, 1980, v. 46, p. L27.
 136. Orbell J. D., Marzilli L. G., Kistenmacher T. J. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 5126.
 137. Faggiani R., Lippert B., Lock C. J. L. Inorg. Chem., 1982, v. 21, p. 3210.
 138. Lippert B., Lock C. J. L., Speranzini R. A. Inorg. Chem., 1981, v. 20, p. 335.
 139. Lippert B., Lock C. J. L., Speranzini R. A. Ibid., 1981, v. 20, p. 808.
 140. Lippert B. Inorg. Chim. Acta, 1982, v. 56, p. L23.
 141. Britton J. F., Lippert B., Lock C. J. L., Pilon P. Inorg. Chem., 1982, v. 21, p. 1936.
 142. Faggiani R., Lippert B., Lock C. J. L., Speranzini R. A. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 1111.
 143. Barton J. K., Rabinowitz H. N., Szalda D. J. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 2827.
 144. Муравейская Г. С., Кукина Г. А., Орлова В. С., Евстафьева О. Н., Порай-Кошиц М. А. Докл. АН СССР, 1976, т. 226, с. 596.
 145. Алексеева Г. М. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1985.
 146. Sharma B. D., McConnell Y. F. Acta Cryst., 1965, v. 19, p. 797.
 147. Стеценко А. И., Яковлев К. И., Вайс А. Л., Гинзбург И. М. Коорд. химия, 1976, т. 2, с. 834.
 148. Стеценко А. И., Яковлев К. И., Вайс А. Л., Шакиров М. М. Там же, 1979, т. 5, с. 720.
 149. Стеценко А. И., Яковлев К. И., Вайс А. Л. Там же, 1979, т. 5, с. 1229.
 150. Яковлев К. И., Стеценко А. И., Мамелькина И. Ю., Погарева В. Г., Шкурко О. П. Там же, 1986, т. 12, с. 1135.
 151. Kong P. C., Rochon F. D. Canad. J. Chem., 1979, v. 57, p. 526.
 152. Преснов М. А., Коновалова А. Л., Стеценко А. И., Иванов В. Ф., Яковлев К. И. Докл. АН СССР, 1976, т. 230, с. 1357.
 153. Kong R. C., Rochon F. D. Canad. J. Chem., 1981, v. 59, p. 3293.
 154. Mishra L. K. J. Indian Chem. Soc., 1982, v. 59, p. 408.
 155. Adeyemo A., Raval R. P. Inorg. Chim. Acta, 1982, v. 66, p. L1.
 156. Adeyemo A., Trecker J., Williams T. Ibid., 1981, v. 59, p. 19.
 157. Hadjiliadis N., Makropoulos J., Pneumatikakis G., Katanis D. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 289.
 158. Hadjiliadis N., Markopoulos J., Pneumatikakis G., Katanis D., Theophanides T. Inorg. Chim. Acta, 1977, v. 25, p. 21.
 159. Стеценко А. И., Яковлев К. И., Шкурко О. П. Коорд. химия, 1981, т. 7, с. 757.
 160. Stetsenko A. I., Yakovlev K. I., Diachenko S. A., Tichonova L. S. In Proceedings XIX JCCC, Prague, 1978, v. 2, p. 116.
 161. Яковлев К. И. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1977.
 162. Singh P. P., Seth J. N., Khan S. A. Inorg. Nucl. Chem. Letters, 1975, v. 11, p. 525.
 163. Saha N., Bhattachazja D., Kar S. K. Inorg. Chim. Acta, 1982, v. 67, N 5, p. L37.
 164. Davidson J. P., Faber P. J., Fischer R. G., Mansy S., Peresie U. J., Rosenberg B., van Camp L. Cancer Chemother. Rep., 1975, v. 59, p. 287.
 165. Rosenberg B. Ibid., 1975, v. 59, p. 589.
 166. Lippert B. J. Clin. Hematol. Oncol., 1977, v. 7, p. 26.
 167. Teo B. K., Kijima K., Bau R. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 622.
 168. Chu G. Y. H., Duncan R. E., Tobias R. S. Inorg. Chem., 1977, v. 16, p. 2625.
 169. Nakanishi K., Suzuki N., Iamazaki F. Bull. Chem. Soc. Japan, 1961, v. 34, p. 53.
 170. Lippert B. J. Raman Spectrosc. 1979, v. 8, p. 274.
 171. Inagaki K., Kidani Y. J. Bioinorg. Chem., 1978, v. 9, p. 157.
 172. Inagaki K., Kidani Y. Ibid., 1978, v. 9, p. 333.
 173. Nelson D. J., Jeagle P. L., Miller T. L., Martin R. B. Bioinorg. Chem., 1976, v. 5, p. 353.
 174. Lippert B. Inorg. Chem., 1981, v. 20, p. 4326.
 175. Pfab R., Jandik P., Lippert B. Inorg. Chim. Acta, 1982, v. 66, p. 193.
 176. Lippert B., Neugebauer D. Inorg. Chem., 1982, v. 21, p. 451.

177. Lippert B., Schöllhorn H., Thewalt W. Z. Naturforschung, 1983, B. 38, S. 1441.
178. Lippert B., Pfab R., Neugebauer D. Inorg. Chim. Acta. Letters 1979, v. 37, p. L495.
179. Beyerle R., Lippert B. Inorg. Chim. Acta, 1982, v. 66, p. 141.
180. Lippert B. In: Platinum, Gold and Other Metall Chemotherapeutic Agents/Ed. Lippard S. J. Washington: ACS Symposium Series 209, 1983, p. 156.
181. Lippert B. Inorg. Chim. Acta, 1981, v. 55, p. 5.
182. Lippert B., Neugebauer D., Shubert U. Ibid., 1980, v. 46, p. 11.
183. Neugebauer D., Lippert B. Ibid., 1982, v. 67, p. 151.
184. Schöllhorn H., Thewalt U., Lippert B. Ibid., 1984, v. 93, p. 19.
185. Lippert B., Neugebauer D., Raudaschl C. Ibid., 1983, v. 78, p. 161.
186. Lippert B., Neugebauer D. Ibid., 1980, v. 46, p. 171.
187. Lippert B., Shubert U. Ibid., 1980, v. 56, p. 15.
188. Lippert B., Thewalt W., Schöllhorn H., Goodgame D., Rollins R. W. Inorg. Chem., 1984, v. 23, p. 2807.
189. Lippert B., Neugebauer D. Ibid., 1982, v. 21, p. 451.
190. Hollis L. S., Lippard S. I. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 6761.
191. Hollis L. S., Lippard S. I. Inorg. Chem., 1982, v. 21, p. 1116.
192. Hollis L. S., Roberts M. M., Lippard S. I. Ibid., 1983, v. 22, p. 3637.
193. Lippert B., Pfab R., Neugebauer D. Inorg. Chim. Acta, 1979, v. 37, p. 495.
194. Woolins A., Rosenberg B. J. Inorg. Biochem., 1983, v. 19, p. 41.
195. Дьяченко С. А., Бочков Д. Н., Сморгы Н. А., Стеценко А. И., Студенцов Е. П., Даневич В. И., Ивин Б. А. Коорд. химия, 1983, т. 9, с. 410.
196. Бочков Д. Н. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ЛХФИ, 1985.
197. Сельдерханова Л. Б., Стеценко А. И., Мохов А. Н. Коорд. химия, 1985, т. 11, с. 816.
198. Сельдерханова Л. Б. Дис. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ЛХФИ, 1984.
199. Стеценко А. И., Сельдерханова Л. Б. В сб.: Проблемы современной бионеорганической химии/Под ред. Мазалова Л. Н., Новосибирск: Наука, 1986, с. 135.
200. Seguin J. Y., Zador M. Inorg. Chim. Acta, 1976, v. 20, p. 203.
201. Seguin J. Y., Kong P. C., Zador M. Canad. J. Chem., 1974, v. 52, p. 2603.
202. Kadima W., Zador M. Inorg. Chim. Acta, 1983, v. 78, p. 97.
203. Власов В. В., Казаков С. А. Биоорган. химия, 1982, т. 8, с. 499.
204. Власов В. В., Казаков С. А. Там же, 1983, т. 9, с. 530.
205. Казаков С. А. Дис. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук. М.: Изд-во МГУ, 1984.
206. Reedijk J. In: Book of Abstracts of the XXIV I. C. C. C., Athen, 1986, p. 13.
207. Reedijk J., Dijt J. F., van Garderen C. J., van der Veer I. L., Breijer W., van der Elst H., Ligghitvoet G. I., Peters A. R. Ibid., p. 904.
208. Turhan N., Brostow W. J. Molecul. Spectr. 1986, v. 137, p. 299.
209. Benham V., Okamoto K., Theophanides T. In: Book of Abstracts of the XXIV I. C. C. C., Athen, 1986, p. 719.
210. Micklotz W., Riede J., Müller G., Lippert B. Ibid., p. 755.
211. Osa T., Hino H., Fujieda. Chem. Pharmaceut. Bull., 1985, v. 33, p. 2190.
212. Schöllhorn H., Thewalt U., Lippert B. Chem. Commun., 1986, p. 258.
213. Schöllhorn H., Beyerle-Pfñur R., Thewalt U., Lippert B. J. Amer. Chem. Soc., 1986, v. 108, p. 3680.
214. Яцимирский К. Б., Сидорик Е. П., Волченкова И. И., Майданевич Н. Н., Бударин Л. И., Корчевая Л. М., Сидорик О. А., Бурлака А. П. Докл. АН СССР, 1983, т. 273, с. 632.
215. Kim S. H., Martin R. B. Inorgan. Chim. Acta, 1984, v. 91, p. 11.
216. Eapen S. S., Green M., Ismail I. M. J. Inorgan. Biochem., 1985, v. 24, p. 233.

Ленинградский химико-фармацевтический институт