

# КОМПЛЕКСЫ ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНОЙ ПЛАТИНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2020 г. А. Р. Ткачёва<sup>a,\*</sup>, В. В. Шарутин<sup>a</sup>, О. К. Шарутина<sup>a</sup>, Н. М. Шлепотина<sup>b</sup>,  
О. Л. Колесников<sup>b</sup>, Ю. С. Шишкова<sup>b</sup>, М. В. Пешикова<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет),  
пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия

<sup>b</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Челябинск 454092 Россия

\*e-mail: aesyua@mail.ru

Поступило в Редакцию 5 ноября 2019 г.

После доработки 5 ноября 2019 г.

Принято к печати 7 ноября 2019 г.

Взаимодействием гидрата гексахлороплатиноводородной кислоты с хлоридами органиламмония в ацетонитриле получены комплексы  $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$ ,  $[(C_2H_5)_4N]_2[PtCl_6]$  и  $[(CH_3)_3NH]_2[PtCl_6]$ . Строение полученных соединений установлено методами рентгеноструктурного анализа и инфракрасной спектроскопии. Синтезированные кристаллы состоят из тетраэдрических катионов органиламмония и гексахлороплатинатных октаэдрических анионов. Изучена антимикробная активность синтезированных комплексов в отношении *Escherichia coli* штамма M-17.

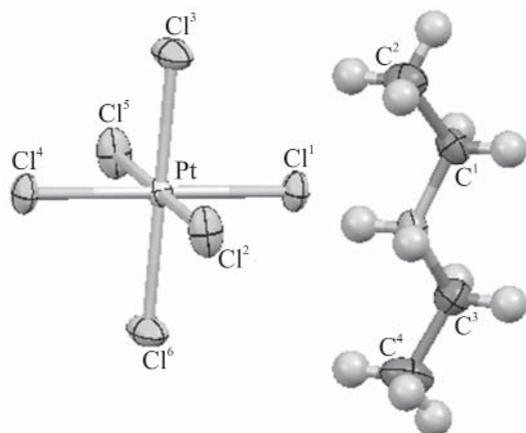
**Ключевые слова:** хлорид диэтиламмония, хлорид тетраэтиламмония, гексахлороплатиноводородная кислота, антимикробная активность, *Escherichia coli*

DOI: 10.31857/S0044460X20040150

Координационные соединения платины и ее производные – важные химиотерапевтические препараты, применяемые для лечения различных видов онкологической патологии. Соединения на основе платины обладают потенциальным преимуществом по сравнению с другими малыми молекулами [1–3]. Аминные группы в платиновых комплексах с полиаминовыми лигандами способны к образованию водородной связи с атомами ДНК [4, 5]. Комплексы платины и палладия с основаниями Шиффа, включающими донорные атомы (N, O, S), проявляют биологическую активность, в том числе противоопухолевую, противогрибковую и антибактериальную [6–8].

Комплекс  $[PtL_2]Cl_2$ , где L – 2-метокси-6-(2-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]гидразинилиден)метил)фенол, *in vitro* показал себя как эффективный антимикробный агент в отношении *Escherichia coli*, как противогрибковый агент в

отношении *Candida albicans*, а также продемонстрировал цитотоксическое действие на опухолевых клеточных линиях [9]. Комплексы Pt(II) с лигандами, включающими остатки пиразола и хинолина, проявили антибактериальные свойства в отношении культур грамположительных и грамотрицательных бактерий, среди которых находилась и кишечная палочка [10]. Противоопухолевый и антимикробный эффекты соединений платины объясняются ингибированием синтеза ДНК, РНК и белков [11], формированием сшивок между цепями ДНК и фиксацией одной ее цепи за счет преимущественного связывания препарата с пуриновыми азотистыми основаниями (например, цисплатин может связываться с линкерными участками ДНК). Кроме того, возможно соединение платины одной валентной связью с ДНК, а другой – с amino- и гидроксигруппами молекулы белка [12–14].



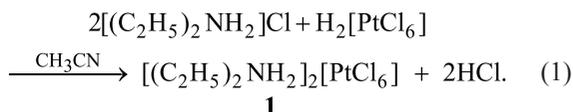
**Рис. 1.** Общий вид аниона гексахлороплатината(IV) и катиона диэтиламмония, по данным PCA кристалла комплекса  $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$  **1**.

Инфекционная патология представляет собой актуальную проблему в онкологии [15–17], и наличие у комплексов платины противоопухолевой и антимикробной активности может быть использовано в клинической практике. Постоянный мониторинг устойчивости и поиск альтернативных антимикробных агентов ввиду существенного распространения резистентных штаммов и формирования бактериальных биопленок необходимы для обеспечения адекватной терапии инфекционных заболеваний [18–20].

В течение последних двух десятилетий были получены октаэдрически координированные комплексы четырехвалентной платины, кинетически инертные по сравнению с аналогами двухвалентной платины [21–23]. Они действуют как пролекарства и восстанавливаются внутри или вне опухолевой клетки до комплексов платины(II) [24]. Восстановлению способствует гипоксическая среда опухолевой клетки [25], инертный комплекс платины(IV) активируется предпочтительно в месте опухоли, превращаясь в активную форму лекарственного средства, и таким образом дости-

гается избирательность действия. Октаэдрическая координационная сфера Pt(IV) предполагает широкий спектр возможностей для точной настройки фармакологических свойств комплекса [26].

Нами синтезированы новые комплексы платины(IV), изучены их структура и антимикробные свойства в отношении кишечной палочки. Взаимодействие хлорида диэтиламмония с гексахлороплатиноводородной кислотой в ацетонитриле (мольное соотношение реагентов 2:1) сопровождается образованием комплекса  $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$  **1** (1).



Ранее при проведении аналогичной реакции в ацетоне были получены комплексы  $[(C_2H_5)_4N]_2[PtCl_6]$  **2**,  $[(CH_3)_3NH]_2[PtCl_6]$  **3** [27, 28].

По данным рентгеноструктурного анализа, атомы азота в катионе комплекса **1** имеют тетраэдрическое окружение (рис. 1), валентный угол CNC равен  $114.97(17)^\circ$ . Расстояния N–C близки между собой и составляют  $1.493(3)$  и  $1.494(3)$  Å. В октаэдрическом анионе *транс*-углы ClPtCl имеют теоретическое значение  $180.0^\circ$ , *цис*-углы составляют  $89.82(3)$ – $90.17(3)^\circ$ . Расстояния Pt–Cl варьируются в пределах  $2.3182(8)$ – $2.3252(8)$  Å (табл. 1).

В кристалле комплекса **1** катионы связаны с анионами слабыми водородными связями [Cl⋯H  $2.53$ – $2.71$  Å] (рис. 2), каждый катион имеет короткие контакты с двумя анионами. Кристаллографические данные и основные параметры уточнения для соединения **1** приведены в табл. 2.

Соединения **1–3** прошли испытания на биологическую активность в отношении штамма M-17 *Escherichia coli* (табл. 3). Достоверный антимикробный эффект был обнаружен для бис(триметиламмоний)гексахлороплатината

**Таблица 1.** Основные длины связей и валентные углы в молекуле комплекса  $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$

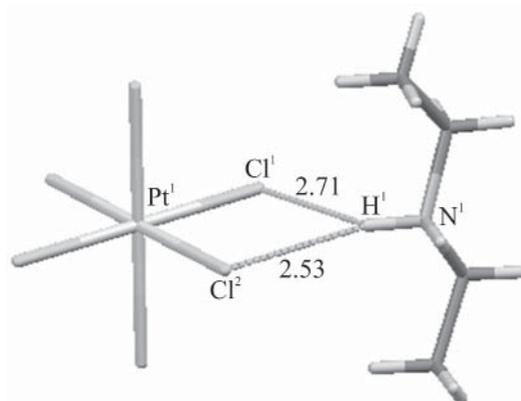
Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Угол	ω, град	Угол	ω, град
Pt <sup>1</sup> –Cl <sup>1</sup>	2.3233(7)	Pt <sup>1</sup> –Cl <sup>5</sup>	2.3182(8)	Cl <sup>2</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>5</sup>	180.00	Cl <sup>3</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>1</sup>	89.83(3)
Pt <sup>1</sup> –Cl <sup>4</sup>	2.3233(7)	N <sup>1</sup> –C <sup>1</sup>	1.494(3)	Cl <sup>1</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>4</sup>	180.0	Cl <sup>3</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>2</sup>	89.99(4)
Pt <sup>1</sup> –Cl <sup>2</sup>	2.3182(8)	N <sup>1</sup> –C <sup>3</sup>	1.493(3)	Cl <sup>3</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>6</sup>	180.0	C <sup>3</sup> N <sup>1</sup> C <sup>1</sup>	114.97(17)
Pt <sup>1</sup> –Cl <sup>3</sup>	2.3253(8)	C <sup>1</sup> –C <sup>2</sup>	1.505(3)	Cl <sup>1</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>2</sup>	90.14(3)	N <sup>1</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup>	110.85(18)
Pt <sup>1</sup> –Cl <sup>6</sup>	2.3252(8)	C <sup>3</sup> –C <sup>4</sup>	1.486(4)	Cl <sup>1</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>5</sup>	89.86(3)	N <sup>1</sup> C <sup>3</sup> C <sup>4</sup>	111.3(2)
				Cl <sup>4</sup> Pt <sup>1</sup> Cl <sup>3</sup>	90.17(3)		

$[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_2[\text{PtCl}_6]$  **3**. Антибактериальная активность для этого же комплекса в концентрациях 0.0029, 0.00029 моль/л была установлена в предыдущем исследовании в отношении штамма кишечной палочки ATCC 25922 [29]. Как видно из табл. 3, комплекс  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2]_2[\text{PtCl}_6]$  **1** не оказал влияния на рост *E. coli*.

Полученные результаты показывают перспективность исследований в области синтеза и поиска новых биологически активных веществ среди комплексов Pt(IV).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S в таблетках KBr в области 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ . PCA кристаллов проводили на дифрактометре Bruker D8 QUEST ( $\text{MoK}_\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ , графитовый монохроматор) при 296(2) К. Структуры расшифрованы прямым методом. Позиции и температурные параметры неводородных атомов уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении полноматричным методом наименьших квадратов. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника*. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [30]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены по программам



**Рис. 2.** Водородные связи  $\text{Cl}\cdots\text{H}-\text{C}$  между  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$  и  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2]^+$  в кристалле бис(диэтиламмоний)платина(IV)гексахлорида.

SHELXL/PC [31] и OLEX2 [32]. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1912245).

**Бис(диэтиламмоний)гексахлороплатинат (1).** Раствор 22 мг (0.2 ммоль) хлорида диэтиламмония в 4 мл ацетонитрила приливали к раствору 50 мг (0.1 ммоль) гексагидрата гексахлороплатиноводородной кислоты в 4 мл ацетонитрила. Раствор концентрировали до объема 0.5 мл, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 44 мг (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 218°C. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3123, 2963, 2810, 2431, 2325, 1574, 1464, 1427, 1384, 1321, 1164, 1068, 1034, 871,

**Таблица 2.** Кристаллографические данные комплекса  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2]_2[\text{PtCl}_6]$  **1**, параметры эксперимента и уточнения

Параметр	Значение	Параметр	Значение
<i>M</i>	556.08	Размер кристалла, мм	$0.47 \times 0.37 \times 0.23$
Сингония	Моноклинная	Область сбора данных по $\theta$ , град	5.98–104.52
Пространственная группа	$P2_1/n$	Интервалы индексов отражений	$-19 \leq h \leq 20$ , $-23 \leq k \leq 23$ , $-21 \leq l \leq 21$
<i>a</i> , Å	8.999(4)	Измерено отражений	65797
<i>b</i> , Å	10.477(4)	$R_{\text{int}}$	0.0626
<i>c</i> , Å	9.727(4)	Независимых отражений	10511
$\beta$ , град	93.70(2)	Переменных уточнения	81
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	915.3(6)	<i>GOOF</i>	1.063
<i>Z</i>	2	<i>R</i> -Факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	$R_1 = 0.0371$ , $wR_2 = 0.0732$
$d_{\text{выч}}$ , г/см <sup>3</sup>	2.018	<i>R</i> -Факторы по всем отражениям	$R_1 = 0.0878$ , $wR_2 = 0.0880$
$\mu_{\text{Mo}}$ , мм <sup>-1</sup>	8.525	Остаточная электронная плотность (min/max), е/Å <sup>3</sup>	0.84/–4.84
<i>F</i> (000)	532.0		

**Таблица 3.** Влияние комплексов 1–3 на рост *Escherichia coli*

Комплексы	Число единиц наблюдения (n)	Наличие роста (n)	Отсутствие роста (n)	P
[(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> [PtCl <sub>6</sub> ] ( <b>1</b> )	2	1	1	0.50000
Диметилсульфоксид	2	1	1	0.50000
Контроль (для комплекса <b>1</b> )	2	2	0	–
[(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> N] <sub>2</sub> [PtCl <sub>6</sub> ] ( <b>2</b> )	3	1	2	0.10714
[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> NH] <sub>2</sub> [PtCl <sub>6</sub> ] ( <b>3</b> )	3	0	3	0.01786
Контроль (для комплексов <b>2, 3</b> )	5	5	0	–

765. Найдено, %: С 17.31; Н 4.40. С<sub>8</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Pt.  
Вычислено, %: С 17.33; Н 4.37.

Для оценки антибактериального действия проведено два повторных опыта с комплексом **1** в ДМСО (0.065 моль/л) и по три опыта для водных растворов комплексов **2** и **3** (0.01 и 0.029 моль/л соответственно). В каждую из опытных пробирок вносили по 0.1 мл растворов комплексов **1–3**, по 0.8 мл 0.9%-ного раствора натрия хлорида, а также по 0.1 мл инокулята, приготовленного из суточной культуры штамма М-17 *E. coli* (из препарата Колибактерин) в 0.9%-ном растворе натрия хлорида в концентрации 10<sup>8</sup> КОЕ/мл. В контрольную пробирку вместо 0.1 мл раствора исследуемого вещества добавляли 0.1 мл 0.9%-ного раствора натрия хлорида. В случае комплекса **1**, растворенного в ДМСО, в дополнительную контрольную пробирку вносили 0.1 мл ДМСО. Пробирки инкубировали в термостате 30 мин (37°C) с последующим высевом материала калиброванной бактериальной петлей (0.001 мл) из пробирок на среду Эндо. Чашки Петри инкубировали 1 сут (37°C), после чего проводили качественный учет (наличие/отсутствие) роста колоний. Достоверность полученных результатов оценивали по точному критерию Фишера (двустороннему), рассчитанному для статистических критериев (<https://medstatistic.ru/calculators.html>) (табл. 3).

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (грант №4.6151.2017/8.9).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Almodares Z., Lucas S.J., Basri A.M., Pask C.M., Hebden A.J., Phillips R.M., McGowan P.C. // *Inorg. Chem.* 2014. Vol. 53 N 2. P. 72. doi 10.1021/ic401529u
2. Farrell N. // *Chem. Soc. Rev.* 2015. Vol. 44 N. 24 P. 8773. doi 10.1039/C5CS00201J
3. Кукушкин В.Ю., Паньков Е.Ю. // *ЖОХ.* 1987. Т. 57. Вып. 10. С. 2691.
4. Yam V.W.W., Chan K.H.Y., Wong K.M.C. // *Chem. Eur. J.* 2015. Vol. 11. N 15. P. 4535. doi 10.1002/chem.200500106
5. Wheate N.J., Collins, J.G. // *Coord. Chem. Rev.* 2004. Vol. 241. P. 133. doi 10.1016/S0010-8545(03)00050-X
6. Verlee A, Mincke S., Stevens C.V. // *Carbohydr. Polym.* 2017. Vol. 164. P. 268. doi 10.1016/j.carbpol.2017.02.001
7. Elshabrawy R.F.M., Refae A.A., El-Sawi E.A. // *Carbohydr. Polym.* 2016. Vol. 146. P. 376.
8. Raman N., Selvan A., Sudharsan S. // *Spectrochim. Acta.* 2011. Vol. 79 P. 873. doi 10.1016/j.saa.2011.03.017.V
9. Sankarganesh M., Dhaweethu Raja J., Sakthikumar K., Solomon R.V., Rajesh J., Athimoolam S., Vijayakumar V. // *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 144. doi 10.1016/j.bioorg.2018.08.006
10. Lunagariya M.V., Thakor K.P., Varma R.R., Waghela B.N., Pathak C., Patel M.N. // *Med. Chem. Commun.* 2017. Vol. 9. N 2. P. 282. doi 10.1039/c7md00472a
11. Kohl H.H., Haghghi S., McAuliffe C.A. // *Chem. Biol. Interact.* 1980. Vol. 29. N 3. P. 327. doi 10.1016/0009-2797(80)90151-9
12. Вартамян А.А., Огородникова М.В. // *Рос. биотерапевт. ж.* 2004. № 1. С. 14.
13. Galea A.M., Murray V. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002. Vol. 1579. P. 142. doi 10.1016/s0167-4781(02)00535-3
14. Gelasco A., Lippard S.J. // *Biochem.* 1998. Vol. 37. P. 9230. doi 10.1021/bi973176v
15. Peshikova M.V., Dolgushin I.I., Rusanova N.N. // *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2002. № 1. С. 70.

16. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З. // *Практ. онкол.* 2001. Т. 2. № 1 (5). С. 18.
17. Правосудова Н.А., Мельников В.Л. // *Научный альманах.* 2015. № 10–13 (12). С. 351. doi 10.17117/па.2015.10.03.351
18. Шишкова Ю.С., Даровских С.Н., Вильданова О.Р., Бабинова М.С. // *Рос. иммунол. ж.* 2017. Т. 11 (20). № 3. С. 574.
19. Дебабов Д.В. // *Биотехнол.* 2012. № 4. С. 7.
20. Ковалишина О.В., Алебашина Л.А., Саперкин Н.В. // *Ж. МедиАль.* 2014. №3 (13). С. 72.
21. Petruzzella E., Sirota R., Solazzo I., Gandin V., Gibson D. // *Chem. Sci.* 2018. Vol. 9. P. 4299.
22. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчуринов В.С., Ткачёва А.Р. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 7. С. 1165; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S., Tkacheva A.R. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 7. P. 1456. doi 10.1134/S1070363218070174
23. Ткачёва А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 2. С. 283; Tkacheva A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 2. P. 277. doi 10.1134/S107036321902018X
24. Galanski M., Keppler B.K. // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2007. Vol. 7. P. 55. doi 10.2174/187152007779314017
25. Brown J.M. // *Methods Enzym.* 2007. Vol. 435 P. 297. doi 10.1016/S0076-6879(07)35015-5
26. Wheate N.J., Walker S., Craig G.E., Oun R. // *Dalton Trans.* 2010. Vol. 39. P. 8113. doi 10.1039/C0DT00292E
27. Ткачёва А.Р. // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия.* 2017. Т. 9. Вып. 4. С. 74. doi 10.14529/chem170412
28. Ткачёва А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К., Слепыхин П.А. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 9. С. 1414; Tkacheva A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K., Slepukhin P.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N. 9. P. 1816. doi 10.1134/S1070363219090147
29. Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С., Галагудин И.В., Ткачёва А.Р., Шарутин В.В. // *Рос. иммунол. ж.* 2019. Т. 13 (22). № 2. С. 1063.
30. Bruker. SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Bruker AXS Inc. 1998. Madison, Wisconsin, USA.
31. Bruker. SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Bruker AXS Inc. 1998 Madison, Wisconsin, USA.
32. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

## Tetravalent Platinum Complexes: Synthesis, Structure, and Antimicrobial Activity

A. R. Tkacheva<sup>a,\*</sup>, V. V. Sharutin<sup>a</sup>, O. K. Sharutina<sup>a</sup>, N. M. Shlepotina<sup>b</sup>, O. L. Kolesnikov<sup>b</sup>, Yu. S. Shishkova<sup>b</sup>, and M. V. Peshikova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, 454080 Russia

<sup>b</sup> South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, 454092 Russia

\* e-mail: aesia@mail.ru

Received November 5, 2019; revised November 5, 2019; accepted November 7, 2019

By the interaction of hexachloroplatinic acid with organylammonium chlorides in acetonitrile, the complexes  $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$ ,  $[(C_2H_5)_4N]_2[PtCl_6]$  and  $[(CH_3)_3NH]_2[PtCl_6]$  were prepared. The structure of these compounds was established by X-ray analysis and infrared spectroscopy. The synthesized crystals consist of tetrahedral organic ammonium cations and hexachloroplatinate octahedral anions. In addition, the antimicrobial activity of the synthesized complexes against *Escherichia coli* strain M-17 was studied.

**Keywords:** diethylammonium chloride, tetraethylammonium chloride, hexachloroplatinic acid, antimicrobial activity, *Escherichia coli*