

УДК: 541.49, 546.922, 546.47

В. Н. Немыкин, В. М. Мызык, С. В. Волков

СИНТЕЗ НОВЫХ ФТАЛОЦИАНИНОВЫХ ГЕТЕРОЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЦИНКА И ПЛАТИНЫ — ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ "ТРЕТЬЕГО" ПОКОЛЕНИЯ *

Взаимодействием 2,9(10),16(17),23(24)-тетра-(3-оксипиридинато)фталоцианина цинка (TPPcZn) с $(\text{NH}_4)[\text{NH}_3\text{PtCl}_3]$ и *цис*-Pt[DMCO₂Cl₂] получены новые гетероядерные платиносодержащие комплексы TPPcZn(NH₃PtCl₂)₄ (1) и TPPcZn(DMCO₂PtCl₂)₄ (2). Взаимодействие комплекса (1) с ДМСО при температуре 60—70 °С приводит к замещению молекулы аммиака в платиносодержащих фрагментах на молекулу ДМСО с образованием комплекса (2), тогда как эта же реакция при 90 °С — к элиминированию платиносодержащего фрагмента. Новые соединения, являющиеся потенциальными препаратами "третьего" поколения для фотодинамической терапии онкологических заболеваний, охарактеризованы данными элементного анализа и электронной спектроскопии.

Как известно, фталоцианины и их металлокомплексы используются в качестве пигментов и красителей. В последние десятилетия они нашли применения в качестве гомогенных и гетерогенных катализаторов, пассивных затворов в лазерной технике, активных компонентов сенсорных устройств [1]. Способность генерировать активные формы кислорода, прежде всего синглетный кислород, обусловила применение фталоцианиновых комплексов в качестве фотосенсибилизаторов "второго" поколения для фотодинамической терапии злокачественных новообразований [2]. Как показано в работе [3], одновременное комбинированное применение препаратов на основе фталоцианиновых комплексов и препаратов платины приводит к нелинейному усилению терапевтического эффекта. Поэтому большое значение приобретает поиск новых препаратов третьего поколения, обладающих одновременно фотосенсибилизационными (например, фталоцианиновые комплексы) и цитостатическими (некоторые платиносодержащие комплексы) свойствами. Подобные системы могут обладать, во-первых, высокой селективностью накопления в новообразованиях и, во-вторых, пониженной токсичностью по сравнению с исходным цитостатиком за счет координации цитостатика к молекуле фталоцианина или его металлокомплекса.

Для синтеза таких новых гетероядерных комплексов можно использовать одну из двух стратегий: введение азотистых оснований или введение карбоксильных групп на периферию фталоцианинового макроцикла, способных к координации

с различными платиносодержащими соединениями. Исходя из этого, мы исследовали взаимодействие известного фотосенсибилизатора второго поколения — 2,9(10),16(17),23(24)-тетра-(3-оксипиридинато)фталоцианина цинка (TPPcZn), обладающего фотосенсибилизирующими свойствами, с $(\text{NH}_4)[\text{NH}_3\text{PtCl}_3]$ и *цис*-Pt[DMCO₂Cl₂], а также изучили свойства полученных комплексов, потенциально обладающих синергетическим эффектом.

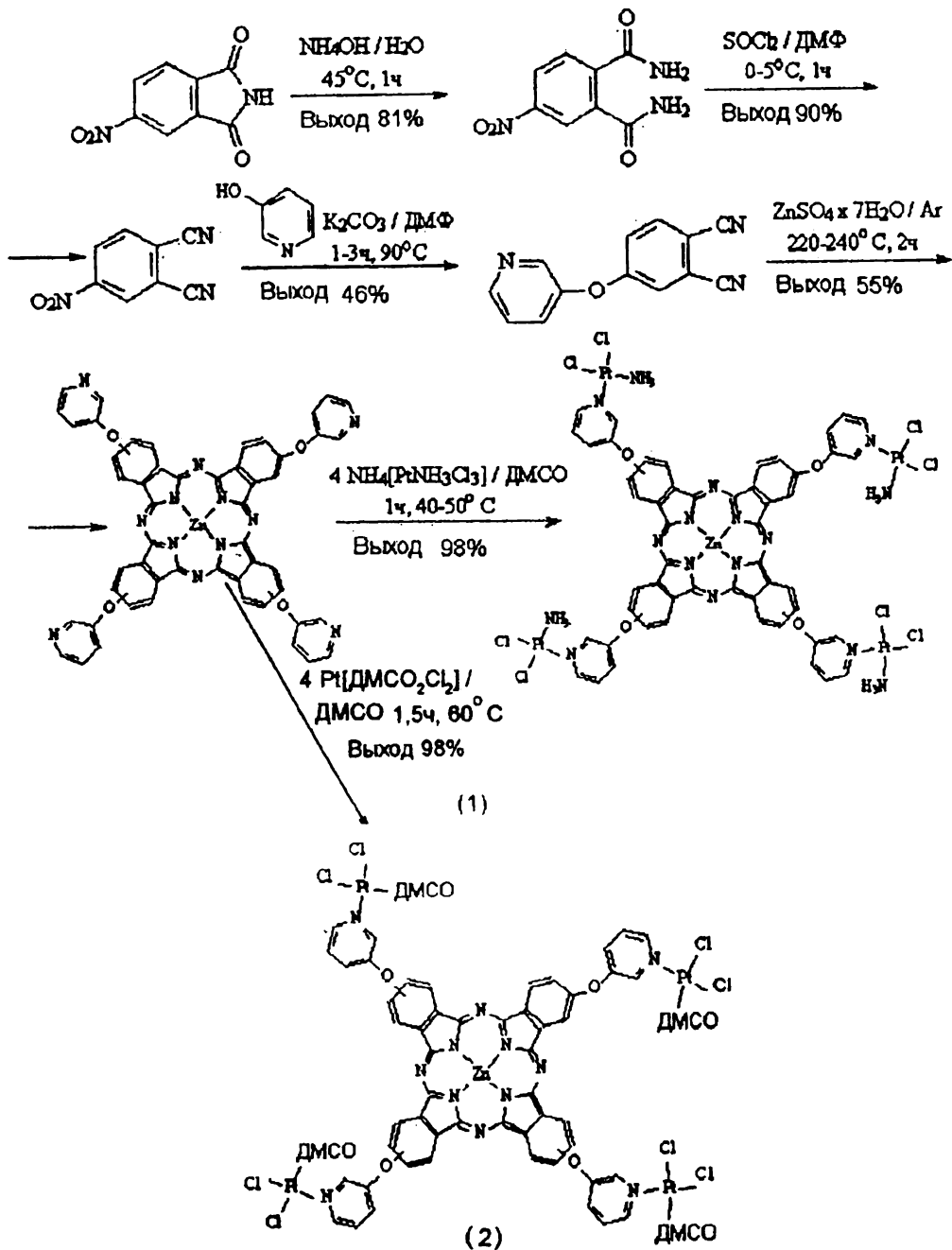
Синтез проводили в растворителях, которые были перегнаны, очищены и высушены по стандартным методикам [4]. Электронные спектры поглощения (ЭСП) гетероядерных комплексов записаны на приборе "Specord M-40" в диапазоне 300—900 нм.

Платиносодержащие комплексные фталоцианины цинка (1) и (2) были синтезированы по следующей схеме (см. ниже).

4-Нитродиамида фталевой кислоты [5]. 5 г 4-нитрофталимида нагревали 1 ч с 35 мл концентрированного аммиака при 45 °С. Смесь охлаждали, фильтровали, дважды промывали холодной водой по 10 мл. Дважды кристаллизовали из ацетона. Выход 81%. $T_{\text{пл}} = 200\text{—}202$ °С.

4-Нитрофталодинитрил [6]. К 70 мл сухого ДМФ при 0 °С в колбе на 500 мл медленно добавляли 7.3 мл SOCl₂ при температуре не выше 5 °С, перемешивали 10 мин, затем добавляли 10 г 4-нитрофталодиамида с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 5 °С, перемешивание продолжали 45 мин. Раствор оставляли на 2 ч до повышения температуры в

* Работа выполнена при частичной поддержке программы INTAS (грант 97-0791).



бане до 20°C . Затем раствор выливали в 200 г колотого льда, фильтровали, промывали 3 раза 500 мл воды и 500 мл 5 %-го гидрокарбоната натрия. Сушили при 50°C на воздухе. Выход 90 %. $T_{\text{пл}} = 41^\circ\text{C}$.

4-(3-Оксипиридиinato) фталонитрил [7]. К 1.44 г 4-нитрофталонитрила и 2.37 г 3-гидроксипиридина в токе аргона прибавляли 20 мл диме-

тилформамида, 2.76 г безводного карбоната калия и реакционную смесь нагревали до 90°C . При постоянном перемешивании через каждые 5 мин добавляли по 2 г безводного карбоната калия (всего 3 раза). Через 40 мин после последнего — добавляли еще 2 г безводного карбоната калия и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 12 ч. Смесь выли-

вали в 300 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывали, трижды промывали холодной водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 46 %. $T_{пл} = 71.5-73.5$ °С.

Получение TPPcZn. 350 мг (1.58 ммоль) 4-(3-оксипиридинато)фталонитрила тщательно перемешивали с 22.7 мг (3.496 ммоль) $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ и нагревали 2 ч при температуре 220—240 °С в атмосфере аргона. Плав охлаждали, растворяли в смеси бензол : метанол = 1 : 1 и хроматографировали на колонке с SiO_2 ("Silasorb") (70×15 см) — элюент бензол : метанол = 1 : 1, собирая синюю фракцию. Растворитель отгоняли в вакууме и полученный комплекс сушили в вакууме 8 ч при температуре 100 °С. Выход 55 %. Ниже приведены данные элементного анализа.

Найдено, % : С 65.67; Н 3.1; N 17.62. $C_{52}H_{28}N_{12}O_4Zn$. Вычислено, % : С 65.75; Н 2.95; N 17.7.

Синтез нового гетероядерного и полиядерного комплекса цинка и платины TPPcZn (NH_3PtCl_2)₄ (1). 30 мг TPPcZn растворяли в 50 мл ДМСО при 40—50 °С, затем при перемешивании добавляли 53.8 мг $NH_4[PtNH_3Cl_2]$, заранее растворенного в минимальном количестве воды, смесь оставляли на 3 сут. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 40 °С. Выход 98 %. Ниже приведены данные элементного анализа.

Найдено, % : Zn 3.12; Pt 37.47. $C_{52}H_{40}Cl_8N_{16}O_4Pt_4Zn$. Вычислено, % : Zn 3.12; Pt 37.48.

Синтез второго гетероядерного и полиядерного комплекса цинка и платины TPPcZn ($DMCOPtCl_2$)₄ (2). К 20 мг TPPcZn, растворенного в 5 мл ДМСО, при 40—50 °С добавляли за один прием 30 мг комплекса *цис*-Pt[DMC O_2Cl_2], растворенного в 5 мл ДМСО. Реакционную смесь выдерживали 1.5 ч при температуре 60 °С. Комплекс (2) высаживали 10-кратным избытком воды, промывали изопропанолом и сушили при температуре 40—50 °С.

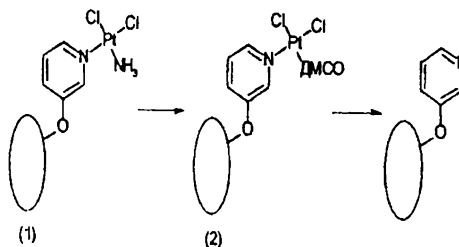
Этот же комплекс также получается при нагревании комплекса (1) в ДМСО при температуре 60—70 °С в течение 3—4 ч. Выход количественный. Данные элементного анализа приведены ниже.

Найдено, % : Zn 2.79; Pt 33.54. $C_{60}H_{52}Cl_{18}N_{12}O_8Pt_4S_4Zn$. Вычислено, % : Zn 2.80; Pt 33.55.

Новые комплексы (1) и (2) представляют собой устойчивые в обычных условиях вещества зеленого цвета. Комплекс (1) не растворяется в воде и органических растворителях при комнатной температуре. Растворение комплекса (1) в

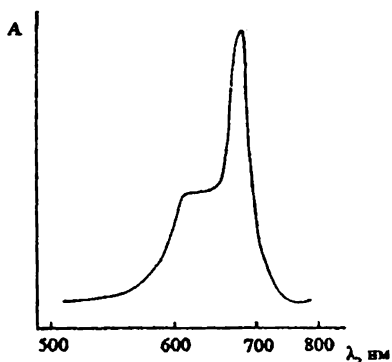
ДМСО при температуре 60—70 °С приводит к замещению молекулы аммиака в платиносодержащем фрагменте на молекулу ДМСО с образованием комплекса (2), о чем свидетельствуют данные ИК-спектроскопии (исчезновение полос валентных колебаний группы NH_3) и элементного анализа. Дополнительным доказательством именно такого строения комплекса (2) является его полная идентичность с комплексом, полученным при непосредственном взаимодействии TPPcZn со стехиометрическим количеством *цис*-Pt[ДМСО₂Cl₂].

При растворении комплекса (1) в ДМСО при температуре 90 °С и выше платиносодержащие фрагменты элиминируются с образованием исходного комплекса цинка, что подтверждается данными элементного анализа и электронными спектрами поглощения. Все указанные превращения комплекса (1) представлены на схеме



Известно, что агрегация фталоцианиновых комплексов приводит к уменьшению интенсивности поглощения Q-полосы в электронных спектрах поглощения и снижению их фотодинамической активности [2]. В связи с этим мы изучили агрегационное поведение растворимого в апротонных диполярных растворителях комплекса (2) и сравнили его с таковым для TPPcZn. Исследование электронных спектров поглощения комплекса TPPcZn в ДМСО, пиридине и смеси 1,3,4-трихлорбензол : пиридин (95 : 5) показало, что закон Бугера—Ламберта—Бера не соблюдается в диапазоне концентраций 10^{-3} — 10^{-6} моль/л, что отражает выраженную тенденцию к агрегации в органических растворителях.

С другой стороны, ЭСП комплекса (2) в ДМСО (рисунок), характеризуется полосами 342, 656, 679 нм и является типичным для фталоцианиновых комплексов с эффективной симметрией D_{4h} именно в мономерном состоянии [1]. Отсутствие агрегации комплекса (2) в ДМСО подтверждается также выполнением закона Бугера—Ламберта—Бера в диапазоне концентраций 10^{-4} — 10^{-5} моль/л. Таким образом, мономерный комплекс (2) потенциально может сочетать в себе



ЭСП комплекса TPPc(DMSOPtCl₂) в ДМСО.

как фотоактивные, так и цитотоксические свойства, что наряду с отсутствием агрегации делает его перспективным в качестве препарата для фотодинамической терапии злокачественных новообразований.

РЕЗЮМЕ. Шляхом взаємодії 2,9(10),16,(17),23(24)-тетра-(3-окспіридинато)фталокіаніна цинку (TPPcZn) з (NH₄)[NH₃PtCl₃] і *cis*-Pt[(DMSO)₂Cl₂] одержані нові гетероядерні платиновмісні комплекси TPPcZn(NH₃PtCl₂)₄ (1) і TPPcZn(DMSOPtCl₂)₄ (2). Взаємодія комплексу (1) з ДМСО при температурі 60–70 °С приводить до заміщення молекули аміака в платиновмісних фрагментах на молекулу ДМСОз.

Институт общей и неорганической химии им. В. И. Вернадского НАН Украины, Киев

УДК 543.51+541.49

Е. А. Мазуренко, Л. И. Цымбал, Л. И. Железнова, А. И. Герасимчук

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ Al, Ga, In С ГЕКСАМЕТИЛДИСИЛАЗАНОМ

Изучены масс-спектры координационных соединений Al, Ga, In на основе гексаметилдисилазана, полученных ранее. Масс-спектры характеризуются слабыми пиками молекулярных ионов. Предложены схемы фрагментации соединений. Показано, что конечными продуктами распада комплексов являются нитросилициды, нитриды, металлы, причем тенденция образовывать индивидуальный ион металла усиливается от алюминия к индию (Al→Ga→In).

Для квантово-химического анализа устойчивости и зарядового распределения в молекуле ГМДС необходимо из серии расчетов построить картину распределения энергии и электронной плотности по связям и фрагментам молекулы. Для этой цели методом CNDO была рассчитана серия фрагментов молекулы. Нумерация атомов в молекуле, согласно которой рассчитывались фрагменты, приведена на рисунке. В рассчитан-

нотированном комплексе (2), в то же время как реакция при температуре 90 °С — до элиминирования платиновмісного фрагменту. Нові сполуки, які є потенційними препаратами "третього" покоління для фотодинамічної терапії онкологічних захворювань, були охарактеризовані даними елементного аналізу і електронної спектроскопії.

SUMMARY. The new heteronuclear complexes TPPcZn(NH₃PtCl₂)₄ (1) and TPPcZn(DMSOPtCl₂)₄ (2) were obtained by interaction 2,9(10),16(17),23(24)-tetra-(3-oxypyridinate) phthalocyanine (TPPcZn) with (NH₄)[NH₃PtCl₃] and *cis*-Pt[(DMSO)₂Cl₂]. Interaction of the complex (1) with DMSO at 60–70 °C gives the complex (2), as a result of substitution of NH₃ in fragments which contain Pt. At the same time, elimination of the Pt-contained fragment takes place at 90 °C. The new compounds can be used in the photodynamic therapy of cancer diseases. They were characterized by data of the element analysis and electronic spectra.

1. *Phthalocyanines: Properties and Applications* // Eds. C. C. Leznoff, A. B. P. Lever. -New York: VCH Publ. -1989. -Vol. 1, 2; 1993. -Vol. 3; 1996. -Vol. 4.
2. Верле Д., Вендт А., Вайтмейер А. и др. // Изв. АН. Сер. хим. -1994. -№ 12. -С. 2071—2082.
3. Миронов А. Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений // Итоги науки и техники. Совр. проблемы лазерной физики. -М.: ВИНТИ, 1990. -З. -С. 224.
4. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. -М.: Мир, 1976.
5. Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 22. -М.: ИРЕА, 1970. -С. 144.
6. Wohrle D., Eskes M., Shigehara K., Yamada A. // *Synthesis*. -1993. -№ 2. -P. 194—196.
7. Wohrle D., Knothe G. // *Synth. Commun.* -1989. -19. -P. 3231—

Поступила 07.04.2000