

СТРУКТУРА ДИГИДРАТА *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O
И СИНТЕЗ ПРОЛЕКАРСТВ Pt(IV) НА ЕГО ОСНОВЕА.Е. Зазуля^{1,2}, П.А. Абрамов¹, С.В. Ткачев¹, Д.Г. Шевень¹,
А.Ю. Комаровских¹, П.Е. Плюсин¹, Д.Б. Васильченко¹¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск, Россия²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

E-mail: zazulyaleha1@gmail.com

Статья поступила
27.05.2025Принята к публикации
17.06.2025Принята к публикации
17.06.2025

С помощью рентгеноструктурного анализа исследована структура *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O. Кристаллографические данные: $a = 9.8240(2)$, $b = 17.2178(3)$, $c = 9.5248(2)$ Å, $\beta = 97.777(1)^\circ$, пространственная группа $P2_1/c$, $Z = 4$, $\rho_{\text{выч}} = 2.11$ г/см³. В кристаллической структуре молекулы комплекса расположены слоями перпендикулярно направлению c . Методом ТГА изучен процесс перехода дигидрата в безводный комплекс. Модифицированы представленные ранее в литературе методики синтеза комплексов *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] и *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccNH-TEMPO)] из *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]. Оптимизация условий синтеза и процедуры выделения продукта привела к увеличению выхода и существенно улучшила чистоту полученных соединений.

DOI: 10.26902/JSC_id151497
EDN: XVYDQV**Ключевые слова:** платина, азидные комплексы, пролекарства, рентгеноструктурный анализ, спектроскопия, нитроксильный радикал.

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая противораковая терапия является одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний. Ее преимущество над традиционными методами, основанными на использовании соединений платины(II), таких как цисплатин и его аналоги, заключается в возможности локального воздействия лекарственной формы на раковые клетки [1–3]. Азидные комплексы платины(IV) выступают в качестве пролекарств, восстанавливаясь в активную лекарственную форму платины(II) внутри раковой клетки под действием проникающего света [4]. За счет этого значительно снижается общее токсическое воздействие на организм. К тому же комплексы платины(IV) из-за своей низкоспиновой электронной конфигурации d^6 достаточно инертны и практически не взаимодействуют с дезактивирующими компонентами биологической среды [5].

Долгое время считалось, что *транс*-изомеры комплексов платины(II) не обладают противораковой активностью, однако в [6] показано обратное. Комплексы платины(II) с *транс*-геометрией привлекают все большее внимание после того, как было обнаружено, что некоторые из них проявляют более высокую цитотоксичность в отношении раковых клеток, чем их *цис*-изомеры [7, 8]. Комплексы с *транс*-геометрией действуют по каспазанезависимому механизму, от-

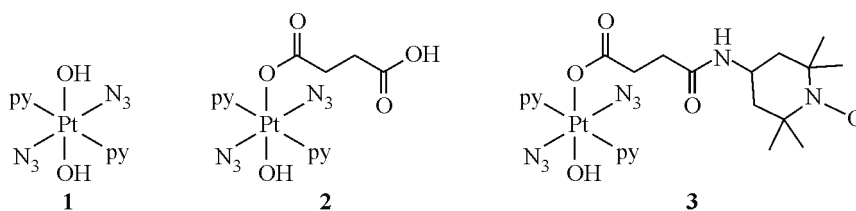


Рис. 1. Структурные формулы соединений:

1 – *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂], **2** – *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)],
3 – *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)]

личному от давно известного механизма действия цисплатина, что позволяет избежать приобретенной резистентности раковых клеток к препарату [9–13].

Комплекс *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] (**1**) – один из базовых соединений класса платина-азидных пролекарств. Он выступает в качестве объекта исследований в области фотохимии и цитотоксичности. В работе Жданкина был изучен фотолиз данного соединения, обсуждены возможные механизмы процесса и определены образующиеся интермедиаты, такие как азид-радикал и соединения платины(III) [14]. Комплекс *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] неактивен в темноте, но является цитотоксичным при фотоактивации ультрафиолетом и видимым светом, что было отмечено в работе Джитки Прохорове [15]. При этом продукты фотолиза образуют аддукты с ядерной ДНК, отличные по структуре от тех, что наблюдались при взаимодействии ДНК с цисплатином. Структурные изменения аддуктов являются причиной более эффективного ингибирования РНК-полимеразы II. Данная особенность может значительно увеличить эффективность химиотерапии комплексами платины.

Несмотря на значимость комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] и его аналогов, методики синтеза этих соединений не получили должного развития. Применение широко используемого метода Дхары [16] для синтеза азидных комплексов платины неизбежно приводит к образованию взрывоопасного азида серебра, что затрудняет процесс производства и ограничивает его масштабирование [17, 18]. В нашей предыдущей работе предложен альтернативный маршрут получения *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂], не включающий в себя стадию индуцированной солями серебра акватации, что решило проблему формирования взрывоопасного компонента [19].

Цель настоящей работы – получение комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)] (**3**) (рис. 1) путем «этерификации» комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] янтарной кислотой с последующим присоединением нитроксильного радикала к сукцинатному производному (**2**). Соединение **3** интересно в качестве спин-меченного модельного пролекарства, позволяющего расширить диагностические возможности в исследовательских работах.

Методики синтеза соединений **2** и **3** известны [18–20], однако воспроизвести их во всех аспектах не удалось, поэтому было предпринято подробное исследование маршрутов их синтеза, в процессе которого были существенно модифицированы исходные методики, а кроме того, обнаружена ранее не описанная фаза дигидрата комплекса **1** *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O (**1**·2H₂O).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Стартовые реагенты. Комплекс *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] получен по предложенному нами методу [19]. Все остальные реагенты коммерчески доступны: 4-NH₂-TEMPO (Shanghai Macklin Biochemical Technology Co.), DCC (Acros Organics, 99 %), DIPEA (Chemical Line, 99 %), NHS (Solarbio, 99 %). Чистота использованных реагентов подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии, а также ЭС МС.

Получение *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O. Все этапы проводились в темноте! Кристаллы *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O выделены в ходе перекристаллизации комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] из воды, синтезированного по методике из [19].

Кристаллографические данные *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] · 2H₂O

Параметр	Данные
Брутто-формула	C ₁₀ H ₁₆ N ₈ O ₄ Pt
Молярная масса, г/моль	507.40
Цвет и габитус кристалла	Желтые призмы
Размер кристалла, мкм	100×50×75
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа симметрии	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	9.8240(2), 17.2178(3), 9.5248(2)
β, град.	97.7770(10)
<i>Z</i>	4
<i>V</i> , Å ³	1596.28(5)
Область сбора данных по θ, град.	θ _{max} = 31.5, θ _{min} = 2.4
Интервалы индексов <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	−11 ≤ <i>h</i> ≤ 14, −21 ≤ <i>k</i> ≤ 25, −14 ≤ <i>l</i> ≤ 12
Число уточняемых параметров / ограничений	234 / 6
<i>R</i> (<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²))	0.0324
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.0620
Δρ _{max} , Δρ _{min} , e/Å ³	1.596, −1.506

Транс,транс-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] (440 мг) растворяли в 20 мл воды температурой 60 °С, затем испаряли воду до уменьшения общего объема в 4 раза и охлаждали до 5 °С. Желтые пластинчатые кристаллы отделяли фильтрованием на пористую мембрану из ПТФЭ (0.22 мкм) и промывали минимальным объемом ледяной воды. Масса полученного продукта составила 380 мг. Кристаллический продукт охарактеризован методами рентгеноструктурного (РСА) (таблица) и рентгенофазового (РФА) анализа (рис. 4), ¹H и ¹³C ЯМР, ЭС МС и электронной спектроскопии в видимом и УФ диапазоне длин волн (рис. S4, Supplementary Materials*).

***Транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] · 2H₂O (1 · 2H₂O).** ЭС МС (H₂O): *m/z* 429 ([Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]⁺), 494 ([Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂Na]⁺). ¹H ЯМР (H₂O/D₂O (5 %)) δ (м. д.): 7.74 (t, 2H), 8.20 (t, 1H), 8.71 (d, 2H). ¹³C ЯМР (ДМФА) δ (м. д.): 28.28 (s, 1C), 33.38 (s, 1C), 160.20 (s, 1C).

Синтез *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)]. Все этапы проводились в темноте! *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] (553 мг, 1.17 ммоль), высушенный при температуре 37 °С под вакуумом в течение 12 ч, растворяли в 6.6 мл сухого ДМСО (в качестве осушителя использовали прокаленный при 300 °С цеолит 3А). Продували раствор аргоном и добавляли янтарный ангидрид (143 мг, 1.43 ммоль), затем еще раз продували раствор аргоном. Смесь в герметичном флаконе нагревали при 55 °С при перемешивании на протяжении 8 ч. В течение первого часа желтый раствор темнеет, становясь оранжевым. По прошествии 8 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и профильтровывали через мембрану из ПТФЭ (0.45 мкм). Испаряли растворитель током воздуха при нагревании до 45 °С. Растворяли продукт в 15 мл воды, подогревая на водяной бане до 70 °С, а затем охлаждали до 5 °С. Образовавшиеся желтые кристаллы через сутки отделяли фильтрованием на пористую мембрану из ПТФЭ (0.22 мкм) и промывали минимальным количеством ледяной воды. Выход составил 82 % (548 мг, 0.96 ммоль). Соединение охарактеризовано методами РФА (рис. S1, Supplementary Materials), ЭС МС, ¹H ЯМР (рис. 6а) и ЭСП (рис. S4, Supplementary Materials).

***Транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] (2).** ЭС МС (EtOH): *m/z* 570 [Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ)]⁺, 616 ([Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ)]EtOH)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м. д.): 2.35 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 7.81 (dd, 4H), 8.26 (t, 2H), 8.79 (d, 4H).

* Supplementary materials для этой статьи доступны для авторизованных пользователей по ссылке doi 10.26902/JSC_id151497.

Синтез *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)]. Все этапы проводились в темноте! Смесь *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] (247 мг, 0.43 ммоль), DCC (104 мг, 0.50 ммоль) и NHS (64 мг, 0.56 ммоль) растворяли в 6 мл сухого ДМФА (в качестве осушителя использовали прокаленный при 300 °С цеолит 3А) и продували раствор аргоном. Перемешивали раствор в герметичном флаконе в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли 4-NH₂-TEMPO (85 мг, 0.50 ммоль) и DIPEA (0.1 мл, 0.57 ммоль), растворенные в 1 мл сухого ДМФА, и снова продували раствор аргоном. Перемешивали реакционную смесь в герметичном флаконе при комнатной температуре в течение 12 ч. В ходе реакции образовывался белый осадок дициклогексилмочевины (DCU). Испаряли растворитель током воздуха до состояния густого оранжевого масла и добавляли 10 мл ацетона. Отфильтровывали белый осадок DCU через мембрану из ПТФЭ (0.45 мкм) и снова испаряли растворитель током воздуха. Оранжевый стеклообразный остаток растворяли в минимальном количестве теплой воды и замораживали раствор на сутки при температуре –20 °С. После размораживания отделяли желтый порошкообразный продукт фильтрованием на мембрану из ПТФЭ (0.22 мкм). Выход составил 58 % (181 мг, 0.25 ммоль). Соединение охарактеризовано методами ЭС МС (рис. S2, Supplementary Materials), ¹H ЯМР (рис. 6b), ЭПР спектроскопии (рис. S3, Supplementary Materials) и ЭСП (рис. S4, Supplementary Materials).

***Транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)] (3)**. ЭС МС (EtOH): *m/z* 725 ([Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)]H⁺), 747 ([Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)]Na⁺). ¹H ЯМР (D₂O) δ (м. д.): 2.45 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 7.82 (s, 4H), 8.30 (s, 2H), 8.78 (s, 4H).

Аппаратура и методы исследования. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Avance III 500 Bruker» с 5-миллиметровым широкополосным зондом. Для регистрации спектров на ядрах ¹H использовали D₂O и ДМСО-*d*₆, а для спектров на ядрах ¹³C – ДМФА. Значения δ ¹H и δ ¹³C (м. д.) приведены относительно TMS. Элементный CHN-анализ выполнялся на CHNS-анализаторе «Vario MICRO cube». Масс-спектрометрические данные получены на жидкостном хроматографе-масс-спектрометре (LC-MS) фирмы Agilent (6130 Quadrupole MS, 1260 infinity LC). Анализ проводили в диапазоне масс 100–1000 а. е. м., отрицательно и положительно заряженные ионы наблюдали в режиме SCAN. Условия ионизации электрораспылением (ESI): газ-осушитель – азот; температура 150 °С; объемный расход 7 л/мин; давление на распылителе 4 атм; напряжение на капиллярах 4000 В; оптимальное напряжение на фрагментаторе 100 В. Рентгенофазовый анализ поликристаллических образцов выполняли на дифрактометре «НАОУУАН DX-2700BH» (излучение CuK_α, графитовый монохроматор на отраженном пучке, сцинтилляционный детектор с амплитудной дискриминацией). Образцы получены путем нанесения суспензии в гексане или эфире на полированную поверхность кюветы из плавленого кварца. Спектры ЭПР растворов записаны на спектрометре «Varian E-109» в X диапазоне частот (~9.3 ГГц) при температурах 77 и 300 К. Комплекс *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)] и 4-NH₂-TEMPO растворены в дегазированном хлористом метиле. В качестве эталона частоты для расчета *g*-фактора использовался стандарт MgO:Mn²⁺. Для обработки спектров применялось программное обеспечение Matlab с пакетом функций EasySpin [21]. Термogravиметрический анализ проводили на приборе «TG 209 F3 Tarsus®» фирмы NETZSCH, в атмосфере гелия при скорости потока газа 30 мл/мин. Использовали тигли из Al₂O₃, скорость нагрева 10 °С/мин. Обработка экспериментальных данных выполнена с помощью стандартного пакета программ Proteus analysis [22]. Электронные спектры поглощения (ЭСП) растворов записывали при комнатной температуре (23±1 °С) с использованием спектрофотометра ХРОМАТРОН ХТ-400DV в кварцевых кюветах с длиной пути 1 см.

Сбор и уточнение данных рентгеноструктурного анализа. Монокристаллы комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O выделены из водного раствора в ходе перекристаллизации. Подробные условия описаны ранее. Кристаллографические данные и параметры дифракционного эксперимента приведены в таблице. Дифракционные данные собраны на дифрактометре «Bruker D8 Venture» с детектором «CMOS PHOTON III» и источником I μ S 3.0 (излучение MoK_α, λ = 0.71073 Å) при 150 К. Применялись методы φ- и ω-сканирования. Коррекция погло-

щения проводилась с помощью SADABS (пакет программного обеспечения Bruker Apex3: Apex3, SADABS-2016/2 и SAINT, версия 2018.7-2; Bruker AXS Inc.: Madison, WI, 2017). Структура *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O решена с использованием SHELXT [23] и уточнена методом наименьших квадратов с полной матрицей в соответствии с $|F|^2$ в анизотропном приближении с помощью SHELX 2019/3 в программе ShelXle [24]. Атомы водорода уточнены в геометрически рассчитанных положениях в случае молекул пиридина. Атомы водорода групп OH комплекса и основных положений молекул кристаллизационной воды определены на основе экспериментальных данных. CCDC 2451113 (**1·2H₂O**) содержит дополнительные кристаллографические данные, которые можно бесплатно получить по адресу: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/?> или в Кембриджском центре кристаллографических данных, Юнион-роуд, 12, Кембридж, CB2, 1EZ, Великобритания; факс: (+44) 1223-336-033; или по электронной почте: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Структура *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O. Процедура получения комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] из *транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂] подробно описана в работе Н.Дж. Фаррера и др. [25]. Полное окисление *транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂] перекисью водорода с образованием комплекса **1** (реакция 1) происходит при нагревании (45 °C) исходной суспензии течение 2 ч.



В [19], в которой нами предложен альтернативный синтетический маршрут получения *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂], так же использовалось окисление комплексов платины перекисью водорода на последнем этапе. Однако этапу окисления в предложенном синтетическом маршруте предшествует анионизация катионных комплексов [Pt(py)₄]²⁺ анидом, в результате чего в качестве продукта получена смесь *транс*- и *цис*-[Pt(py)₂(N₃)₂]. Механизм окисления комплексов платины(II) перекисью водорода не зависит от их геометрии, поэтому обработка смеси изомеров [Pt(py)₂(N₃)₂] перекисью водорода так же привела к смеси комплексов платины (IV) [26]. Оказалось, что ввиду большого различия в растворимости изомеров одностадийной перекристаллизации продуктов окисления из воды достаточно для выделения чистого *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂].

Ранее мы анализировали полученное соединение после вакуумной сушки и наблюдали хорошее соответствие данных с безводной формой *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]. Но в ходе данной работы анализ первичного материала показал, что образующиеся желтые игольчатые кристаллы принадлежат неизвестной ранее фазе дигидрата *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O (**1·2H₂O**), структура которой была изучена методом РСА (таблица).

Комплекс **1·2H₂O** (рис. 2) кристаллизуется в пространственной группе симметрии *P*2₁/*c*, в отличие от своего «безводного» аналога, кристаллизующегося в пространственной группе симметрии *Pbca*. С учетом того, что кристаллографические данные для структур безводного комплекса и его дигидрата получены при разной температуре, геометрические характеристики координационного узла PtN₄O₂ в них практически идентичны. Так для дигидрата длины связей (150 K) составляют (средние значения): $d(\text{Pt—N(N}_3\text{)}) = 2.041$, $d(\text{Pt—N(py)}) = 2.035$, $d(\text{Pt—OH}) = 2.008$ Å, а для безводного комплекса (CCDC 777420) аналогичные расстояния (296 K) составляют (средние значения): $d(\text{Pt—N(N}_3\text{)}) = 2.045$, $d(\text{Pt—N(py)}) = 2.047$, $d(\text{Pt—OH}) = 2.008$ Å. Детальнее с длинами связей и величинами углов в составе комплекса **1** можно ознакомиться в табл. S1 (Supplementary Materials*). В кристаллической структуре комплекса **1·2H₂O** молекулы воды позиционно разупорядочены. Полный вид разупорядочения и его трактование представлены на рис. 3. Таким образом, водородные связи играют существенную роль в формировании кристаллической упаковки комплекса. Стоит отметить присутствие межмолекулярных водородных связей между OH-группой и атомом азота азидного лиганда соседнего комплекса

* Supplementary materials для этой статьи доступны для авторизованных пользователей по ссылке doi 10.26902/JSC_id151497.

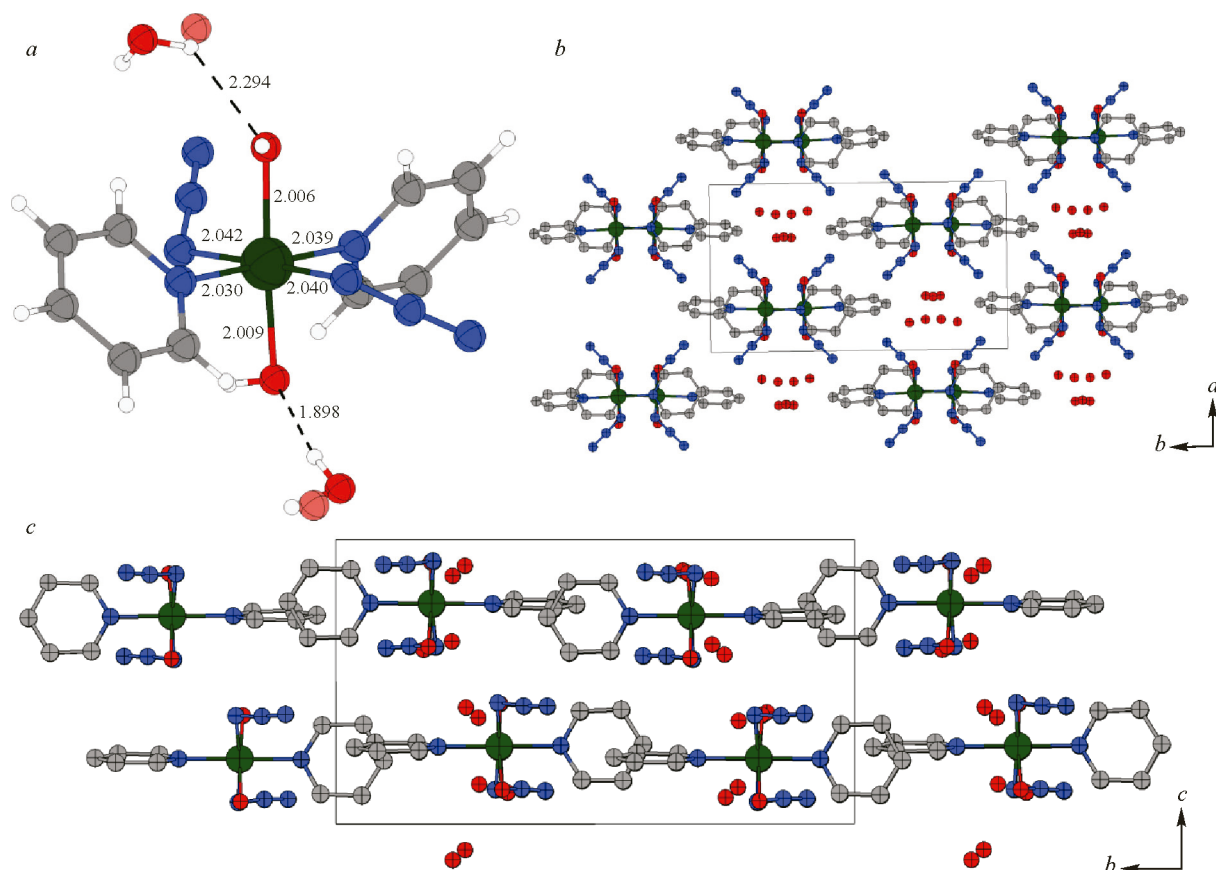


Рис. 2. Строение (a) и кристаллическая упаковка комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O (b, c)

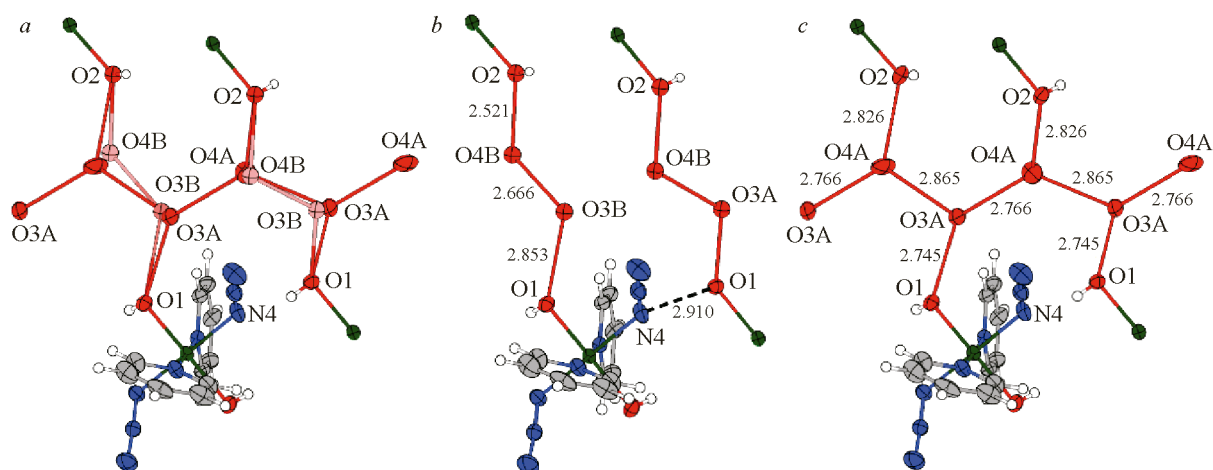


Рис. 3. Водородные связи в кристаллической структуре комплекса **1·2H₂O**. Полный вид позиционного разупорядочения (a). Минорная компонента (20 %) каркаса из водородных связей (b), основная компонента (80 %) каркаса (c). Тепловые эллипсоиды изображены с вероятностью 50 %

($d(\text{O}—\text{N}) = 2.910 \text{ \AA}$). Кроме того, ароматические фрагменты связаны посредством $\text{C}—\text{H} \cdots \pi$ взаимодействий.

Рентгенофазовый анализ показал, что выделенный после перекристаллизации продукт является смесью фаз безводного комплекса и его дигидрата (рис. 4, 1, 2). Выдерживание *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O при 37 °C в течение 12 ч под вакуумом привело к пере-

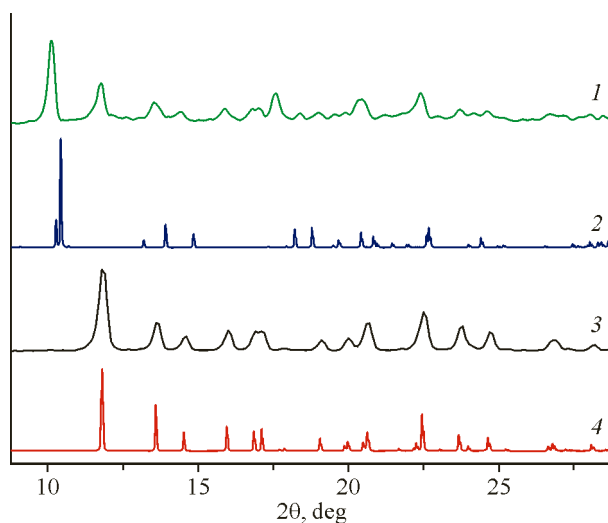


Рис. 4. Порошковые дифрактограммы фаз *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] и *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O в сравнении с рассчитанными из данных рентгеноструктурного анализа: дифрактограмма смеси дигидрата и безводного *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] (1), рассчитанная по структурным данным дигидрата *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O (2), для *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂], полученного из смеси дигидрата и безводного комплекса сушкой под вакуумом при 37 °C в течение 12 ч (3), рассчитанная по структурным данным безводного *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] (CCDC 777420) [25] (4)

ходу дигидрата в безводную форму *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂], о чем свидетельствуют изменения на порошковых дифрактограммах (рис. 4, 3, 4).

Для дигидрата *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O проведен термогравиметрический анализ (рис. 5). На кривой потери массы (красный цвет, см. электронную версию) наблюдается четко выраженная ступень, соответствующая удалению одной молекулы воды из структуры (–3.36 %). Формально можно отметить участок, потенциально соответствующий ступени удаления второй молекулы воды (–7.10 %), однако она с трудом различима из-за начинающегося процесса разложения комплекса. Полное разложение протекает взрывообразно в узком интервале температур 190–200 °C, что сопоставимо с температурой разложения гомолептического азидо-комплекса [As(Ph)₄]₂[Pt(N₃)₄]·H₂O (185 °C) [27]. Конечное значение массы образца (7.6–7.2 %) не соответствует массе предполагаемых продуктов термолитиза ($\omega(\text{Pt}) = 38.4 \%$), что можно объяснить выбросом вещества из тигля в ходе взрывообразного разложения.

Синтез *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] и *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccNH-ТЕМРО)]. Для «этерификации» *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] янтарным ангидридом ((1) → (2)) мы несколько скорректировали уже описанную методику [18], увеличив избыток янтарного ангидрида (с 1.1 до 1.25) и повысив температуру (с 40 до 55 °C), что позволило уменьшить время реакции в 6 раз. Образующийся *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] обладает отличной растворимостью в ДМСО, поэтому вопреки названной методике добавление воды к раствору не приводило к кристаллизации продукта. Только после предварительного удаления ДМСО током воздуха, перекристаллизация из воды приводит к формированию желаемого продукта *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] в виде хорошо окристаллизованного порошка. По сравнению с исходной работой [18] выход продукта увеличился с 52 до 82 %. Порошковая диф-

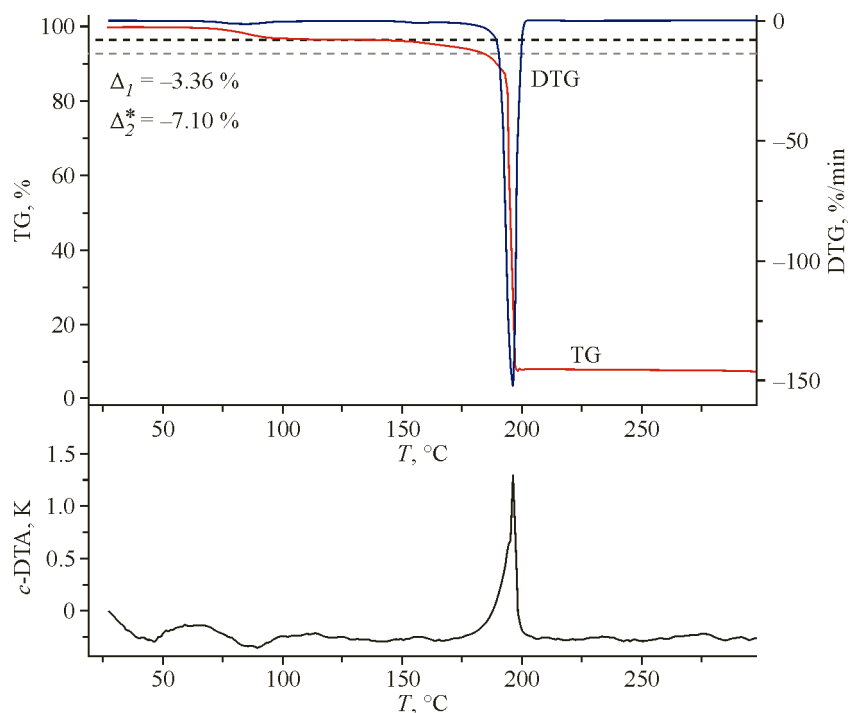


Рис. 5. Термогравиметрический анализ *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O. Значения Δ_1 и Δ_2^* относятся к ступеням потери массы, указывающим на удаление из структуры дигидрата первой и второй молекулы воды соответственно. Значение Δ_2^* рассчитаны из молекулярной массы воды и *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O

рактограмма полученного соединения с хорошей точностью соотносится с дифрактограммой, рассчитанной по структурным данным *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] (CCDC 1998067) [28] (рис. S1, Supplementary Materials).

Методика синтеза *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)] описана в работе В. Венкатеша и др. [20]. Привлекает к себе внимание представленная характеристика полученного соединения: в спектре ¹H ЯМР присутствуют сигналы, отнесенные авторами к фрагменту —NH-TEMPO. Однако хорошо известно, что в спектрах ¹H ЯМР сигналы протонов в радикальной системе TEMPO не проявляются вследствие чрезвычайно сильного уширения. Более того, в связанных с TEMPO органических фрагментах в зависимости от расстояния до радикального центра, концентрации вещества, состава растворителя в той или иной мере наблюдается уширение сигналов протонов [29]. Следовательно, можно предполагать, что продукт, выделенный в работе [20], содержал значительное количество примесей, например, продукта гидролиза EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида).

Для того чтобы получить чистый комплекс *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)], мы модифицировали уже упомянутую методику, выбрав в качестве «сшивающего» реагента DCC (1,3-дициклогексилкарбодиимид) вместо EDC и изменив условия кристаллизации продукта. DCC и EDC традиционно используются в пептидном синтезе как сшивающие реагенты, позволяющие в мягких условиях образовать амидную связь [30, 31]. Применение DCC в данном случае представляется более удобным, поскольку дициклогексимочевина (DCU), которая формируется в процессе гидролиза DCC, нерастворима в таких стандартных растворителях, как вода, ацетон и ацетонитрил, и легко может быть удалена из реакционной смеси фильтрованием. EDC же и продукт его гидролиза обладают хорошей растворимостью в перечисленных веществах, что осложняет процесс очистки продукта. Важным нюансом, позволяющим вы-

делить чистый продукт, являются условия кристаллизации *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)]: продукт кристаллизуется только после заморозки водного раствора реакционной смеси с последующей медленным оттаиванием (около суток).

Описанный подход позволил выделить свободный от примесей комплекс *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)], о чем свидетельствуют результаты спектроскопии ЯМР ¹H. Общий вид спектра полученного соединения по положению сигналов близок со спектром исходного комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] (рис. 6a), однако все сигналы (протонов пиридинового кольца и метиленовых групп) представляют собой широкие синглетные линии без разрешения на мультиплеты, что вызвано присутствием радикального центра (рис. 6b). Протоны фрагмента NH-TEMPO не дают видимых сигналов в спектре, что закономерно в виду соседства с парамагнитным центром. В то же время остаточные сигналы примесей в растворителе имеют нормальную ширину сигналов, таким образом упомянутое уширение сигналов пиридиновых лигандов и сукцинатной группы, не связано с присутствием свободного 4-NH₂-TEMPO в растворе. В отличие от данных [20] посторонних сигналов, не имеющих отношения к *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)], не обнаруживается. В подтверждение этому масс-спектр (ЭС МС) полученного соединения в этаноле (в области положительных ионов) содержит только сигналы, относящиеся к аддуктам комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)] с катионами H⁺ и Na⁺ (725 и 747 m/z соответственно) (рис. S2, Supplementary Materilas).

В спектре ЭПР комплекса **3** (рис. S3, Supplementary Materilas) фиксируется характерный для TEMPO-радикалов сигнал с типичным изотропным значением g-тензора ($g_{\text{iso}} = 2.007$) и тензора сверхтонкого взаимодействия с атомом азота ($A_{\text{iso}} = 1.55$ мТл). Спектр после уравнивания интенсивностей практически идентичен таковому для исходного 4-NH₂-TEMPO.

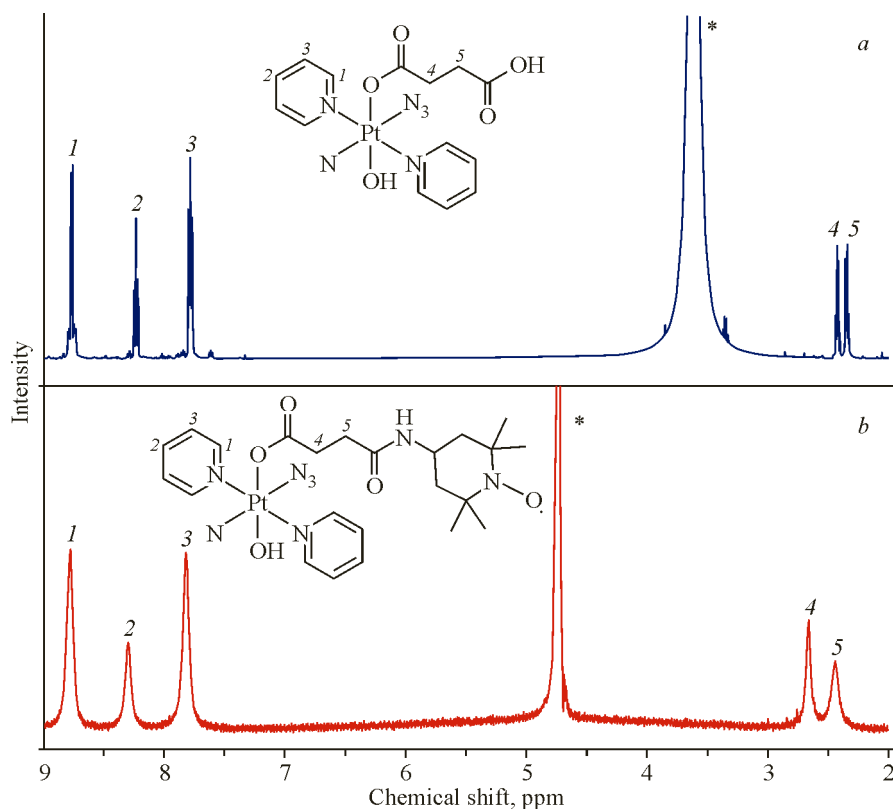


Рис. 6. Спектры ¹H ЯМР комплексов *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] в DMSO-*d*₆ (a) и *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-TEMPO)] в D₂O (b).

Символом (*) обозначен сигнал воды

Электронные спектры поглощения ряда комплексов **1–3** состоят из набора одинаковых полос в видимом и УФ диапазоне длин волн (рис. S4, Supplementary Materilas). По данным Е. Шаили [28] и В. Венкатеша [20], слабая полоса поглощения в видимом диапазоне (400–430 нм) соответствует переходу из синглета в синглет, в результате которого происходит перенос заряда с аксиальных О-донорных лигандов на платину. В [25] на примере комплекса **1** показано, что полоса поглощения при 296 нм соответствует переносу заряда с азидолигандов на платину, а при 260 нм имеет смешанную природу (перенос заряда с аксиальных гидроксильных лигандов на платину и лигандцентрированный переход за счет азидолиганда). Модификация одного из гидроксильных лигандов комплекса **1** янтарным ангидридом с образованием комплекса **2** приводит к смещению одной из полос поглощения с 295 до 300 нм. Дальнейшее присоединение фрагмента NH-ТЕМПО к комплексу **2** влияет только на значения коэффициентов экстинкции, но не на положение полос. При этом изменений в видимом диапазоне длин волн для спектров комплексов **1–3** не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована неизвестная ранее структура *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O (**1·2H₂O**), для которой обнаружено, что водородные связи играют существенную роль в формировании кристаллической упаковки комплекса. Удаление молекул воды из структуры дигидрата происходит при достаточно высокой температуре, а дальнейшее нагревание соединения приводит к его взрывообразному разложению. В результате критической проверки и оптимизация ранее опубликованных методов модификации комплекса **1** найдены эффективные условия синтеза комплексов **2** и **3**. Использование DCC вместо EDC оказалось более рациональным для образования амидной связи между сукцинатным остатком комплекса **2** и 4-NH₂-ТЕМПО, что в совокупности с новым подходом к кристаллизации комплекса *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-ТЕМПО)] значительно облегчило синтез желаемого соединения.

Работа по синтезу комплексов *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(SuccH)] и *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)(Succ-NH-ТЕМПО)] поддержана Российским научным фондом (грант Российского научного фонда № 23-13-00226).

Исследование структуры дигидрата *транс,транс*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂]·2H₂O выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 121031700315-2).

Авторы выражают благодарность ЦКП ИНХ СО РАН за предоставление монокристаллических рентгенодифракционных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Spector, K. Pavlov, E. Beloglazkina, O. Krasnovskaya. Recent advances in light-controlled activation of Pt(IV) prodrugs. *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23(23), 14511. <https://doi.org/10.3390/ijms232314511>
2. M. Imran, W. Ayub, I.S. Butler, Zia-ur-Rehman. Photoactivated platinum-based anticancer drugs. *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 376, 405–429. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.08.009>
3. H. Cui, R. Goddard, K.-R. Pörschke, A. Hamacher, M.U. Kassack. Bispidine analogues of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin. synthesis, structures, and cytotoxicity. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53(7), 3371–3384. <https://doi.org/10.1021/ic402737f>
4. A.A. Shushakov, I.P. Pozdnyakov, V.P. Grivin, V.F. Plyusnin, D.B. Vasilchenko, A. V. Zadesenets, A.A. Melnikov, S. V. Chekalin, E.M. Glebov. Primary photochemical processes for Pt(IV) diazido complexes prospective in photodynamic therapy of tumors. *Dalton Trans.*, **2017**, 46(29), 9440–9450. <https://doi.org/10.1039/c7dt01529a>
5. H. Shi, C. Imberti, P.J. Sadler. Diazido platinum(IV) complexes for photoactivated anticancer chemotherapy. *Inorg. Chem. Front.*, **2019**, 6(7), 1623–1638. <https://doi.org/10.1039/c9qi00288j>
6. S.M. Aris, N.P. Farrell. Towards antitumor active *trans*-platinum compounds. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 2009(10), 1293–1302. <https://doi.org/10.1002/ejic.200801118>
7. C. Li, Z. Li, E. Sletten, F. Arnesano, M. Losacco, G. Natile, Y. Liu. Methionine can favor DNA platination by *trans*-coordinated platinum antitumor drugs. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48(45), 8497–8500. <https://doi.org/10.1002/anie.200902948>

8. M. Coluccia, G. Natile. Trans-platinum complexes in cancer therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2007**, 7(1), 111–123. <https://doi.org/10.2174/187152007779314080>
9. U. Kalinowska-Lis, J. Ochocki, K. Matlawska-Wasowska. Trans geometry in platinum antitumor complexes. *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252(12–14), 1328–1345. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.07.015>
10. N. Aztopal, D. Karakas, B. Cevatemre, F. Ari, C. Icel, M.G. Daidone, E. Ulukaya. A *trans*-platinum(II) complex induces apoptosis in cancer stem cells of breast cancer. *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, 25(1), 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.032>
11. N.J. Farrer, J.A. Woods, V.P. Munk, F.S. Mackay, P.J. Sadler. Photocytotoxic *trans*-diam(m)ine platinum(IV) diazido complexes more potent than their *cis* isomers. *Chem. Res. Toxicol.*, **2010**, 23(2), 413–421. <https://doi.org/10.1021/tx900372p>
12. L. Ronconi, P.J. Sadler. Photoreaction pathways for the anticancer complex *trans,trans,trans*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₃)₂]. *Dalton Trans.*, **2011**, 40(1), 262–268. <https://doi.org/10.1039/c0dt00546k>
13. P.J. Bednarski, F.S. Mackay, P.J. Sadler. Photoactivatable platinum complexes. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2007**, 7(1), 75–93. <https://doi.org/10.2174/187152007779314053>
14. G.I. Zhdankin, V.P. Grivin, V.F. Plyusnin, P.A. Tkachenko, D.B. Vasilchenko, E.M. Glebov. Chain photosolvation of *trans,trans,trans*-[Pt^{IV}(py)₂(N₃)₂(OH)₂] complex prospective as a light-activated antitumor agent. *Mendeleev Commun.*, **2023**, 33(1), 61–63. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.01.019>
15. J. Pracharova, L. Zerzankova, J. Stepankova, O. Novakova, N.J. Farrer, P.J. Sadler, V. Brabec, J. Kasparkova. Interactions of DNA with a new platinum(IV) azide dipyridine complex activated by UVA and visible light: Relationship to toxicity in tumor cells. *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25(5), 1099–1111. <https://doi.org/10.1021/tx300057y>
16. S.C. Dhara. A rapid method for the synthesis of *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. *Indian J. Chem.*, **1970**, 8(1), 193–194.
17. B.L. Evans, A.D. Yoffe, P. Gray. Physics and chemistry of the inorganic azides. *Chem. Rev.*, **1959**, 59(4), 515–568. <https://doi.org/10.1021/cr50028a001>
18. J.S. Butler. Photodecomposition Pathways for Photoactivatable Platinum(IV) Diazido Anticancer Complexes: PhD Thesis. Coventry, England: University of Warwick, **2014**.
19. A. Zazulya, S. Berdyugin, S. Tkachev, V. Lagunova, D. Sheven, P. Abramov, E. Glebov, D. Vasilchenko. Preparation of *trans,trans*-[Pt(py)₂(N₃)₂(OH)₂] via photoinduced reactivity of [Pt(NO₃)₆]²⁻ anion. *Inorg. Chem.*, **2025**, 64(5), 2336–2347. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.4c04536>
20. V. Venkatesh, C.J. Wedge, I. Romero-Canelón, A. Habtemariam, P.J. Sadler. Spin-labelled photo-cytotoxic diazido platinum(IV) anticancer complex. *Dalton Trans.*, **2016**, 45(33), 13034–13037. <https://doi.org/10.1039/c6dt01382a>
21. S. Stoll, A. Schweiger. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. *J. Magn. Reson.*, **2006**, 178(1), 42–55. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2005.08.013>
22. NETZSCH Proteus Thermal Analysis v.4.8.1. Selb, Germany: NETZSCH-Gerätebau, **2005**.
23. G.M. Sheldrick. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, **2015**, 71(1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/s2053273314026370>
24. G.M. Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, **2015**, 71(1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/s2053229614024218>
25. N.J. Farrer, J.A. Woods, L. Salassa, Y. Zhao, K.S. Robinson, G. Clarkson, F.S. Mackay, P.J. Sadler. A potent *trans*-diimine platinum anticancer complex photoactivated by visible light. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49(47), 8905–8908. <https://doi.org/10.1002/anie.201003399>
26. S.O. Dunham, R.D. Larsen, E.H. Abbott. Nuclear magnetic resonance investigation of the hydrogen peroxide oxidation of platinum(II) complexes. Crystal and molecular structures of sodium *trans*-dihydroxobis(malonato)platinate(IV) hexahydrate and sodium *trans*-dihydroxobis(oxalato)platinate(IV) hex. *Inorg. Chem.*, **1993**, 32(10), 2049–2055. <https://doi.org/10.1021/ic00062a029>
27. W.P. Fehlhammer, W. Beck. Azide chemistry – an inorganic perspective, Part I. Metal azides: Overview, general trends and recent developments. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2013**, 639(7), 1053–1082. <https://doi.org/10.1002/zaac.201300162>
28. E. Shaili, M.J. Romero, L. Salassa, J.A. Woods, J.S. Butler, I. Romero-Canelón, G. Clarkson, A. Habtemariam, P.J. Sadler, N.J. Farrer. Platinum(IV)-azido monocarboxylato complexes are photocytotoxic under irradiation with visible light. *Dalton Trans.*, **2021**, 50(30), 10593–10607. <https://doi.org/10.1039/d1dt01730f>
29. J.M. Bobbitt, N.A. Eddy, C.X. Cady, J. Jin, J.A. Gascon, S. Gelpi-Dominguez, J. Zakrzewski, M.D. Morton. Preparation of some homologous TEMPO nitroxides and oxoammonium salts; notes on the NMR spectroscopy of nitroxide free radicals; observed radical nature of oxoammonium salt solutions containing trace amounts of corresponding nitroxides in an equilibrium relationship. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82(18), 9279–9290. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00846>

30. S.-Y. Han, Y.-A. Kim. Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. *Tetrahedron*, **2004**, 60(11), 2447–2467. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.01.020>
31. Y.J. Pu, R.K. Vaid, S.K. Boini, R.W. Towsley, C.W. Doecke, D. Mitchell. A practical method for functionalized peptide or amide bond formation in aqueous–ethanol media with EDC as activator. *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, 13(2), 310–314. <https://doi.org/10.1021/op800240d>