

УДК 546.681:541.6

## СМЕШАННО-ЛИГАНДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГАЛЛИЯ И СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С N-ВИНИЛФОРМАМИДОМ И N-ВИНИЛИМИНОДИУКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ, СОДЕРЖАЩИЕ ДИТИОКАРБАМАТЫ В КАЧЕСТВЕ КОЛИГАНДА

Н. И. Горшков\*, А. Ю. Мурко, И. И. Гаврилова, И. И. Малахова,  
В. Д. Красиков, член-корреспондент РАН Е. Ф. Панарин

Поступило 21.09.2018 г.

Синтезировали тройные сополимеры с молекулярной массой 65 и 13 кДа и содержанием N-винилпирролидона (90 мол.%), N-винилформамида (7 мол.%) и 3 мол.% N-винилиминодиуксусной кислоты. В качестве дитиокарбаматных колигандов использовали диэтилдитиокарбамат и безилдитиокарбамат. Методом ВЭЖХ исследовали реакцию смешанно-лигандного комплексообразования с ионом галлия. Состав и структуру металл-полимерных комплексов определили с помощью эксклюзионной хроматографии и спектральных методов (УФ-, ИК- и <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопия).

*Ключевые слова:* сополимеры N-винилпирролидона, смешанно-лигандное комплексообразование, галлий, дитиокарбаматы.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524854442-446>

За последние несколько десятилетий возрос интерес исследователей к синтетическим и полусинтетическим полимерам и наноразмерным частицам как средствам адресной доставки цитотоксических и радиоактивных металлов для терапии и диагностики опухолей [1]. Как правило, для введения ионов металлов в полимерную цепь включают полиденатные бифункциональные хелаторы (БФХ) [2, 3].

Оригинальным способом для связывания металлов и создания стабильного координационного окружения является смешанно-лигандный подход — комбинация лигандов низкой дентатности и разной донорной активности. Этот подход давно и успешно применяется при разработке средств лечения злокачественных солидных опухолей [4]. Для адресной доставки цитотоксического комплекса металла, пролонгации действия препарата и снижения токсической нагрузки на организм сравнительно недавно стали применять синтетические полимеры. Так, например, на основе сополимера N-(2-гидроксипропил)-метакриламид и метакриламида, модифицированного аминомалонатом триглицина, был создан препарат Prolindac™, успешно прошедший вторую фазу клинических испытаний [5]. Нестандартным решением оказалось использование дитиокарбаматного (ДТК) лиганда, присоединён-

ного к полимерной цепи хитозана, образующего комплекс с медью и являющегося анкерной группой для тетрациклина, используемого в качестве колиганда [6].

Гибкоцепные водорастворимые сополимеры N-винилпирролидона успешно используются в качестве носителей биологически активных веществ [7] и являются перспективными носителями радионуклидов металлов для таргетной диагностики и терапии опухолей.

Недавно [8] нами были получены металл-полимерные комплексы (МПК) индия и радиоактивного индия-113m на основе тройного сополимера N-винилпирролидона (ВП) и N-винилформамида (ВФА) с N-винилиминодиуксусной кислотой (ВИДУК). Эти комплексы практически не меняли своих гидродинамических характеристик по сравнению с полимером-предшественником. Однако они оказались неустойчивыми в реакции интерлигандного обмена с гистицином. В работе [9] для стабилизации МПК индия и радиоактивного индия-111 с сополимером ВП–ВФА и лигандом низкой дентатности (ВИДУК) мы вводили дополнительный колиганд (диэтилдитиокарбамат, ДДТК) с образованием смешанно-лигандных МПК, которые оказались стабильны в широком диапазоне pH. Дитиокарбаматы являются “мягкими” льюисовыми кислотами и образуют прочные комплексы с ионами многих металлов в составе Me(ДТК)<sub>3</sub>.

Институт высокомолекулярных соединений  
Российской Академии наук, Санкт-Петербург  
\*E-mail: [ngorshkov@mail.ru](mailto:ngorshkov@mail.ru)

Цель настоящей работы — получение смешанно-лигандных МПК галлия (галлий-68 является общепринятым диагностическим радионуклидом в ядерной медицине [3]) с сополимером ВП—ВФА—ВИДУК и колигандами ДТК и изучение их физико-химических свойств. Обоснование выбора триденатного лиганда ВИДУК представлено в работе [9].

Ион галлия имеет меньший ионный радиус по сравнению с индием [10] (0,62 и 0,80 Å соответственно) и меньшее расстояние между донорными атомами ВИДУК и ДТК, что позволит получить более устойчивые комплексы, где металл-хелатные циклы обоих лигандов не будут энергетически напряжённым. Кроме того, лиганды ДТК могут быть относительно легко модифицированы с помощью реакции с сероуглеродом аминокруппы биологически активной молекулы. При этом ион металла будет выступать в роли анкерной группы между полимером-носителем и вектором.

Синтез тройных сополимеров ВА—ВФА—ВИДУК осуществляли в три стадии по описанным ранее методикам [8, 11]. Сначала проводили радикальную сополимеризацию N-винилформамида с N-винилпирролидоном с использованием динитрила азобисизомаляной кислоты (ДАК) в качестве инициатора. Сополимеры выделяли осаждением в диэтиловый эфир и высушивали в вакууме. Частичное удаление формильной защитной группы сополимеров ВП—ВФА проводили в 1 н HCl. Полученный таким образом тройной сополимер ВП—ВФА—ВА переводили в ОН-форму на анионите Э-10П, а затем алкилировали по известной методике [12] монохлоруксусной кислотой в водном растворе в присутствии КОН.

В итоге мы синтезировали два тройных сополимера с  $M_r$  65 и 13 кДа и содержанием мономерных звеньев ВФА (7 мол.%), ВП (90 мол.%) и ВИДУК (3 мол.%). В качестве ДТК-лигандов использовали ДДТК и бензил-ДТК (БзДТК).

Синтез смешанно-лигандных комплексов проводили следующим образом. Навеску ВП—ВФА—ВИДУК в форме натриевой соли (среднее содержание звеньев ВИДУК(Na)<sub>2</sub> 3 мол.%) растворяли в воде и прибавляли избыток, кратный 1,1 М раствора трихлорида галлия (рН 3). Полученный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли по каплям 0,1 М раствор гидроксида натрия до тех пор, пока рН раствора не составил 4,5. Далее прибавляли 1,4 мл 0,01 М раствора лиганда ДТК и выдерживали 30 мин при температуре 60 °С. Полученный МПК очищали диализом против воды и лиофилизировали. Выход комплексов составил 80–85%.

Смешанно-лигандные МПК (для ДДТК и БзДТК) в УФ-спектрах (против воды) имели слабо выраженные плечи при  $\lambda = 245$  и 275 нм на фоне полосы переноса заряда полимера, соответствующие максимумам поглощения ДТК модельных комплексов Ga(ДТК)<sub>3</sub>.

Методом эксклюзионной хроматографии мы оценили молекулярно-массовые характеристики МПК с дитиокарбаматными лигандами. Анализируемый пик также имел характеристические поглощения на длинах волн 254 и 275 нм. Как видно из табл. 1, изменение гидродинамического объёма исходного сополимера и комплексов на его основе незначительно как в случае сополимера с высокой  $M_r$ , так и в случае низкой  $M_r$ .

Смешанно-лигандные МПК были охарактеризованы методом ИК-спектроскопии. Анализ ИК-спектров показал, что характеристическая полоса колебаний  $\nu_{\text{as}_{\text{COO}^-}}$  в области 1600 см<sup>-1</sup> перекрывалась интенсивными колебаниями C=O лактамного кольца сополимера. Более информативной была группа колебаний  $\nu_{\text{s}_{\text{COO}^-}}$  в области 1460 см<sup>-1</sup>.

При координации галлия сополимерами происходило ослабление полосы при 1401 см<sup>-1</sup>, а при введении лиганда ДТК в состав МПК появлялись

**Таблица 1.** Молекулярно-массовые характеристики исходных сополимеров и их МПК с ионом галлия, полученные методом эксклюзионной жидкостной хроматографии

Сополимеры и их МПК с ионом галлия	Время удерживания, мин	$M_p$ , кДа	$M_n$ , кДа	$M_w$ , кДа	$M_w/M_n$
ВИДУК—ВФА—ВП	10,27	77	25	62	2,5
Ga—ВИДУК—ВФА—ВП	10,43	63	25	53	2,1
ДДТК—Ga—ВИДУК—ВФА—ВП	11	64	23	49	2,1
Ga—ВИДУК—ВФА—ВП	11,78	12	7	18	2,5
Ga—ВИДУК—ВФА—ВП	11,82	11	8	25	2,2
ДДТК—Ga—ВИДУК—ВФА—ВП	11,68	14	8	20	2,3

Примечание.  $M_p$ ,  $M_r$  при максимуме пика,  $M_n$  — среднечисленная  $M_r$ ,  $M_w$  — средневесовая  $M_r$ ,  $M_w/M_n$  — индекс полидисперсности.

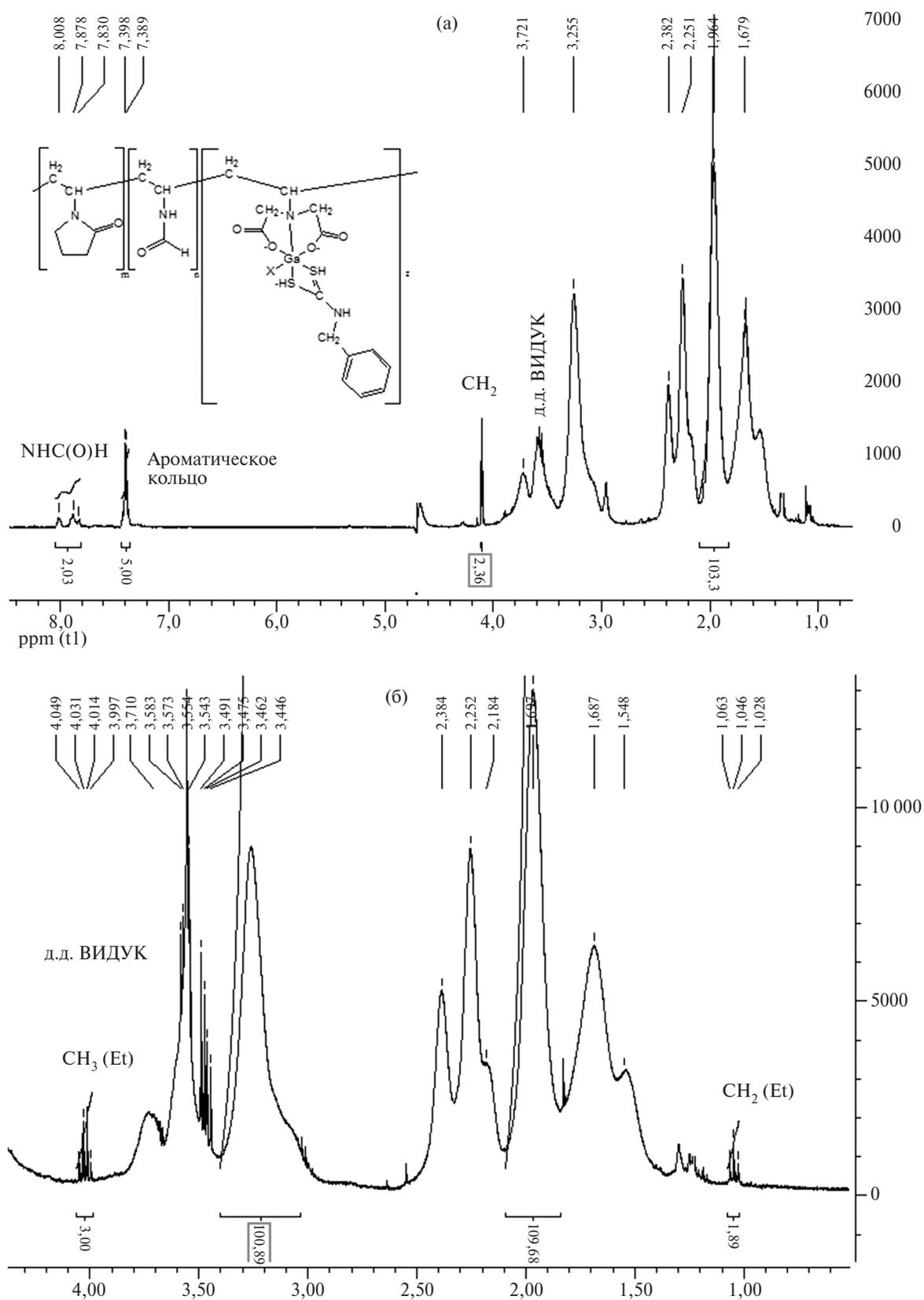


Рис. 1. Спектры ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  для МПК БзДТК—Ga—ВИДУК—ВФА—ВП (а) и ДДТК—Ga—ВИДУК—ВФА—ВП (б).

колебания при характеристических частотах 1114 и 1044  $\text{см}^{-1}$  ( $-\text{N}-(\text{C}=\text{S})-\text{S}$ ), 994  $\text{см}^{-1}$  ( $-\text{C}=\text{S}$ ), 922 и 849  $\text{см}^{-1}$  ( $-(\text{C}=\text{S})-\text{S}$ ). Колебания  $\nu_{\text{valC}=\text{N}}$  и  $\delta_{\text{C}(\text{CH}_3)_2}$  перекрывались более интенсивными колебаниями лактамного кольца в той же области. Характеристические частоты колебаний дитиокарбаматной группы в смешанно-лигандном МПК имели сдвиг при сравнении с модельными комплексами  $\text{Ga}(\text{ДТК})_3$ .

С помощью спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  мы получили характеристику лигандных МПК. Анализ спектров ЯМР позволил оценить количество лиганда ДТК, вошедшего в состав смешанно-лигандного МПК. Наиболее удобным для анализа был МПК с  $M_r$  13 кДа, поскольку в случае аналогов с более высокой  $M_r$  (65 кДа) сигналы колиганда менее интенсивны по сравнению с сигналами звеньев полимерной цепи.

Лиганд ДДТК имел характеристический триплетный сигнал в области 1,2 м.д., соответствующий  $\text{CH}_3$ -группе, который не перекрывался более интенсивными сигналами полимерной цепи. Расчёт провели относительно хорошо разрешённого сигнала 1,97 м.д., относящегося к лактамному кольцу сополимера (рис. 1а). Более информативным был спектр МПК БзДТК—Ga—ВИДУК—ВФА—ВП, где сигналы ароматического кольца (7,4 м.д.) и синглета метиленовой группы (3,7) не перекрывались сигналами полимерной цепи.

При анализе спектров ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  оценили количество колиганда, вошедшего в состав МПК. Так, в случае сополимера с низкой  $M_r$  (13 кДа) количество лигандов ДТК (ДДТК, БзДТК), входивших в состав МПК, составило 1,1–1,2 мол.%. При этом влияние заместителя не сказывалось на степени связывания колиганда. В случае сополимера с  $M_r$  67 кДа количество ДТК-лигандов в составе комплекса составило 1,2–1,32 мол.%. Таким образом, степень введения в полимер колиганда мало зависела от величины  $M_r$ , размеров полимерного клубка и степени доступности координированного БФХ ВИДУК иона галлия.

Итак, мы синтезировали и охарактеризовали спектральными и хроматографическими методами

МПК ДТК—Ga—ВИДУК—ВФА—ВА. Данные ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  позволили оценить величины степени введения лиганда ДТК в состав сополимера, которые были близки в случае ДДТК и в случае БзДТК и не зависели от  $M_r$  исходного сополимера.

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом РФФИ 18–03–00640.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yan Y., Zhang J., Ren R., Tang C. // Chem. Soc. Rev. 2016. V. 45. № 19. P. 5137–5434.
2. El-Sonbati A.Z., Diab M.A., El-Bindar A.A. Stoichiometry and Research — The Importance of Quantity in Biomedicine. Stoichiometry of Polymer Complexes. Rijeka, Croatia: InTech, 2012. Ch. 7. P. 388.
3. Maেকে H.R., André J.P. // Ernst Schering Res. Foundation Workshop. 2007. V. 62. P. 215–242.
4. Nicolini M., Sindellari L. Lectures in Bioinorganic Chemistry. Padova: Livia Editing, 1991. P. 184
5. Campone M., Rademaker-Lakhai J.M., Bennouna J., Howell S.B., Nowotnik D.P., Beijnen J.H., Schellens J.H. // Cancer Chemother. Pharmacol. 2007. V. 60. P. 523–533.
6. Kim Y.T., Yum S., Heo J.S., Kim W., Jung Y., Kim Y.M. // Drug Develop. and Industrial Pharm. 2014. V. 40. № 2. P. 192–200.
7. Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., Шальнова Л.И. Полимеры-носители биологически активных веществ. СПб.: Профессия, 2014. С. 304.
8. Gorshkov N.I., Miroslavov F.E., Alekseev I.E., Lumpov A.A., Murko A.Yu., Gavrilova I.I., Saprykina N.N., Bezrukova M.A., Kipper A.I., Krasikov V.D., Suglobov D.N., Tyurina M.Y., Panarin E.F. // J. Labelled. Compd. Radiopharm. 2017. V. 60. № 6. P. 302–331.
9. Gorshkov N.I., Alekseev I.E., Miroslavov A.E., Murko A.Yu., Lumpov A.A., Krasikov V.D., Suglobov D.N. // Int. J. Anal. Polym. Anal. and Characterization. 2018. V. 23. № 4. P. 290–299.
10. Persson I. // Pure Appl. Chem. 2010. V. 82. № 10. P. 1901–1917.
11. Тихонова Л.И., Самойлова О.И., Панарин Е.Ф., Яцунский В.Г. // Высокомолекуляр. соединения. 1974. Т. 16. № 12. С. 2646–2650.

**MIXED-LIGAND GALLIUM COMPLEXES WITH N-VINYLPYRROLIDONE–  
N-VINYLFORMAMIDE–N-VINYLMINODIACETIC ACID TERPOLYMERS  
CONTAINING DITHIOCARBAMATES AS A COLIGAND**

**N. I. Gorshkov, A. Yu. Murko, I. I. Gavrilova, I. I. Malakhova,  
V. D. Krasikov, Corresponding Member of the RAS E. F. Panarin**

*Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences,  
Saint-Petersburg, Russian Federation*

Received September 21, 2018

Terpolymers with a molecular weight of 65 and 13 kDa containing 90 mol.% of N-vinylpyrrolidone, 7 mol.% of N-vinylformamide, and 3 mol.% of N-vinyliminodiacetic acid units have been synthesized. Diethyldithiocarbamate and benzyldithiocarbamate have been used as coligands. The mixed-ligand complexation with  $\text{Ga}^{3+}$  ion has been studied by HPLC. The composition and structure of the resulting metal–polymer complexes have been determined by exclusion chromatography and spectral (IR,  $^1\text{H}$  NMR) data.

*Keywords:* N-vinylpyrrolidone copolymers, mixed ligand complexation, gallium, dithiocarbamates.