

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ОРДЕНА ЛЕНИНА ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И НЕОРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ им. Н.С. КУРНАКОВА

На правах рукописи

Н. А. КУСТОВА

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ
С НЕКОТОРЫМИ АНТИМЕТАБОЛИТАМИ
(070 - неорганическая химия)

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научные руководители:
действительный член АН СССР,
доктор химических наук, профессор

А. А. ГРИНБЕРГ

кандидат химических наук,
доцент М. И. ГЕЛЬФМАН

Ленинград - 1970

Работа выполнена в Ордена Ленина Институте общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова Академии Наук СССР.

Научные руководители: Действительный член АН СССР,
доктор химических наук, профессор

А.А.ГРИНБЕРГ

Кандидат химических наук,
доцент М.И.ГЕЛЬФМАН

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Л.М.ВОЛШТЕЙН (Новосибирский Государственный Уни-
верситет);
кандидат химических наук, ст. научный сотрудник Г.С.МУРАВЕЙ-
СКАЯ (Ордена Ленина Институт общей и неорганической химии
им. Н.С.Курнакова АН СССР).

Ведущее предприятие — Белорусский Государственный Уни-
верситет им. В.И.Ленина.

Автореферат разослан "5" сентября 1970г.

Защита диссертации состоится 6 сентября марта 1970г.
на заседании Секции строения простых и комплексных соедине-
ний Ученого Совета ИОНХ АН СССР.

О дне и времени защиты будет объявлено за 10 дней в
газете "Вечерняя Москва".

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Отделения
химических наук АН СССР (Ленинский проспект, 31).

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ИОНХ АН СССР

кандидат химических наук

М.А.Глушкова

(М.А.ГЛУШКОВА)

Присутствие многих металлов (*Cu, Fe, Co, Ni, Zn* и т.д.) в составе растительных и животных организмов является необходимым для их нормального функционирования.

В то же время важнейшие биологически активные вещества — аминокислоты, пептиды, нуклеиновые кислоты — содержат донорные группы (*N, S, O*) и проявляют значительную склонность к комплексообразованию.

Для понимания элементарных процессов, протекающих в живом организме, а также направленного синтеза эффективных лекарственных препаратов, необходимо широкое изучение процесса комплексообразования различных металлов с биологически активными веществами.

В литературе имеются многочисленные данные о комплексах, образуемых металлами с аминокислотами и пептидами, но работ, посвященных исследованию комплексообразования металлов с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, а также их структурными аналогами, сравнительно мало. Вместе с тем, эти соединения играют важную роль в биохимических процессах.

Задачей настоящей работы было исследование взаимодействия 6-меркаптопурина, 8-азагуанина и 5-фторурацила с благородными металлами. Указанные вещества являются аналогами трёх различных природных оснований — аденина, гуанина и тимина и принадлежат к числу активных антиметаболитов.*) В химическом отношении они также представляют интерес, т.к. содержат различные атомы, способные к комплексообразованию, а также обладают кислотно-основными свойствами.

В качестве комплексообразователей изучались благородные металлы: платина (II), палладий (II), серебро (I) и золото (I). Такой выбор был обусловлен прежде всего тем, что указанные металлы являются наиболее типичными комплексообразователями. Кроме того в литературе к началу этой работы имелись некоторые данные, свидетельствующие о канцеростатических свойствах ряда комплексных соединений, образуемых 6-меркаптопури-

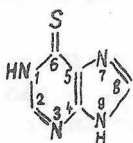
*) Антиметаболитами являются также аналоги азотистых оснований (пуринов и пиримидинов), аминокислот и пептидов, которые отличаются от них минимальным изменением в структуре и поэтому могут активно включаться в цепь биосинтезов.

ном с платиной (IV) и палладием (II).

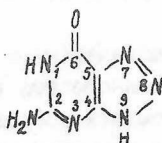
Работа состоит из введения, 3х глав (литературный обзор, экспериментальная часть, обсуждение результатов) и выводов.

В литературном обзоре содержатся данные о комплексных соединениях переходных металлов с аминокислотами, пептидами, азотистыми основаниями, нуклеиновыми кислотами, а также приводятся некоторые данные о биологической активности комплексов.

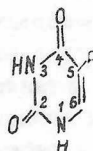
В работе приняты следующие обозначения:



6-меркаптопурин
(HMP)



8-азагуанин
(HAG)



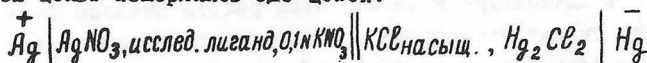
5-фторурацил
(HFU)

MP^- , AG^- , FU^- , $(MP-H)^{2-}$, $(AG-H)^{2-}$, $(FU-H)^{2-}$ - про-

дукты отщепления одного и двух протонов соответственно от молекул азотистых оснований.

Взаимодействие азотистых оснований с нитратом серебра

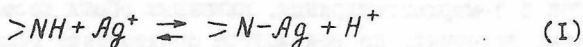
Для сравнения способности 6-меркаптопурина, 8-азагуанина и 5-фторурацила к комплексообразованию с благородными металлами, а также рационального выбора условий синтеза, было изучено потенциометрически их взаимодействие с нитратом серебра. С этой целью измерялись ЭДС цепей:



Измерения производились на потенциометре Р-307. Индикаторным электродом служила платиновая пластина, электролитически покрытая серебром. В качестве нуль-инструмента использовался

милливольтмикроамперметр Ч-198/1. Система термостатировалась при 25°C.

Добавление 5-меркаптопурина и 8-азагуанина к раствору нитрата серебра сопровождалось измерением потенциала серебряного электрода и pH раствора. Измерения показали, что при взаимодействии нейтральных растворов нитрата серебра с 6-меркаптопурином и 8-азагуанином присоединение первого атома серебра происходит количественно (при отношении в растворе $Ag : \text{лиганд} = 1$) и сопровождается отщеплением одного протона. Присоединение второго атома серебра при отношении в растворе $Ag : \text{лиганд} = 2$ происходит лишь частично, т.е. при этом устанавливается равновесие:



Смещение этого равновесия вправо может быть достигнуто либо увеличением концентрации серебра, либо нейтрализацией протона иминогруппы щелочью. При увеличении соотношения концентраций ($Ag : \text{лиганд} = 4$) связанными с 6-меркаптопурином и 8-азагуанином оказываются лишь два атома серебра.

Полученные данные свидетельствовали об образовании комплексов, в которых отношение 6-меркаптопурина к серебру составляет 1 и 0,5. По-видимому, комплексы с большим отношением 6-меркаптопурина в заметной степени не образуются (даже при исходном отношении $НМП : Ag = 3,5$).

Депротонирование 8-азагуанина облегчает присоединение ионов серебра. В зависимости от степени депротонирования 8-азагуанина можно было ожидать получения соединений с двумя и тремя атомами серебра.

Измерения показали также, что при добавлении 5-фторурацила к нейтральному раствору нитрата серебра взаимодействия с ионами серебра не происходит (даже при нагревании растворов). По-видимому, в этом случае равновесие (I) полностью смещено влево. Присоединение серебра происходит только к депротонированному 5-фторурацилу: при взаимодействии нитрата серебра с раствором $Li \text{ ФУ}$ удаётся присоединить один, а с раствором $Li_2(\text{ФУ}-H)$ - два атома металла на моль лиганда. При уве-

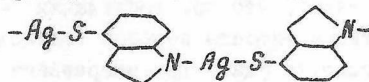
личения отношения $Li\PhiУ:Ag$ от 1 до 2 наблюдалось уменьшение потенциала серебряного электрода, что указывало на дальнейшее связывание ионов серебра. Исходя из полученных данных, можно было ожидать получения соединений $Ag_2(\PhiУ-N)$, $Ag\PhiУ$ и $Ag\PhiУ_2$.

Синтез соединений

Соединения с 6-меркаптопурином в соответствии с данными потенциометрических измерений были синтезированы соединения $AgMP$ и $Ag_2(MP-N)$. Синтез соединения $Ag_2(MP-N)$ осуществлялся взаимодействием нитрата серебра с 6-меркаптопурином, лигандом обоих протонов. В аналогичных условиях, но при другом соотношении реагентов, удалось получить соединение $Ag_3MP(MP-N)$, в котором ионами серебра, вероятно, замещены атомы водорода аминогрупп в двух молекулах 6-меркаптопурина. Индивидуальность полученного соединения была подтверждена сравнением ИК-спектров синтезированного продукта и эквимолекулярной смеси комплексов $AgMP$ и $Ag_2(MP-N)$.

Сравнение имеющихся в литературе данных по константам устойчивости комплексов серебра с серу- и азотсодержащими лигандами, а также по кислотным свойствам меркапто- и иминогрупп 6-меркаптопурина позволяет предполагать, что атом серебра предпочтительнее образует связь с атомом серы меркаптогруппы.

Приводимые формулы соединений отражают их состав, но при этом не исключена возможность образования более сложных структур, например линейных полимеров типа:

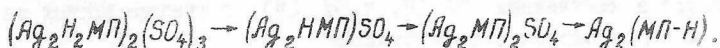
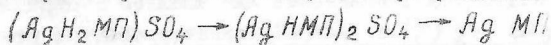


С образованием труднорастворимого полимерного соединения $AgMP$, возможно, связан тот факт, что в присутствии небольшого избытка 6-меркаптопурина нам не удалось выделить соединения с отношением $MP:Ag = 2$.

Влияние кислотно-основных равновесий на характер взаимодействия серебра с 5-меркаптопурином ярко проявляется при сопоставлении результатов анализа продуктов, получаемых при различной кислотности среды.

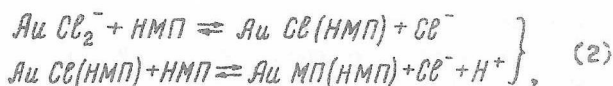
Было установлено, что соединения $AgMP$ и $Ag_2(MP-H)$ растворяются в концентрированных серной и хлорной кислотах. Этот факт можно было объяснить либо образованием растворимых комплексов с протонированным 5-меркаптопурином, либо разрушением комплексов.

Потенциометрическим и спектрофотометрическим исследованием было показано, что в сильноокислых растворах комплексобразование 5-меркаптопурина с серебром отсутствует. При постепенной нейтрализации сильноокислых растворов был выделен ряд нерастворимых продуктов, содержание серы и серебра в которых закономерно изменяется в зависимости от кислотности раствора. Можно предполагать, что по мере уменьшения кислотности среды происходят следующие превращения:



В качестве исходного вещества для синтеза соединений золота (I) бралась золотохлористоводородная кислота H_2AuCl_4 , которая восстанавливалась рассчитанным количеством гидразин-хлорида. В дальнейшем оказалось, что соединения $Au(I)$ получаются при действии 5-меркаптопурина и без предварительного восстановления, т.е., что 5-меркаптопурином количественно восстанавливает $Au(III)$ в $Au(I)$. При действии 5-меркаптопурина, взятого в отношении $Au(I):HMP = 1:3$, в среде $4N HCl$ было выделено вещество, отношение $Au:S$ в котором составляло 1:2. Это вещество содержало хлор, количество которого менялось от синтеза к синтезу от 7 до 9%. Состав полученного соединения отвечает формуле $AuMP(HMP) \cdot xHCl$. Присутствие в комплексе некоторого количества HCl можно объяснить тем, что в качестве исходного вещества использовалась

ли золотохлористоводородную кислоту, а синтез проводили в среде 4 N HCl. Реакция между указанным комплексом и 6-меркаптопурином представляет собой реакцию замещения типа:



которая в присутствии избытка HCl протекает не до конца.

При длительной отмывке кипящей водой комплекса

$AuMP(HMP) \cdot xHCl$ было получено соединение, не содержащее хлора, состав которого отвечал формуле $Au_2(MP)_2HMP$. В этом соединении одна молекула меркаптопурина, по-видимому, играет роль мостика между двумя атомами золота.

Восстановительная способность 6-меркаптопурина была использована нами для его количественного определения. Было показано, что наиболее точные результаты анализа получаются при потенциметрическом титровании броматом калия в среде 4 N HCl. Этот метод был использован для анализа 6-меркаптопурина в комплексах $Au(I)$ и $Au(II)$, синтезированных нами, а также в комплексах $Pt(II)$ и $Pd(II)$, синтезированных ранее А.А.Гринбергом с сотрудниками.

Соединения с 8-азагуанином

Исходя из данных потенциметрического исследования взаимодействия нитрата серебра с 8-азагуанином, были синтезированы все три предполагаемые соединения $AuAg$, $Au_2(Ag-N)$ и $Au_3(Ag-2N)$.

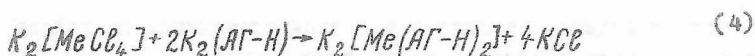
Изучалось также действие солей 8-азагуанина на некоторые комплексы $Pt(II)$ и $Pd(II)$.

При действии 8-азагуанина на соединения $K_2[MeCl_4]$ ($Me = Pt, Pd$) в отношении 1:1 происходит реакция:

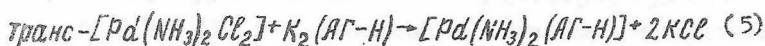
$$K_2[MeCl_4] + KAg \rightarrow K[Me(Ag-N)Cl_2] + 2KCl + HCl \quad (3)$$

Надо полагать, что образуемое соединение представляет собой димер с хлорными мостиками, т.к. координация 8-азагуанина тремя атомами азота маловероятна из-за пространственных затруднений. Вопрос о структуре этих соединений требует дополнительного исследования.

При действии двух или трех молей $K_2(AG-N)$ на моль $K_2[MeCl_4]$ происходит практически полное вытеснение хлора:

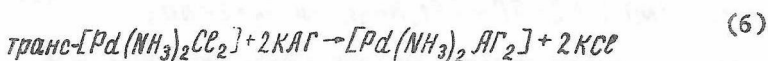


В результате реакции транс-диамина палладия с 8-азагуанином в отношении 1:1 образуется продукт, не содержащий хлора:



Т.к. исходный комплекс имел транс-конфигурацию, следует предположить, что вступление во внутреннюю сферу азагуанина сопряжено с изомеризацией комплекса в цис-соединение. Такое предположение не кажется невероятным, если учесть заметную лабильность связей $Pd-N$.

Взаимодействие транс-диамина палладия с 8-азагуанином, взятым в количестве двух молей на моль комплекса, приводит к выделению соединения, в котором во внутреннюю сферу входят обе молекулы 8-азагуанина, причем молекулы аммиака не вытесняются:



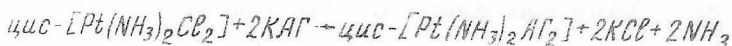
Аналогичные опыты с транс-диамином платины не дали возможности получить в чистом виде соединение транс- $[Pt(NH_3)_2AG_2]$. Даже при проведении реакции в мягких условиях происходит вытеснение молекул аммиака с частичным образованием $PtAG_2$. Выяснение причин аномального поведения транс- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ требует дальнейшего исследования.

При действии 8-азагуанина на цис-диаммин платины в количестве одного моля на моль диамина происходит замещение атомов хлора:

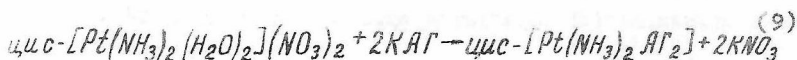


При нагревании с удвоенным количеством 8-азагуанина происходит вытеснение аммиака из внутренней сферы комплекса:

(8)



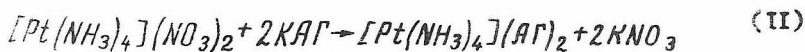
Лишь при проведении реакции с цис-диаквадiamiном на холоду удалось получить комплекс, содержащий аммиак:



Действие 8-азагуанина на тетраминны Pt (П) и Pd (П) в количестве двух и четырех молей на моль тетрамина привело к выделению различных по составу продуктов. В случае тетрамина на Pd (П) даже при избытке 8-азагуанина замещаются только две молекулы аммиака:



При действии 8-азагуанина на тетрамин Pt (П) не происходит вытеснения аммиака и образуется тетрамин с ионами азагуанина во внешней сфере:



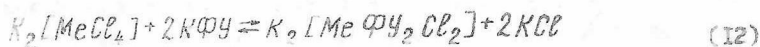
Трудная замещаемость молекул аммиака должна быть объяснена кинетической инертностью, присущей тетрамину Pt (П).

Соединения с 5-фторурацилом

Взаимодействие депротонированного 5-фторурацила с нитратом серебра при различных соотношениях привело к выделению соединений: $Ag_2(ФУ-Н)$, $K_2[Ag_2ФУ_2(ФУ-Н)]$ и $K[AgФУ_2]$. Соединения $AgФУ$ получить не удалось, что связано, по-видимому, с большой склонностью центрального атома к присоединению двух ионов $ФУ$.

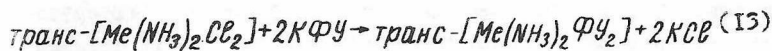
Было изучено также действие солей 5-фторурацила на ряд комплексов платины (П) и палладия (П).

При действии 5-фторурацила на соединения $K_2[MeCl_4]$ в отношении 2:1 были выделены легко растворимые соединения:



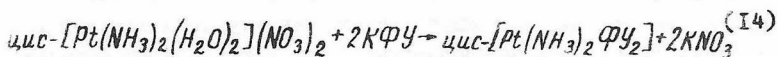
Измерение молекулярной электропроводности характеризует эти соединения как трёхионные электролиты. Исходя из закономерности Пейроне, комплекс $[Pd\Phi Y_2Cl_2]^{2-}$, полученный из хлорпалладита, должен иметь цис-строение. Данные ИК-спектроскопии свидетельствуют о транс-конфигурации продукта, получаемого при взаимодействии $[Pd\Phi Y_2Cl_2]^{2-}$ с аммиаком. Следовательно, можно считать, что и комплекс $[Pd\Phi Y_2Cl_2]^{2-}$ имеет транс-строение. Этот факт можно объяснить заметной лабильностью связей в комплексах палладия и большей термодинамической устойчивостью транс-изомеров.

Взаимодействие транодиаминов Pt (II) и Pd (II) с 5-фторурацилом в отношении 1:2 происходит по схеме:

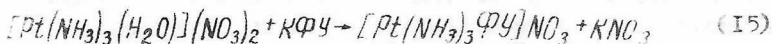


Были поставлены опыты, в которых количество щелочи, взятой для растворения 5-фторурацила, составляло два моля на моль фторурацила. Это могло бы способствовать отрыву второго протона и замыканию цикла. Однако, и в этих условиях происходило лишь замещение атомов хлора и полученный продукт имел тот же состав.

В результате реакции цис-диаквадиаминоплатины с двумя молями 5-фторурацила на моль исходного комплекса было получено соединение:

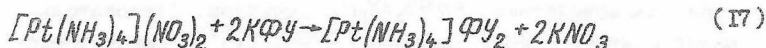
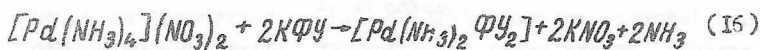


При действии 5-фторурацила на аквадриаминаплатонитрат в отношении 1:1 происходит реакция:



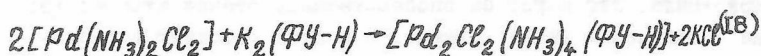
Измерение молекулярной электропроводности характеризует полученное соединение как двухионный электролит.

Действие 5-фторурацила в количестве двух и четырех молей на моль тетрамина Pt (II) или Pd (II) привело, как и в случае 8-азагуанина, к выделению различных по составу комплексов:



В рассмотренных реакциях ион 5-фторурацила выступает как монодентатный лиганд, несмотря на наличие двух гетероатомов азота. Этот факт может быть объяснен как неустойчивостью четырехчленных циклов, так и затруднениями стерического характера.

При взаимодействии транс-диамина Pd (II) с $K_2(\Phi Y-N)$ в отношении 2:1 был выделен продукт, в котором ион 5-фторурацила, по-видимому, играет роль мостика между двумя атомами палладия, проявляя координационную ёмкость, равную двум:



Термодинамическая устойчивость соединений

С целью сопоставления данных по устойчивости комплексов различных переходных металлов с 6-меркаптопурином нами были определены общие (концентрационные) константы неустойчивости ряда синтезированных соединений потенциометрическим методом с использованием электродов первого рода.

Выбор ионного фона производился с учетом свойств изучаемых комплексов. Общие константы неустойчивости комплексов

$[Pt(HMP)_2]SO_4$ и $[Pd(HMP)_2]SO_4$ определялись на фоне $4N H_2SO_4$, а соединения $LiMP(HMP) \cdot xHCl$ на фоне $4N HCl$

$[Pt(HMP)_2]SO_4$	$\rho\beta_2^{-1} = 20,9 \pm 0,4$
$[Pd(HMP)_2]SO_4$	$\rho\beta_2^{-1} = 9,2 \pm 0,3$
$Au MP(HMP) \cdot xHCl$	$\rho\beta_2^{-1} = 19,3 \pm 0,6$

Ввиду чрезвычайно низкой растворимости меркаптопуриновых соединений серебра измерения потенциалов производились в насыщенных растворах исследуемых соединений на фоне $O, I N KNO_3$. После установления постоянного значения потенциала определялась равновесная концентрация комплекса в растворе потенциометрическим титрованием раствором $KBrO_3$. Равновесные концентрации $[Ag^+]$ и $[MP]$ позволяют рассчитать константы неустойчивости. Для соединения $Ag MP$ $\rho\beta_1^{-1} = 14,0 \pm 0,8$; эта величина характеризует термодинамическую устойчивость связи $Ag-S$. Для соединения $Ag_2(MP-H)$ величина общей константы составляет $\rho\beta_2^{-1} = 18,8 \pm 0,7$. Эта величина в сочетании с $\rho\beta_1^{-1}$ позволяет охарактеризовать тенденцию молекулы $Ag MP$ к присоединению второго иона Ag^+ . Показатель этой константы равен 4,8. Однако, следует принимать во внимание, что полученные величины не являются константами неустойчивости в обычном смысле, т.к. процесс вторичной диссоциации этих соединений сопровождается изменением степени протонирования б-меркаптопурина:



Изучалась также устойчивость ряда фторурацильных комплексов. В качестве объектов исследования были выбраны соединения, обладающие достаточной растворимостью. Потенциометрическим методом с использованием электродов первого рода были определены общие константы неустойчивости фторурацильных комплексов серебра (I), палладия (II) и платины (II):

$$\begin{array}{ll}
 [Pd \text{ фУ}_2]^- & p\beta_2^{-1} = 7,58 \pm 0,05 \\
 [Pd \text{ фУ}_2 \text{ СС}_2]^{2-} & p\beta_4^{-1} = 21,7 \pm 0,6 \\
 \text{или} - [Pt(NH_3)_2 \text{ фУ}_2] & p\beta_1^{-1} = 32,0 \pm 0,7
 \end{array}$$

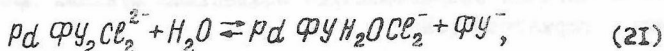
Ионная сила во всех случаях поддерживалась постоянной $\mu = 0,1$.

Для комплекса Pd (П) с 5-фторурацилом $K_2 [Pd \text{ фУ}_2 \text{ СС}_2]$ были определены также частные константы неустойчивости. Предварительными опытами было показано, что при действии кислот на изучаемый комплекс происходит отрыв координированного фторурацила. Это позволило нам использовать титрование растворов $K_2 [Pd \text{ фУ}_2 \text{ СС}_2]$ кислотами для определения констант неустойчивости.

Данные потенциометрического титрования растворов комплекса различной концентрации раствором азотной кислоты позволили рассчитать константу k_1 равновесия:



Константа неустойчивости k_2 , отвечающая равновесию:



связана с k_1 , формулой

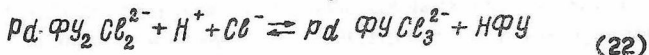
$$k_2 = k_1 \cdot K_{H \text{ фУ}} = (1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-8},$$

где $K_{H \text{ фУ}}$ - константа кислотной диссоциации 5-фторурацила. Полученное значение k_2 несколько меньше 4-ой и 3-ей констант неустойчивости тетрамина палладия (П), но значительно превышает величину константы неустойчивости этилендиаминового производного.

Определение величины k_2 подтвердило сделанный из препаративных данных вывод о том, что 5-фторурацил обладает большей тенденцией к комплексообразованию с палладием по сравнению с аммиаком.

Во второй серии опытов растворы $K_2 [Pd \text{ фУ}_2 \text{ СС}_2]$ потенцио-

метрически титровались соляной кислотой. На основании результатов титрования была вычислена K_3 равновесия:



Константа неустойчивости K_4 , соответствующая реакции:

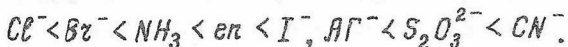


вычислялась по формуле $K_4 = \frac{K_1}{K_3}$

Полученное значение $K_4 = (1,8 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$ практически совпадает с величинами констант неустойчивости других хлоридных комплексов палладия.

Количественное исследование устойчивости азагуаниновых соединений серебра (I), платины (II) и палладия (II) оказалось невозможным вследствие их чрезвычайно низкой растворимости.

Чтобы оценить устойчивость связи серебро-азагуанин, было изучено действие δ -азагуанина на комплексы серебра, для которых известны величины констант устойчивости. Результаты проведенных качественных опытов позволяют расположить лиганды следующим образом в порядке возрастания устойчивости соединений с серебром:



Учитывая, что константа неустойчивости тиосульфатного комплекса $Ag S_2O_3^-$ составляет величину $\sim 10^{-8}$, а константа этилендиаминового комплекса $10^{-5} - 10^{-6}$, можно считать, что комплекс серебра с δ -азагуанином характеризуется величиной константы неустойчивости порядка 10^{-7} . Примерно такое же значение константы неустойчивости имеет иодид серебра.

Для соединения $Ag Ag$ была определена величина произведения растворимости при $25^\circ C$. Определение производилось путем измерения потенциала серебряного электрода, погруженного в насыщ. раствор $Ag Ag$ в $0,1 N KNO_3$.



Кислотные свойства

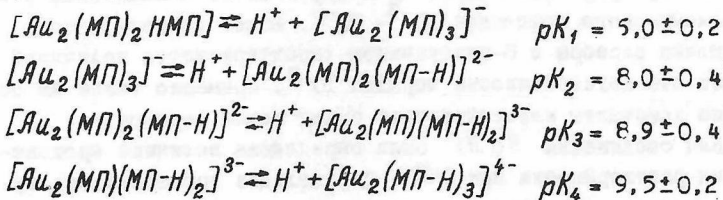
В литературе имеются данные о кислотных свойствах 6-меркаптопурина и 5-фторурацила. Мы определили величины последовательных констант кислотной диссоциации 8-азагуанина путем потенциометрического титрования его растворов щелочью:

$$\begin{aligned} pK_1 &= 5,44 \pm 0,02; & pK_3 &\approx 10,5 \pm 0,1; \\ pK_2 &= 9,83 \pm 0,04; & pK_4 &\approx 10,9 \pm 0,1. \end{aligned}$$

Из сравнения величин констант диссоциации можно было ожидать, что присоединение первого атома металла должно происходить легче, чем последующих. Это предположение было подтверждено результатами физико-химического исследования реакции взаимодействия нитрата серебра с 8-азагуанином.

Далее были изучены кислотные свойства координированных 6-меркаптопурина и 5-фторурацила. В работе А.А.Гринберга с сотрудниками было показано, что кислотные свойства 6-меркаптопурина резко усиливаются в результате координации в комплексах платины (II) и палладия (II).

Казалось интересным получить данные, характеризующие кислотные свойства координированного 6-меркаптопурина в комплексах $Au(I)$. С этой целью комплекс $Au_2(MP)_2 HMP$ растворяли в рассчитанном количестве щелочи, после чего полученный раствор титровали потенциометрически кислотой. Для контроля обратимости процесса проводилось обратное титрование раствора щелочью. Из ряда кривых титрования были определены 4 последовательные константы кислотной диссоциации 6-меркаптопурина, характеризующие равновесия:



Резкое отличие величины I-ой константы ионизации от после-

дующих может быть объяснено неравноценностью лигандов - первый протон отщепляется от молекулы НМП^- , а все последующие от равноценных частиц МП^- . Строгое сопоставление этих констант с величинами констант кислотной диссоциации некоординированного 5-меркаптопурина ($pK_{a_1} = 8,67$; $pK_{a_2} = 11,9$) является невозможным, т.к. положение протона в координированной молекуле может быть иным. Тем не менее, сравнение констант свидетельствует об усилении кислотной диссоциации 6-меркаптопурина в поле центрального иона одновалентного золота.

Была также предпринята попытка оценить способность к кислотной диссоциации координированного 5-фторурацила. С этой целью производилось потенциметрическое титрование растворов $K_2[PtF_2Cl_2]$ щелочью на фоне $0,5 N$ раствора KCl (для подавления аквацатионных процессов). Величина константы кислотной диссоциации составляет в среднем $K_a = 1,5 \cdot 10^{-7}$. Сравнение её со второй константой диссоциации некоординированного 5-фторурацила ($pK_a \sim 13$) указывает на резкое усиление кислотной диссоциации в результате координации.

Аналогичные исследования были проведены с фторурацильными комплексами платины:



Средние значения констант кислотной диссоциации составляют:

$$\text{для } [Pt(NH_3)_3F_2]NO_3 \quad K_a = (1,34 \pm 0,05) \cdot 10^{-10};$$

$$\text{для цис} - [Pt(NH_3)_2F_2] \quad K_a = (1,41 \pm 0,05) \cdot 10^{-10}.$$

Тот факт, что константы диссоциации комплексов близки, можно объяснить тем, что уменьшение заряда в соединении цис - $[Pt(NH_3)_2F_2]$ компенсируется увеличением числа групп, способных к кислотной диссоциации.

Выводы

1. Исследовано взаимодействие благородных металлов с важнейшими антиметаболитами: 6-меркаптопурином, 8-азагуанином и 5-фторурацилом.

2. Получено 29 новых химических соединений. В полученных соединениях 6-меркаптопурин и 8-азагуанин проявляют координационную ёмкость, равную единице и двум, а 5-фторурацил циклов не образует.

Благодаря наличию в молекулах этих соединений нескольких атомов азота, они могут играть роль мостиков между атомами металла.

3. Потенциометрическим методом с использованием электродов первого рода определены константы неустойчивости ряда комплексов. Показано, что изученные соединения обладают значительной термодинамической устойчивостью.

4. Качественно охарактеризована устойчивость комплексов, образуемых благородными металлами с 8-азагуанином. Эти соединения являются более устойчивыми по сравнению с аммиакатами соответствующих металлов.

5. Путём потенциометрического титрования со стеклянным электродом определены константы кислотной диссоциации ряда комплексов с 6-меркаптопурином и 5-фторурацилом. Координация этих соединений приводит к резкому усилению их кислотной диссоциации.

6. Установлено, что возможность протекания реакций и их полнота определяются соотношением кислотных свойств лиганда и устойчивостью образуемых соединений.

Работы, опубликованные по материалам
диссертации:

1. А.А.Гринберг, Н.А.Кустова, М.И.Гельфман.
И. неорганич. химии, 13, 2384 (1968)
2. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
И. неорганич. химии, 14, 212 (1969)
3. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
И. неорганич. химии, 14, 1877 (1969)
4. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
И. неорганич. химии, 14, 2121 (1969)
5. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
И. неорганич. химии, 14, 92 (1970)
6. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
Комплексные соединения серебра (I) с 8-азагуани-
ном. И. неорганич. химии (в печати)
7. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
Комплексные соединения платины (II) с 5-фторура-
цилом. И. неорганич. химии (в печати)
8. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
Тезисы докладов на Научно-технической конференции
НТИ им. Ленинского, 1967г.
9. М.И.Гельфман, Н.А.Кустова.
Тезисы докладов на Научно-технической конференции
Ленинградского Электротехнического института
связи им. проф. М.А.Бонч-Бруевича, секция химии,
1969г.

Ротапринт. Типография ЛЭСИ, г. Красное Село

Зак. 45 Объем 1/4 п. л. Тираж 150 экз.

Бесплатно. М-09075 Подписано к печати 19/1 1970 г.