

Введение С целью получения новых биологически активных веществ ранее нами синтезировано комплексное соединение платины(II) на основе диоксифункционализированного динитробензо-фураксана - соединение I (рис. 1). Подробные сведения по методикам синтеза содержатся в публикации [1].

Рис. 1 - Структурная формула комплекса I без учета кристаллизационной воды В литературе имеются многочисленные данные об основных направлениях фрагментации молекулярных ионов, близких к бензофураксанам, а также бензофураксанов и динитробензофураксанов [2-4], однако основные направления распада соединения I, не изучены. С целью изучения структуры нами исследованы масс-спектры и спектры ЯМР¹³C соединения I, а также проведены исследования на термическую устойчивость методом совмещенного термического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрией (ТГ/ДСК), оценена индивидуальность соединения с помощью порошковой дифрактографии. Экспериментальная часть

Для исследования использовали полученный ранее комплекс I, методика его получения и методика получения лиганда L1 (динатриевый комплекс 4,6-динитро-1-оксобенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7) приводится в [1, 5, 6]. Растворители очищали по стандартным методикам. Спектры ЯМР¹³C получали на импульсном спектрометре с Фурьепреобразованием высокого разрешения Bruker AC-200 с рабочей частотой протонов 200,13 МГц по одноимпульсной методике с широкополосным подавлением протонов: длительность импульса возбуждения 4 мкс с периодом следования 1 сек, число накоплений 4000-6000 сканов, внешний стандарт тетраметилсилан, растворители DMSO-d₆, CDCl₃; t=273±173К.

Точность определения химических сдвигов составляет ±0,5м.д. Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) получены на времяпролетном масс-спектрометре DYNAMO MALDI TOF («Thermo Bioanalysis Finnigan», США). Для лазерной десорбции применялся импульсный УФ-лазер с длиной волны 337 нм. Образец готовили методом «высушенной капли»: смесь раствора матрицы p-нитроанилина (C₆H₄N₂O₂) в этаноле (1% мас.) и раствора анализируемого вещества в метаноле (0,1% мас.) наносили на подложку и высушивали при температуре 40°C. Термическая устойчивость и индивидуальность оценены совмещенным методом ТГ/ДСК на термоанализаторе SDT Q600 (25-3000С, скорость нагрева 100С в аргоне), а также методом порошковой дифрактографии на дифрактометре «Goniometer Ultima IV» (X-Ray 40kV/40mA, DivSlit 1/2 deg., DivH.L.Slit 5mm, SctSlit 1/2 deg., RecSlit 0.3mm, K-beta filter). Результаты и обсуждение

Исследования спектров ЯМР¹³C L1, L (4,6-динитро-1-оксобенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиол-5,7) и комплекса I (табл.1) указывают на изменения в структуре [7-9]. Наблюдается уширение и смещение сигналов от химических сдвигов (δ, м.д.) ядер ¹³C комплекса относительно соответствующих ядер ¹³C в L: сигналы от δ атомов C₄φ и C₄ изменяются в сторону сильного поля, а от δ атомов C₆ и C₇ - смещаются в сторону слабого

поля. Наибольшее уширение и смещение сигналов от δ наблюдаются для атомов C4 ($\Delta\delta = 8,98$ м.д.), C4 ϕ ($\Delta\delta = 9,53$ м.д) и C7 ϕ ($\Delta\delta = 3,95$ м.д.). Данный факт указывает на изменения в длинах связей C4-N(нитро), C4 ϕ -N(фур) и C4 ϕ -C7 ϕ , что свидетельствует об участии атомов кислорода нитрогруппы, связанной с C4, а также N3 фуруксанового цикла в координации с ионами платины(II). Кислороды при атомах C6 и C7 лиганда не участвуют в координации с ионами платины(II), о чем свидетельствуют незначительные изменения сигнала от δ , равные соответственно 1,23 и 0,95 м.д. Наблюдаемое смещение сигналов от δ атомов C5 и C7 ϕ лиганда ($\Delta\delta = 1,99$ и 3,95 м.д.) свидетельствует об участии -ОН-группы при C5 и N \rightarrow O-(фур) в образовании водородных связей между соседними молекулами координационно-связанной воды. Таблица 1 - Значения химических сдвигов (δ , м.д.)

| 13C L [5], L1, I атом | δ_{13C} | Δ_{13C} | $\Delta\delta$ | $\Delta\delta L1 - \Delta\delta I$, L [5] |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|--|
| C4 | 102.78 | 108.67 | -99,69 | -8,98 |
| C4' | 147.75 | 146.71 | 137,18 | -9,53 |
| C5 | 149.66 | 161.65 | 159,66 | -1,99 |
| C6 | 122.79 | 126.02 | 127,25 | 1,23 |
| C7 | 162.01 | 162.98 | 163,93 | 0,95 |
| C7' | 106.75 | 106.57 | 102,64 | -3,95 |

Примечание: * - цифрами обозначены атомы углерода C n групп ($n = 0-2$). Таким образом, диоксидинитробензофу-роксан выступает как бидентатный лиганд, координируясь с ионами Pt(II) через атомы азота фуруксанового цикла и кислород -NO группы при атоме углерода C4. Для определения основных путей фрагментации комплекса I, выделенного на основе были проведены масс-спектрометрические исследования. По результатам элементного анализа, комплексу I соответствует формула следующего состава [Pt(C₆H₄N₂O₂)Cl·H₂O]·10H₂O [1]. Исходя из предыдущих исследований нами было выявлено, что C₆H₄N₂O₂, взятый в качестве матрицы, не является инертным веществом по отношению к L1. Поэтому при нанесении на избыток матрицы капли раствора комплекса в ДМСО, последний взаимодействует с C₆H₄N₂O₂ по реакции: $m/z = 452 \rightarrow m/z = 572$ В полученных масс-спектрах МАЛДИ мы не наблюдаем пика молекулярного иона состава [PtC₁₂H₅N₆O₉+H]⁺* с $m/z = 572$, что связано с его частичной фрагментацией. Вместо этого появляются другие пики с $m/z = 482, 451, 438$ и 394 (рис. 2). Рис. 2 - Масс-спектры (МАЛДИ) комплекса I Наиболее интенсивный пик $m/z = 495$ (100%), мы связываем с фрагментацией иона [PtC₁₂H₅N₆O₉+H]⁺* ($m/z = 495$) и формированием его осколочного иона [PtC₁₂H₃N₄O₆+H]⁺* через промежуточный перегруппированный ион, соответствующий потере 2(-NO) (из свободной нитрогруппы бензольного цикла) и (=O) (фуруксанового цикла): $m/z = 572 \rightarrow m/z = 495$ Наименее интенсивный пик с $m/z = 451$ (43%) связан с дальнейшей фрагментацией осколочного иона [PtC₁₂H₃N₄O₆+H]⁺* и формированием другого осколочного иона с наименьшей $m/z = 451$ общей формулы [PtC₁₂H₇N₄O₃+H]⁺*: $m/z = 495 \rightarrow m/z = 451$ Появление не менее интенсивного пика с $m/z = 482$ (76 %) связано с фрагментацией исходного [PtC₁₂H₅N₆O₉+H]⁺* и формированием осколочного иона с общей формулой [PtC₁₂H₄N₃O₆+H]⁺*. По-видимому, при лазерной ионизации происходит раскрытие фуруксанового цикла с

образованием промежуточного динитрозо-производного с последующим удалением ($N=O$) из фуроксанового цикла и далее его замыканием [2]; одновременно происходит выделение $2(NO)$ через перегруппировку $[-N+(=O)-O-]$ в $[-O-N=O]$ из пара-положения $C_6H_4N_2O_2$ и свободной нитро-группы бензольного цикла: $m/z = 572 \rightarrow m/z = 482$ Раскрытие фуроксанового цикла через формирование промежуточного динитрозопроизводного с последующим удалением $3(N=O)$ из фуроксанового цикла с получением осколочного иона $[PtC_{12}H_4N_3O_6+H]^+*$ ($m/z = 482$) происходит, вероятно, сложнее [2], чем в случае удалением двух $N=O$ групп и образования осколочного иона $[PtC_{12}H_3N_4O_6+H]^+*$ с $m/z = 495$. Не исключено формирование различных форм [2-3] осколочного иона $[PtC_{12}H_4N_3O_6+H]^+*$ ($m/z = 482$) в процессе десорбции лазером с поверхности: $m/z = 482 \leftrightarrow m/z = 482$ Кроме того, что в процессе десорбции лазером, по-видимому, происходят взаимопревращения через образование иона $[PtC_{12}H_4N_3O_6+H]^+*$ ($m/z = 482$), от которого возможен отрыв $3(-O)$ [4] из бензольного цикла с последующим превращением в $[PtC_{12}H_8N_3O_3+H]^+*$ с $m/z = 438$ (32%), вследствие чего интенсивность пика резко падает: $m/z = 482 \rightarrow m/z = 438$ Малоинтенсивный пик с $m/z = 394$ (12%) связан с дальнейшей фрагментацией иона $[PtC_{12}H_8N_3O_3+H]^+*$ ($m/z = 438$) и формированием иного осколочного иона общей формулы $[PtC_{12}H_{10}N_2O+H]^+*$: $m/z = 438 \rightarrow m/z = 394$ Малая интенсивность пика обусловлена тем, что в процессе облучения лазером элиминирования $N=O$ группы [4] от атома кислорода при C_4 происходит гораздо сложнее нежели отрыв кислорода при C_5 и при C_6 . Таким образом, для комплекса I наблюдается близкая аналогия с основными процессами фрагментации бензофураксанов [2-4]. Выше, на рисунке 1, с учетом сопоставления результатов исследования спектров ЯМР¹³C (табл. 1), масс-спектров МАЛДИ (рис. 2) с элементным анализом и ИК спектроскопией [1, 10] приведена предполагаемая структурная формула связывания платины с лигандом в комплексе без учета кристаллизационной воды. При изучении термической устойчивости выявлено, что данный комплекс является термически стабильным в широком диапазоне температур (ТГ/ДСК). Процесс убыли массы в области 110-200°C идет плавно, устойчивых промежуточных фаз не образуется. Общая потеря массы: найдено ~ 20,99%, вычислено 21,04%. В интервале 202-232°C наблюдается экзоэффект (~ 217°C), связанный с термоокислительной деструкцией органической части молекулы. Суммарная потеря массы вещества до 300°C составляет ~ 25,8%. Метод порошковой дифрактографии подтверждает индивидуальность соединения I; сравнение дифрактограмм L1 и I показывает наличие интерферентных пиков различного характера, что свидетельствует об образовании устойчивого продукта (рис. 3). Рис. 3 - Дифрактограммы L1 - (1) и I - 2 Для исследования путей возможного практического применения продукта I был осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы В.В. Поройкова PASS [11-13]. Для продукта I с высокой

вероятностью ($P_a=0.97$) прогнозируется проявление противоопухолевой активности (Antineoplastic): может быть применен при лечении рака яичников (ovarian cancer) с вероятностью $P_a= 0.87$, рака мозга (brain cancer) с вероятностью $P_a= 0.82$. Заключение Таким образом, проведенные исследования позволили установить пути фрагментации комплексного соединения платины(II) с гидроксипроизводным динитробензофураксана. Анализ спектра ЯМР¹³C позволил дополнительно подтвердить характер координации органического лиганда с ионами платины(II) и структуру комплекса. Данные по ТГ/ДСК указывают на термическую стабильность соединения. Данные порошковой дифрактографии также указывают на образование устойчивого продукта с собственной кристаллической решеткой.