

Новосибирский Государственный
Университет

Стереοизомерные комплексы Pt(II) с ВАЛИНОМ

Работа студента 2 курса
Купрова И.С.

Научный руководитель:
д.х.н., проф. Крылова Л.Ф.

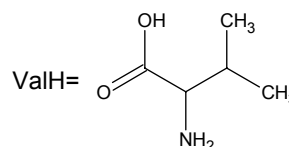
Новосибирск, 1999

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что α -аминокислоты являются составными частями белков -- важнейших биологических макромолекул. Направленное введение Pt в определенные участки белков позволяет решать вопросы биохимии методами координационной химии. Для этого необходимо изучение модельных систем -- комплексов платины с составными частями белков (аминокислотами). Обнаруженная в 1971г. противоопухолевая активность некоторых комплексов Pt(II) [1] дала толчок интенсивному развитию области комплексообразования платиновых металлов.

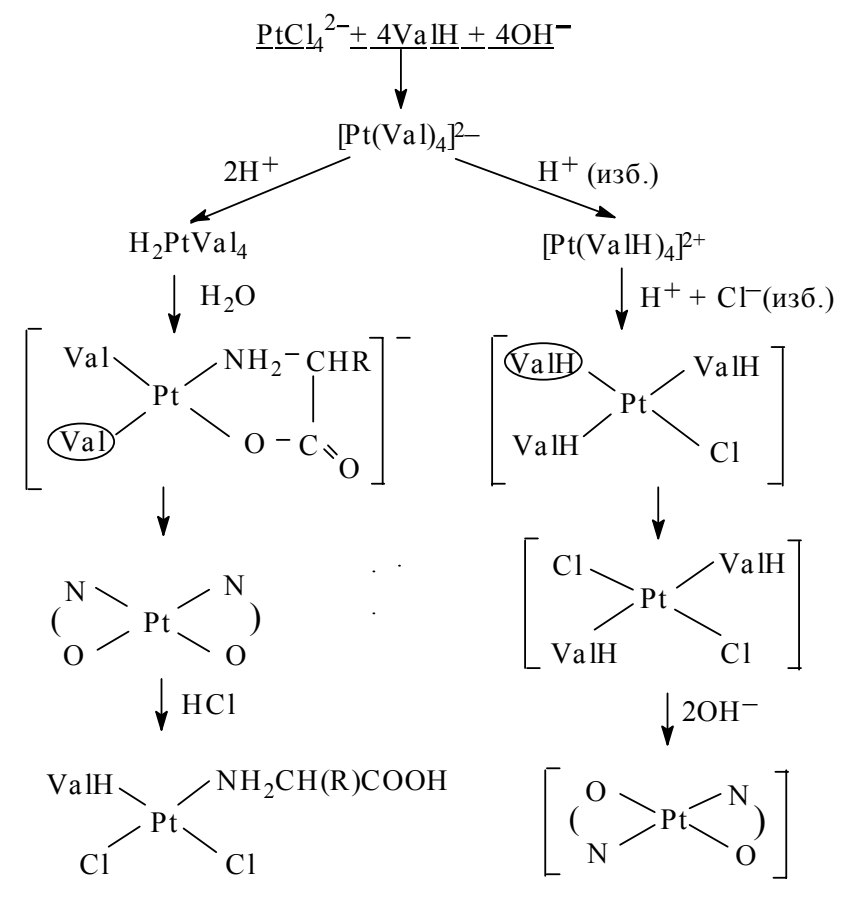
Интерес к соединениям Pt(II) с аминокислотами обусловлен не только их биологической активностью, но и разнообразием типов комплексов, образуемых этими полифункциональными лигандами. Именно комплексы Pt(II), имеющие квадратное строение координационного узла, включающего центральный атом и донорные атомы лигандов, позволяют разрабатывать фундаментальные основы координационной химии плоских комплексов с координационным числом 4.

К настоящему времени комплексообразование Pt(II) с рацемическими аминокислотами исследовано систематически, результаты опубликованы в обзорах [2] и [3]. Комплексы Pt(II) с рацемическим валином (α -аминоизовалериановой кислотой), одной из незаменимых α -аминокислот, синтезированы Л.М.Волштейном с сотрудниками [4,5,6,7] еще в 1962г.



Остановимся более подробно на синтезе цис- и транс-бисхелатов типа $\text{Pt}(\text{Val})_2$, в которых отрицательные ионы Val^- образуют с Pt(II) циклы за счет связей Pt-NH₂ и Pt-OCO, и цис- и транс- $\text{Pt}(\text{ValH})_2\text{Cl}_2$, где ValH связан с Pt(II) монодентатно через NH₂-группы.

Схема синтеза изомеров.

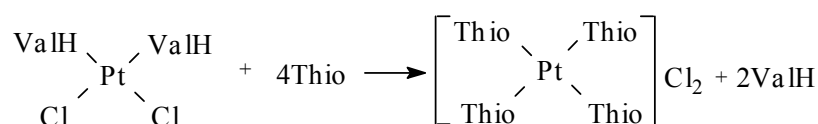
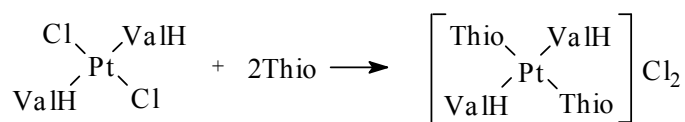


Механизм возникновения цис- и транс-изомеров определяется кинетическим эффектом трансвлияния (ТВ) лигандов : $ТВ(Cl) > ТВ(NH_2) > ТВ(OCO)$. Взаимодействие K_2PtCl_4 с избытком нейтральной аминокислоты приводит к образованию тетрааминокислотных комплексов, в которых связь лиганда с центральным атомом осуществляется через NH_2 -группу.

Для синтеза транс-изомеров к водному раствору $Pt(Val)_4^{2-}$ добавляется избыток HCl конц. При этом происходит протонирование аминокислотных ионов в комплексе и далее йергенсеновское расщепление, продуктом которого является транс- $Pt(ValH)_2Cl_2$ ($ТВ Cl > ТВ NH_2$). Из последнего после добавления щелочи в результате замыкания циклов образуется транс-бисхелат.

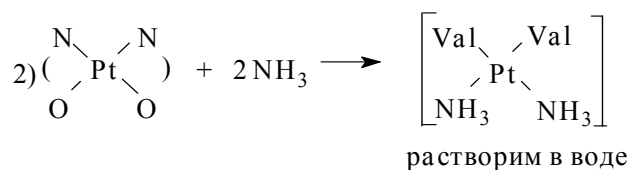
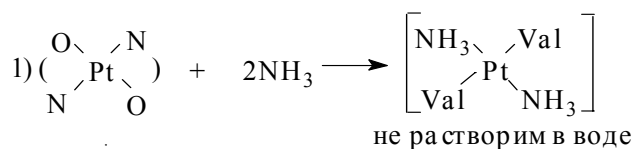
В случае цис-изомеров к тетрааминокислотному комплексу $Pt(Val)_4^{2-}$ добавляется сильная кислота H^+ (в молярном отношении 1:2), по достижении $pH=3-4$ образуется $Pt(ValH)_2Val_2$. При нагревании водного раствора последнего происходит замыкание циклов. После замыкания первого цикла лабилизуется лиганд (ValH), находящийся в транс-положении к NH_2 -группе $\{ТВ(NH_2) > ТВ(OCO)\}$. Он вытесняется, и конечным продуктом становится цис-бисхелат. Если затем на цис-бисхелат действовать $HCl_{конц}$, то происходит размыкание циклов по месту связи Pt-OCO и образование цис-дихлорида.

Для доказательства цис-, транс-конфигурации Волштейном с сотр. использовались химические методы: взаимодействие с тиомочевинной (Thio) -- серосодержащим лигандом, образующим прочную связь Pt-S. S-координированная тиомочевина обладает значительно большим трансвлиянием, чем NH_2 или OCO.



Первоначально Thio замещает Cl^- , а затем в цис-дихлориде в результате значительного $ТВ(Thio)$ происходит вытеснение координированных ValH. Помимо приведенного метода определения геометрической конфигурации изомеров следует дополнительно отметить следующий:

Действие NH_3 :



Кроме вышеперечисленных фактов, в литературе описан также синтез цис- и транс- $Pt(S-Val)_2$ по методикам, предложенным для комплексов с рацематом, для них изучены электронные спектры поглощения и спектры кругового дихроизма. Сообщений о получении индивидуальных стереоизомеров других типов с любыми аминокислотами ряда глицина в литературе нет. Отсутствуют также и данные ЯМР-, ИК-спектроскопических исследований цис-, транс-изомеров $Pt(Val)_2$ и $Pt(ValH)_2Cl_2$, их рентгеноструктурный анализ до настоящего времени не проводился.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез *цис*-[Pt(R-Val)₂] (V) Навеску 4 ммоль (0.469 г) R-ValH растворяли в 4 мл 1М NaOH, в смесь приливали раствор 1 ммоль (0.415 г) K₂PtCl₄ в 2.5-3 мл H₂O и нагревали на водяной бане 1.5 часа. Охлажденную смесь отфильтровывали, добавлением 1М HCl доводили до pH=3-4, нагревали на водяной бане 1-1.5 часа. После охлаждения белый осадок отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, эфиром, сушили 2-3 часа при комнатной температуре. Заменой R-ValH на S-ValH и R,S-ValH синтезировали соотв. *цис*-[Pt(S-Val)₂] и *цис*-[Pt(Val)₂]. Выход 40-60%.

Синтез *цис*-[Pt(R-ValH)₂Cl₂] Навеску 0.3 г *цис*-[Pt(R-Val)₂] заливали 1.5-2 мл HCl_{конц} и выдерживали при t_{комн} 10-15 мин. Желтые кристаллы отфильтровывали, промывали HCl_{конц}, сушили при комнатной температуре в течение суток. Аналогичным образом из *цис*-[Pt(S-Val)₂] и *цис*-[Pt(Val)₂] синтезировали соотв. *цис*-[Pt(S-ValH)₂Cl₂] и *цис*-[Pt(ValH)₂Cl₂]. Выход близок к 100%.

Синтез *транс*-[Pt(R-ValH)₂Cl₂] Навеску 4 ммоль (0.469 г) R-ValH растворяли в 4 мл 1М NaOH, в смесь приливали раствор 1 ммоль (0.415 г) K₂PtCl₄ в 2.5-3 мл H₂O и нагревали на водяной бане в течение полутора часов. К охлажденной отфильтрованной смеси приливали равный объем HCl_{конц} и нагревали на водяной бане ~1 час. Через 24 часа желтый осадок отфильтровывали, промывали несколько раз HCl_{конц}, сушили при t_{комн} в течение суток. Из S-ValH и R,S-ValH в тех же условиях получали *транс*-[Pt(S-ValH)₂Cl₂] и *транс*-[Pt(ValH)₂Cl₂] соответственно. Выход ~40%.

Синтез *транс*-[Pt(R-Val)₂] (II) Растворяли 0.3 г *транс*-[Pt(R-ValH)₂Cl₂] в минимальном объеме воды, добавлением 1М NaOH доводили pH до 3-4, грели смесь на водяной бане 1-1.5 часа. После охлаждения белый осадок отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, эфиром сушили 2-3 часа при комнатной температуре. Тем же способом из *транс*-[Pt(S-ValH)₂Cl₂] и *транс*-[Pt(ValH)₂Cl₂] получали соотв. *транс*-[Pt(S-Val)₂] и *транс*-[Pt(Val)₂]. Выход ~60%.

Синтез *транс*-[Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl₂] К навеске 1 ммоль (0.500 г) *цис*-[Pt(R-ValH)₂Cl₂] добавляли раствор 2 ммоль S-ValH в 4 мл 1М NaOH, смесь нагревали на водяной бане 1-1.5 часа, охлаждали. К отфильтрованной смеси добавляли равный объем HCl_{конц} и нагревали на водяной бане 1-1.5 часа. Через сутки желтые кристаллы отфильтровывали, промывали HCl_{конц}, сушили при t_{комн} в течение суток. Выход ~60%.

Синтез *транс*-[Pt(R-Val)(S-Val)] (I) Растворяли 0.3 г *транс*-[Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl₂] в минимальном объеме воды, добавляли 1М NaOH до pH=3-4, нагревали на водяной бане в течение часа, после охлаждения белый осадок отфильтровывали, промывали водой ацетоном, эфиром и сушили при комнатной температуре в течение 2-3 часов. Выход ~60%.

Синтез *цис*-[Pt(R-Val)(S-Val)] (IV) К навеске 1 ммоль (0.500 г) *транс*-[Pt(R-ValH)₂Cl₂] добавляли раствор 2 ммоль S-ValH в 4 мл 1М NaOH, смесь нагревали на водяной бане 1-1.5 часа, затем охлаждали. Добавлением 1М HCl доводили pH отфильтрованной смеси до 3-4, нагревали на водяной бане в течение часа. После охлаждения белый кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, эфиром, сушили при t_{комн} в течение 2-3 часов. Выход 60-70%.

Синтез *цис*-[Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl₂] Навеску 0.3 г *цис*-[Pt(R-Val)(S-Val)] заливали 1.5-2 мл HCl_{конц} и выдерживали при комнатной температуре 10-15 мин. Желтые кристаллы отфильтровывали, промывали HCl_{конц}, сушили при t_{комн} в течение суток. Выход близок к 100%.

Индивидуальность продуктов устанавливали методами ПМР и РСТА. Спектры ПМР полученных веществ совершенно свободны от посторонних сигналов.

ЯМР-спектры регистрировали на приборе Bruker DPX-250 на частотах 250(^1H), 62.9(^{13}C), 53.6(^{195}Pt) МГц. Для отсчета химсдвигов в качестве вторичного эталона использовали:

в ДМСО- d^6 – химсдвиги остаточных протонов ($\delta=2.503$ м.д.)

в D_2O – сдвиг протонов CH_3 -групп дополнительно введенного ДМСО (следы, $\delta=2.660$ м.д.)

в ацетоне- d^6 – химсдвиг центрального сигнала остаточных протонов ($\delta=2.070$ м.д.)

Для отсчета химсдвигов в спектрах ^{195}Pt использовался внешний эталон (1М Na_2PtCl_6).

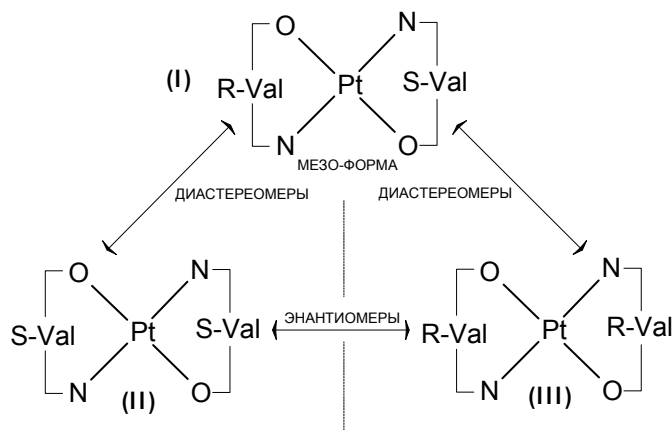
Все измерения проводили при комнатной температуре. Для записи спектров использовали насыщенные растворы бисхелатов в D_2O и ДМСО- d^6 ; концентрацию дихлоридов в ацетоне- d^6 варьировали. При регистрации спектров ^{195}Pt и ^{13}C использовали подавление по ^1H . ($^1\text{H}, ^1\text{H}$)-COSY спектры снимали по стандартной методике.

Соединение	Найдено, %	Вычислено, %
транс-Pt(R-Val)(S-Val)	H-4.78; C-28.0	H-4.72; C-28.1
цис-Pt(R-Val)(S-Val)	H-4.78; C-28.4; Pt-45.6	H-4.72; C-28.1; Pt-45.7
транс-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl ₂	Cl-14.3; H-4.52; C-23.8	Cl-14.2; H-4.4; C-24.0
цис-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl ₂	Cl-14.5; H-4.37; C-24.4	Cl-14.2; H-4.4; C-24.0

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза мезо-форм стереоизомерных комплексов был использован метод синтеза разнолигандных комплексов Pt(II), предложенный [8] (рис. 1).

1. Бисхелаты.



Полученные соединения поддаются следующей формальной классификации (рис.2):

На рис.3 в качестве примера изображен ПМР-спектр транс-Pt(Val)₂, синтезированного из рацемического валина и представляющего собой смесь форм (I, II, III). Все компоненты этой смеси выделены нами в индивидуальном состоянии, данные ПМР-спектров сведены в таблицу 1. При растворении бисхелатных комплексов в D₂O происходит быстрое дейтерирование аминогрупп и они методом ПМР в условиях подавления сигнала воды регистрируются плохо. Для получения хорошо разрешенных спектров обычно требовалось перед регистрацией некоторое время (5-7 мин.) подержать комплекс в растворе, для того, чтобы аминогруппы продейтерировались полностью.

Дополнительно расщепленный дублет в слабом поле относится к протону при хиральном атоме углерода (C², рис.4) координированного валина.

Дополнительное “расщепление” сигнала обусловлено не дальними спин-спиновыми взаимодействиями (в этом случае оно носило бы более сложный характер), а наложением двух дублетов от соединений (I) и (II, III), присутствующих в рацемическом комплексе в соотношении I:II:III=2:1:1. Небольшой “пьедастал” у пика обусловлен спин-спиновым взаимодействием магнитным ядром ¹⁹⁵Pt. В случае цис-бисхелатов разница в химсдвигах сигналов протонов при C² существенно больше (~3.5 Hz) и их наложение принимает форму триплета (рис.5). В спектрах индивидуальных соединений (II) и (III) регистрируются только дублеты (²J_{HC2-HC3}=3.7 Hz).

Сигнал H_{C3}-протонов на спектрах соединений I, II, III представляет собой сложной формы мультиплет, полученный расщеплением пика H_{C3} с тремя различными константами на протонах C²H-группы и двух неэквивалентных (рис.6) метильных группах C⁴H₃ и C⁵H₃ (рис.3, рис.5).

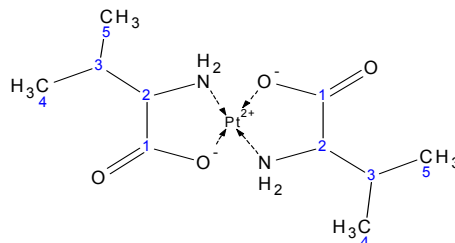


Рис.4 транс-[Pt(Val)₂], схематическое изображение

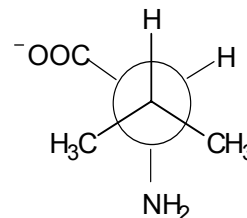


Рис.6 Проекция Ньюмена связи C²-C¹ в R-валине.

Сигналы двух CH₃-групп в области 0.8-1.2 м.д. (рис.7, рис.8) расщепляются в дублет на протоне соседней группы C³H валина (²J_{HC4-HC3}=7.15 Hz). В силу неэквивалентности двух CH₃-

групп валина (рис.6), в спектрах веществ I, II, III (рис.7) и IV, V, VI (рис.8) наблюдается в общей сложности по четыре пика метильных протонов равной интенсивности.

Интересно отметить, что спектр комплекса с рацемическим валином в обоих случаях (как *цис*-, так и *транс*-) представляет собой как бы сумму спектров *trans*-Pt(Val)₂=I+II и *cis*-Pt(Val)₂=IV+V соответственно, что полностью

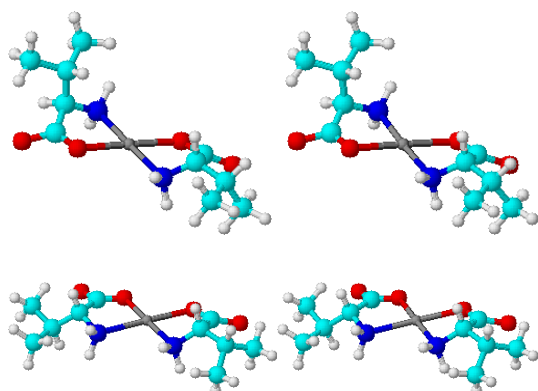


Рис.5 Стереорепрезентации соединений (I) и (IV).

согласуется с теоретически предсказанным молярным соотношением для трех форм в “рацемическом” комплексе как (I):(II):(III)=(IV):(V):(VI)=2:1:1. Восемь сигналов метильных протонов в спектре Pt(Val)₂ (как *цис*-, так и *транс*-), являются, как это очевидно из рис.7 и рис.8, наложением сигналов метильных групп соединений Pt(R-Val)₂, Pt(S-Val)₂ (спектрально идентичны) и Pt(R-Val)(S-Val). Последний факт наряду с данными рентгеноструктурного анализа является решающим доказательством индивидуальности полученных соединений. Пары энантиомеров (II, III) и (V, VI) имеют в нехиральных растворителях (D₂O, ДМСО-d⁶), как и следовало ожидать, совершенно одинаковые спектральные характеристики и в таблице 1 приведенные данные названы *цис*-Pt(S-Val)₂ и *транс*-Pt(S-Val)₂ соответственно. Структура соединения *цис*-Pt(R-Val)(S-Val) приведена на рис. 6.

2. Дихлориды.

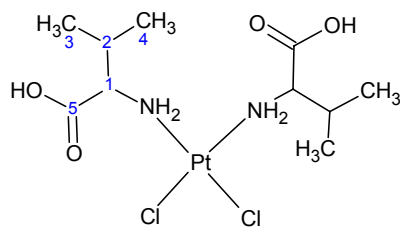
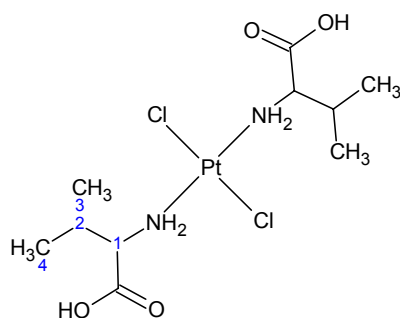


Рис.10 *транс*- и *цис*-[Pt(ValH)₂Cl₂], схематичное изображение.

На рис.9 приведены спектры *цис*-дихлоридных комплексов Pt(II). Для данных соединений возможно достижение более высоких концентраций, и в вязком растворителе, каковым является ацетон-d⁶, вследствие чего спектры дихлоридов регистрируются за значительно меньшее время и гораздо лучше разрешаются, чем ПМР-спектры бисхелатов (рис.9). При длительном стоянии, из-за наличия в образцах “кислых” протонов (рис.10), происходит медленный обмен их на дейтерий, поставляемый растворителем, в результате чего меняется как форма сигнала ацетона (2.07 ppm), так и спектр самого соединения.

Два слабopольных пика (в *цис*-Pt(ValH)₂Cl₂ – три) в области 4.5-5.5 м.д. принадлежат двум неэквивалентным (рис.11) протонам NH₂-группы координированной аминокислоты. Поскольку эта группа наряду с C²H наиболее близка к асимметрическому атому углерода (C¹), на ней (помимо самого C¹H) следует ожидать довольно значительного эффекта от

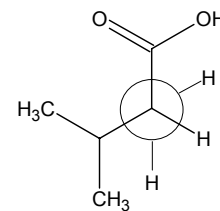


Рис.11 Проекция Ньюмена связи C1-N в R-валине

изменения конфигурации хирального углерода. Действительно, химсдвиг одного из протонов NH₂-группы при переходе от *цис*-Pt(R-ValH)₂Cl₂ к *цис*-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl₂ изменяется на 0.15 м.д., что для спектрометра на 250 МГц – весьма заметная величина (рис. 9). Аналогичная картина наблюдается для сигнала C³H.

Сигнал протона при самом асимметрическом атоме C¹ при замене конфигурации меняет не только химсдвиг, но и структуру расщепления. Иными словами, изменяются константы спин-спинового взаимодействия. Ситуация более подробно изображена на рис.12, где приведен участок 3.9-4.2 м.д. спектра рацемического *цис*-Pt(ValH)₂Cl₂. Из рис.9 видно, что спектр *цис*-Pt(ValH)₂Cl₂ является продуктом наложения (суммирования) спектров соединений *цис*-Pt(R-ValH)₂Cl₂ и *цис*-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl₂, что полностью повторяет выводы, сделанные по спектрам *цис*- и *транс*- бисхелатов и доказывает индивидуальность выделенной мезо-формы

валинового дихлорида -- $\text{cis-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl}_2$. Сигналы CH_3 -групп, приведенные на рис.13 демонстрируют ту же закономерность – четыре сигнала полученной мезо-формы дополняют спектр $\text{cis-Pt(R-ValH)}_2\text{Cl}_2$ до спектра $\text{cis-Pt(ValH)}_2\text{Cl}_2$.

Гомоядерный протонный COSY-спектр $\text{cis-Pt(ValH)}_2\text{Cl}_2$ (рис.14) содержит две очень схожие независимые группы пиков, несколько сдвинутые одна относительно другой. Внутри каждой группы имеются кросс-пики, характерные для спин-спиновых взаимодействий в координированной молекуле валина. Между пиками разных групп (обозначены пунктиром) кросс-пиков нет. Поскольку в соединениях $\text{cis-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl}_2$, $\text{cis-Pt(R-ValH)}_2\text{Cl}_2$, $\text{cis-Pt(S-ValH)}_2\text{Cl}_2$ две аминокислоты одной молекулы совершенно эквивалентны, из приведенного COSY-спектра немедленно вытекает присутствие в рацемическом cis-дихлориде именно двух спектрально-неэквивалентных форм комплексов. Раздельная регистрация COSY-спектров $\text{cis-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl}_2$, $\text{cis-Pt(R-ValH)}_2\text{Cl}_2$, $\text{cis-Pt(S-ValH)}_2\text{Cl}_2$ (два последних спектрально-эквивалентны) показала, что именно они и являются компонентами, присутствующими в рацемическом дихлориде. Таким образом, индивидуальность полученной мезо-формы $\text{cis-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl}_2$ установлена окончательно. Кроме того, в слабых кислотах в ней происходит замыкание циклов с образованием $\text{cis-Pt(R-Val)(S-Val)}$, структура которого установлена.

Данные спектров ^{13}C для cis-дихлоридов сведены в таблицу 2; следующие из них выводы в основном повторяют таковые для ПМР-спектров. Сигналы атомов углерода групп C^1H и C^3H в спектре рацемата двойные, в спектрах индивидуальных компонентов рацемической смеси одиночные, химсдвиги двух пиков в индивидуальных комплексах соответствуют химсдвигам пары пиков в спектре рацемата.

В случае $\text{trans-Pt(ValH)}_2\text{Cl}_2$ в ПМР-спектрах разницу между формами $\text{trans-Pt(R-ValH)}_2\text{Cl}_2$ и $\text{trans-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl}_2$ обнаружить не удастся, хотя на хорошо разрешенных спектрах некоторое отклонение формы ряда пиков от гауссовой все же наблюдается. В данном случае определяющую роль играют данные ^{13}C -спектроскопии, дающие картину аналогичную таковой для cis-дихлоридов – двойные пики на комплексах с рацемической аминокислотой, одиночные на индивидуальных соединениях.

При замыкании циклов в слабых кислотах при нагревании комплекс $\text{trans-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl}_2$ переходит в соединение (I) -- $\text{trans-Pt(R-Val)(S-Val)}$ по реакции которая является препаративным методом получения (I), и доказывает, в сочетании с данными ЯМР ^{13}C , что полученный дихлорид действительно является мезо-формой $\text{trans-Pt(ValH)}_2\text{Cl}_2$ и отвечает формуле $\text{trans-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl}_2$.

Данные спектров ^{195}Pt исследованных соединений приведены в таблице 1.

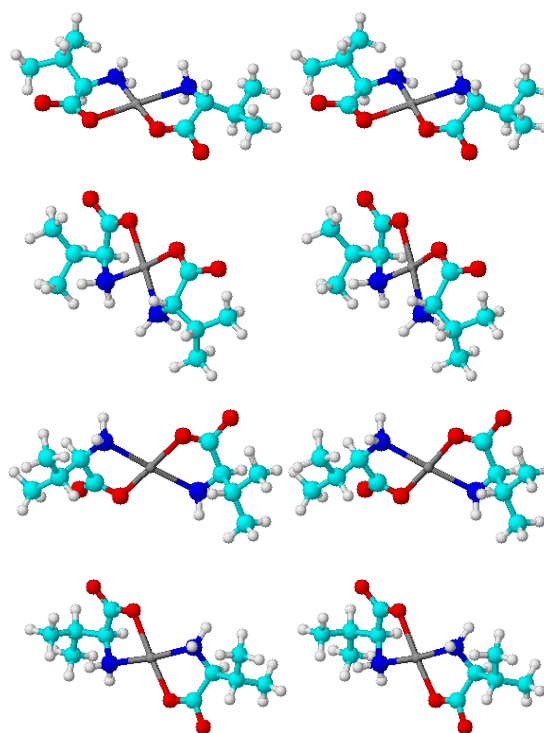


Рис.15 Стереобразия ряда изомерных бисхелатов Pt(Val)_2

ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы индивидуальные мезо-формы комплексов Pt(II) с незаменимой аминокислотой валином:

транс-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl₂
транс-Pt(R-Val)(S-Val)
цис-Pt(R-ValH)(S-ValH)Cl₂
цис-Pt(R-Val)(S-Val),

2. Для всех возможных стереоизомеров комплексов Pt(II) с валином состава Pt(Val)₂ и Pt(ValH)₂Cl₂ впервые получены ЯМР-спектрометрические характеристики (на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁹⁵Pt).

3. Структура цис-Pt(R-Val)(S-Val) определена методом РСТА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg B. // *Plat. Met. Rev.*, 1971, v.15, №2, с. 42-51.
2. Волштейн Л.М. // *Координац. химия*, 1975, т.1, №5, с. 595-621.
3. Jakovidis A. Hadjiliadis N. // *Coord. Chem. Rev.*, 1994, v.135/136, с. 17-63.
4. Волштейн Л.М. Зегжда Г.Д. // *Ж. неорганической химии*, 1962, т. VII, №1, с. 11-14.
5. Волштейн Л.М. Зегжда Г.Д. // *Ж. неорганической химии*, 1962, т. VII, №7, с. 1525-1529.
6. Волштейн Л.М. Зегжда Г.Д. // *Ж. неорганической химии*, 1962, т. VII, №10, с. 2315-2319.
7. Волштейн Л.М. Зегжда Г.Д. // *Ж. неорганической химии*, 1967, т. XII, №6, с. 1576-1581.
8. Крылова Л.Ф. // *Ж. неорганической химии*, 1999, т. 44, №1, с. 68-73.