

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*



**Антоненко Таисия Алексеевна**

**Координационные соединения  
олова, золота и редкоземельных элементов  
с антиоксидантными фенольными группами в лигандах.  
Синтез, структура и биологическая активность**

02.00.01 – неорганическая химия  
02.00.12 – бионеорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза и кафедре общей химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

**Научные руководители:**

**Милаева Елена Рудольфовна**  
доктор химических наук, профессор  
**Тафеенко Виктор Александрович**  
кандидат химических наук, доцент

**Савинкина Елена Владимировна**  
доктор химических наук, профессор  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет», профессор кафедры неорганической химии имени А.Н. Реформатского

**Санина Наталия Алексеевна**  
доктор химических наук, профессор  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химической физики Российской академии наук», заведующая отделом строения вещества

**Ройтерштейн Дмитрий Михайлович**  
кандидат химических наук, доцент  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», старший научный сотрудник Лаборатории математической химии и компьютерного синтеза № 44

Защита состоится «14» декабря 2018 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета МГУ.02.07 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, в аудитории 446.

e-mail: dissovetinorg@gmail.com

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/7890748>

Автореферат разослан «13» ноября 2018 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета МГУ.02.07  
кандидат химических наук



Хасанова Н.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

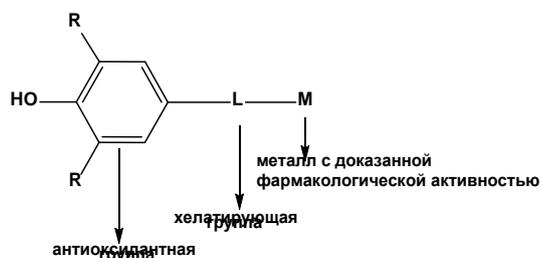
Одной из важных задач неорганической химии является создание новых веществ с практически полезными свойствами. Развитие нового направления на стыке неорганической химии и биологии, получившего название «бионеорганическая химия», привело к разработке новых неорганических соединений, проявляющих высокую фармакологическую активность. Лекарственные препараты, представляющие собой, например, неорганические соединения платины, - цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин - широко применяются при лечении опухолевых заболеваний. Однако ввиду высокой токсичности этих средств, их медленного выведения из организма и тяжелых побочных эффектов ведется активный поиск новых металлосодержащих соединений с противоопухолевой активностью.

Большой интерес представляют соединения олова, показавшие высокую противораковую активность, что позволяет рассматривать эти соединения в качестве перспективных фармакологических препаратов. Известна также противоопухолевая активность соединений золота, применяющихся в терапии ревматоидного артрита. Соединения лантанидов, обладающие люминесцентными свойствами, применяются в диагностике рака: в качестве контрастных реагентов в клинической радиологии, биомаркеров и визуализирующих агентов.

Методология неорганического синтеза открывает возможности широкого варьирования структур и введения в молекулы неорганических соединений биологически активных органических лигандов.

Одним из подходов, обеспечивающих снижение побочного действия противораковых средств на здоровые клетки, является введение в структуру молекул неорганических соединений фрагментов, которые проявляют защитное антиоксидантное действие в здоровых клетках. Природные соединения класса фенолов (витамины группы E) входят в состав антиоксидантной защитной системы организма. Их синтетические аналоги - 2,6-диалкилфенолы являются биомиметиками природных витаминов E, в частности,  $\alpha$ -токоферола, и широко применяются как антиоксиданты и стабилизаторы.

В настоящее время биологическая активность комплексов металлов с лигандами на основе 2,6-диалкилфенолов мало изучена. В связи с этим разработка методов синтеза новых соединений, содержащих антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, исследование их молекулярных структур и биохимических свойств, а также поиск на их основе перспективных противоопухолевых агентов для терапии и диагностики рака является актуальной задачей.



**Цель данной работы** заключалась в разработке методов получения соединений Sn, Au и РЗЭ с фенольными группами в лигандах, а также в исследовании их молекулярных структур и биологической активности.

**Задачи работы:** (1) разработка методов синтеза новых координационных соединений Sn, Au и РЗЭ (La, Eu, Gd, Tb, Er) с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в лигандах; (2) изучение их молекулярных структур методом РСА; (3) исследование их биологической активности и установление влияния структуры на активность.

### **Научная новизна**

В работе предложен метод к получению координационных соединений Sn, Au и РЗЭ, содержащих антиоксидантные группы 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в органическом лиганде, и синтезированы серии новых координационных соединений Sn(IV) и Au(I), La(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Er(III). С использованием комплекса методов получен полный набор данных об их физико-химических характеристиках и стабильности.

Методом РСА исследованы кристаллические и молекулярные структуры полученных комплексов Sn(IV), Au(I), La(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Er(III). Изучены фотолюминесцентные свойства соединений РЗЭ.

С использованием комплексной системы тестирования показано, что сочетание в одной молекуле группы 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и металлосодержащего координационного узла приводит в целом к возрастанию антиоксидантной активности соединений.

При *in vitro* исследовании серии соединений олова выявлен комплекс Sn(IV), для которого характерна цитотоксичность в области наномолярных концентраций. Изучение острой токсичности комплексов Sn(IV) и Au(I) с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенолом *in vivo* показывает их принадлежность к умеренно токсичным соединениям (II класс), что открывает перспективы для их дальнейшего исследования в качестве противоопухолевых агентов.

Проведен сравнительный анализ активности соединений Sn, Au и РЗЭ и выявлены перспективные для расширенных фармакологических исследований соединения-лидеры.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Новые координационные соединения Sn с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола представляют интерес в качестве перспективных противораковых агентов, а комплексы Au - противоревматоидных средств. Бензоаты РЗЭ с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола могут быть использованы в качестве новых низкотоксичных контрастных реагентов или тканевых маркеров с антиоксидантным действием.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтез серий новых координационных соединений Sn(IV), Au(I), редкоземельных элементов La(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Er(III), содержащих фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в лигандах.

2. Результаты изучения кристаллических и молекулярных структур координационных соединений Sn(IV), Au(I), редкоземельных элементов La(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Er(III), содержащих фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, и их физико-химических свойств.

3. Данные изучения биологической активности координационных соединений Sn(IV), Au(I), редкоземельных элементов La(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Er(III), содержащих фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, и анализ взаимосвязи «структура-активность».

### **Методы исследования**

В работе использовали физико-химические методы установления структуры и чистоты соединений: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопия, элементный анализ, масс-спектрометрия, PCA, метод комплексометрического титрования, флуоресцентная спектроскопия. Выделение и очистку продуктов осуществляли методами экстракции, осаждения, кристаллизации. Антиоксидантную активность соединений исследовали спектрофотометрическими методами: CUPRAC-тест,ДФПГ-тест, ферментативное генерирование супероксид анион-радикала  $\text{O}_2^{\cdot-}$  в системе ксантин/ксантинооксидаза, ингибирование фермента липоксигеназа. Определение влияния оловоорганических соединений на содержание (свободных) сульфгидрильных групп белка тубулина проводили спектрофотометрически. Цитотоксичность соединений изучали с помощью МТТ-теста.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнен основной объем экспериментальной работы - синтез соединений, обработка данных PCA, проведение и анализ результатов исследований антиоксидантной активности. Участие в постановке задачи и разработке плана исследований, обсуждении результатов, формулировании выводов и подготовке публикаций по теме диссертационной работы.

### **Апробация работы**

Результаты работы представлены на Совещании по использованию рассеяния нейтронов и синхротронного излучения в конденсированных средах (Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Россия, 2014), 3-ей Всероссийской конференции "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, РУДН, Россия, 2014), XXVI Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Казань, Россия, 2014), 2-м Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии (Новый Свет, Республика Крым, Россия, 2015), 8-м Международном симпозиуме по биометаллоорганической химии «ISBOMC16» (Москва, Россия, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, Россия, 2016), 3-м Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Севастополь, Республика Крым, Россия, 2017), 8th International IUPAC Symposium "Macro- and Supramolecular Architectures and Materials: Multifunctional Materials and Structures" (Сочи, Россия, 2017), 3-й Российской конференции по

медицинской химии (Казань, Россия, 2017).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ: 5 статей (в рекомендованных изданиях, индексируемых Web of Science и/или Scopus) и 9 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Материал диссертационной работы изложен на 144 страницах печатного текста, содержит 8 схем, 28 таблиц, 45 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 191 наименования и списка сокращений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ 14-13-00483, 14-13-00483П) и РФФИ (№ 17-03-01070, 14-03-00611).

## **Основное содержание работы**

**1. Обзор литературы** посвящен синтезу, структурным особенностям и биологической активности комплексов олова, золота и редкоземельных элементов с физиологически активными лигандами, а также перспективам их использования в качестве противоопухолевых препаратов.

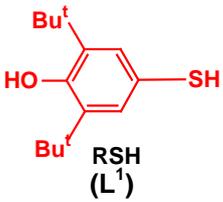
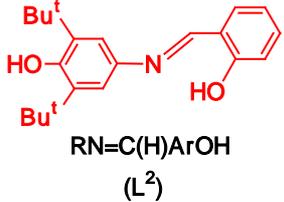
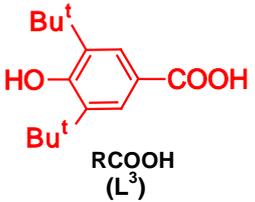
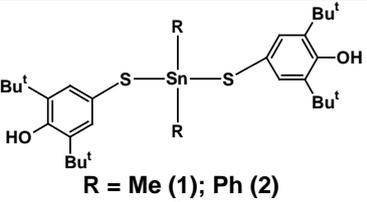
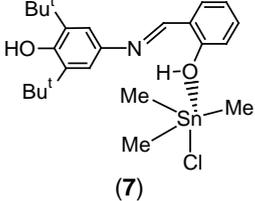
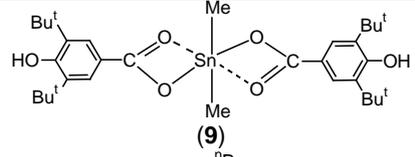
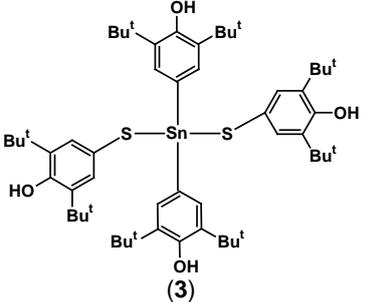
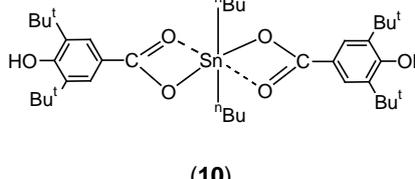
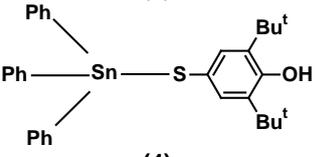
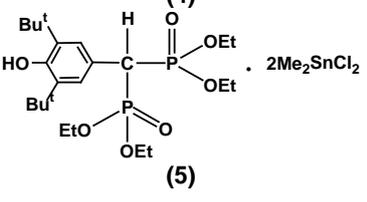
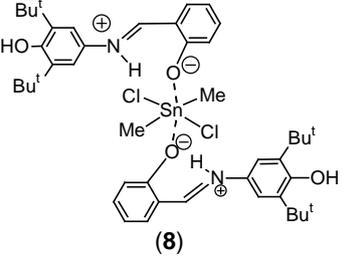
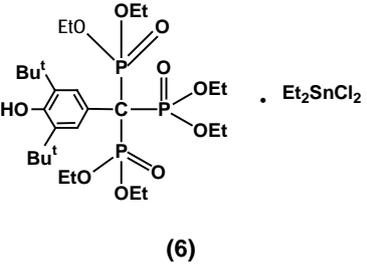
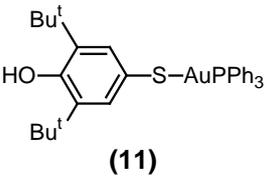
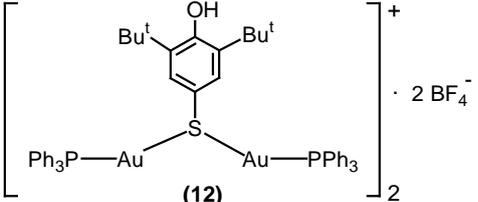
### **2. Обсуждение результатов**

**2.1. Синтез координационных соединений Sn, Au и РЗЭ, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола**

Формулы исходных органических лигандов и полученных соединений **1-17** приведены в таблице 1.

Синтез оловоорганических соединений **1-4** на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола (**L<sup>1</sup>**) и фосфонатов олова **5** и **6** описан ранее [1-3]. В настоящей работе синтезированы новые комплексы олова **7** и **8** взаимодействием соответствующих оловоорганических хлоридов и основания Шиффа 2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)иминометилфенола (**L<sup>2</sup>**, RN=C(H)AgOH); бензоаты олова **9** и **10** получены взаимодействием соответствующих оксидов олова с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензойной кислотой (**L<sup>3</sup>**, RCOOH). Синтез соединений Au(I) **11** и **12** осуществлен по ранее описанной методике (№ **2** в списке публикаций). Состав и чистота оловоорганических соединений **1-10** и соединений золота **11**, **12** подтверждены по данным ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, элементного анализа, строение установлено методом РСА.

Таблица 1. Формулы органических лигандов ( $L^1-L^3$ ) и комплексов Sn, Au, PЗЭ (1-17)

Лиганды ( $L^1-L^3$ )		
 <p><b>RSH</b> <b>(L<sup>1</sup>)</b></p>	 <p><b>RN=C(H)ArOH</b> <b>(L<sup>2</sup>)</b></p>	 <p><b>RCOOH</b> <b>(L<sup>3</sup>)</b></p>
Комплексы Sn (1-10)		
 <p><b>R = Me (1); Ph (2)</b></p>	 <p><b>(7)</b></p>	 <p><b>(9)</b></p>
 <p><b>(3)</b></p>		 <p><b>(10)</b></p>
Комплексы PЗЭ (13-17)		
 <p><b>(4)</b></p>	<p>La(RCOO)<sub>3</sub> <b>(13)</b></p>	<p>Eu(RCOO)<sub>3</sub> <b>(14)</b></p>
 <p><b>· 2Me<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub></b></p> <p><b>(5)</b></p>	 <p><b>(8)</b></p>	<p>Gd(RCOO)<sub>3</sub> <b>(15)</b></p>
 <p><b>· Et<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub></b></p> <p><b>(6)</b></p>	<p>Tb(RCOO)<sub>3</sub> <b>(16)</b></p>	<p>Er(RCOO)<sub>3</sub> <b>(17)</b></p>
Комплексы Au (11,12)		
 <p><b>(11)</b></p>	 <p><b>(12)</b></p>	

В ИК-спектрах соединений **7-10** присутствуют полосы поглощения в области 3589-3643  $\text{см}^{-1}$ , соответствующие валентным колебаниям связи О-Н пространственно-затрудненной неассоциированной фенольной группы, полосы валентных колебаний связей С-Н наблюдаются в области 2873-2951  $\text{см}^{-1}$ . Валентные колебания связи С=N в соединениях **7, 8** проявляются в области 1638-1643  $\text{см}^{-1}$ . Валентные колебания связи С=О карбоксильной группы, бидентатно связывающей атом олова, в соединениях **9, 10** проявляются в области 1597-1706  $\text{см}^{-1}$  (Рис. 1).

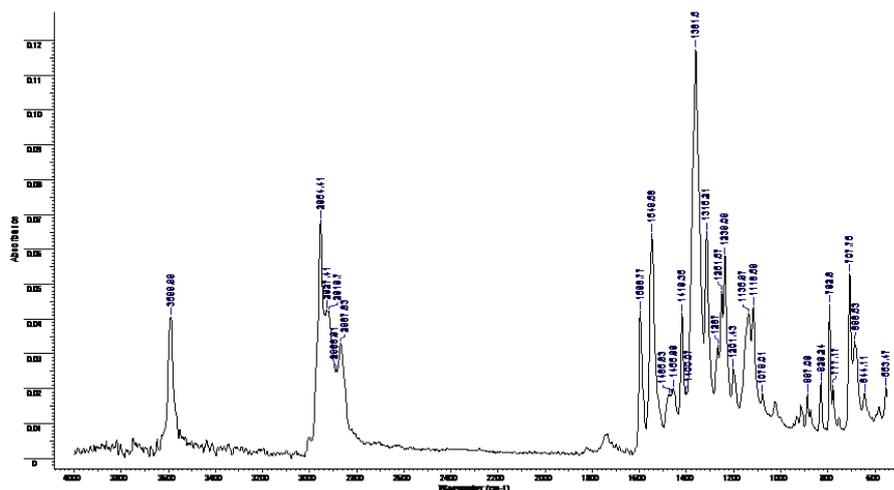


Рис. 1. ИК-спектр соединения **10**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **7-10** в  $\text{CDCl}_3$  сигналы протонов *трет*-бутильных групп наблюдаются в области 1.51 м.д., а протон фенольной группы в области 5.30-5.76 м.д. (Рис. 2).

В ИК-спектрах соединений **11, 12** присутствуют узкие полосы поглощения в области 3595-3620  $\text{см}^{-1}$ , соответствующие валентным колебаниям связи О-Н пространственно-затрудненной неассоциированной фенольной группы, полосы валентных колебаний связей С-Н наблюдаются в области 2871-3000  $\text{см}^{-1}$ . Полоса поглощения  $\nu(\text{SH})$  в спектрах соединений не наблюдается, что подтверждает образование связи Au-S.

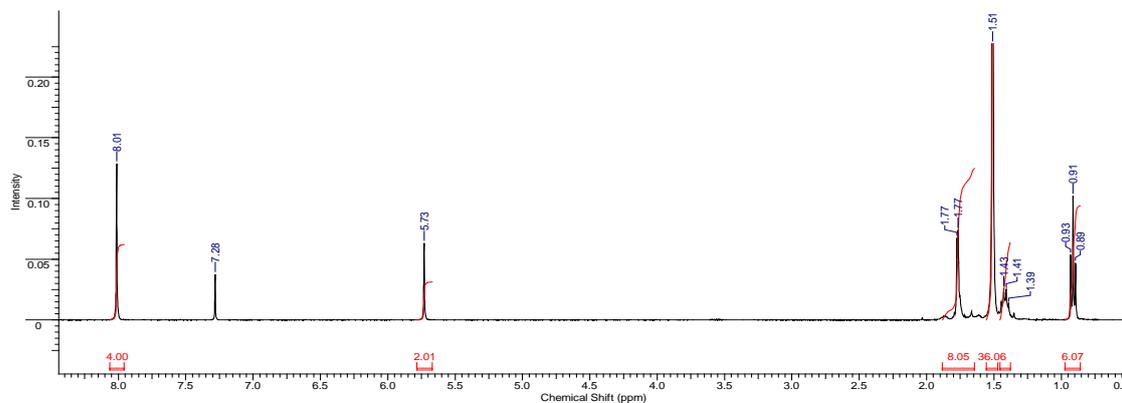


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **10** ( $\text{CDCl}_3$ ).

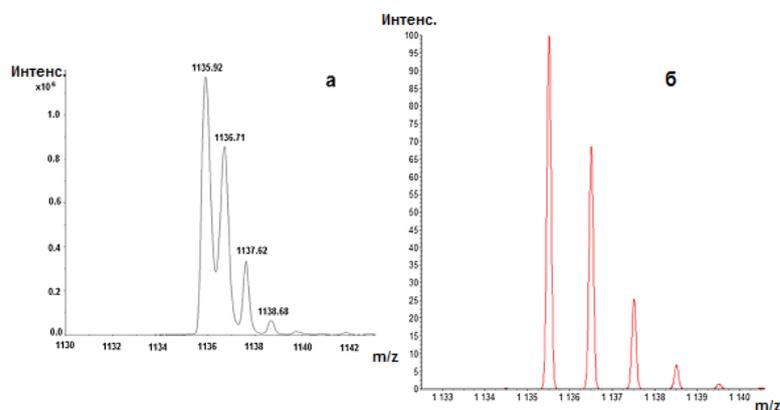
Бензоаты редкоземельных элементов **13-17** были получены по модифицированной методике из трисилиламидов соответствующих РЗЭ  $M(N(SiMe_3)_2)$  в диметоксиэтаноле с целью предотвращения образования олигомеров неупорядоченного состава и для повышения выхода продукта. Состав, чистота и строение соединений **13-17** доказаны с помощью методов ИК, ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , элементного анализа, масс-спектрометрии, фотолюминесцентной спектроскопии (ФЛ).

ИК-спектры бензоатов РЗЭ, содержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенол (Таблица 2), характеризуются полосой поглощения в области  $3600-3650\text{ см}^{-1}$ , соответствующей валентным колебаниям связи О-Н неассоциированной пространственно-затрудненной фенольной группы. В области  $2900-3000\text{ см}^{-1}$  проявляются полосы валентных колебаний С-Н связей *трет*-бутильных групп и в области  $1600-1700\text{ см}^{-1}$  – полосы координированных COOH групп.

**Таблица 2.** Полосы колебаний ( $\text{см}^{-1}$ ) в ИК-спектрах лиганда  $L^3$  и соединений **13-17**.

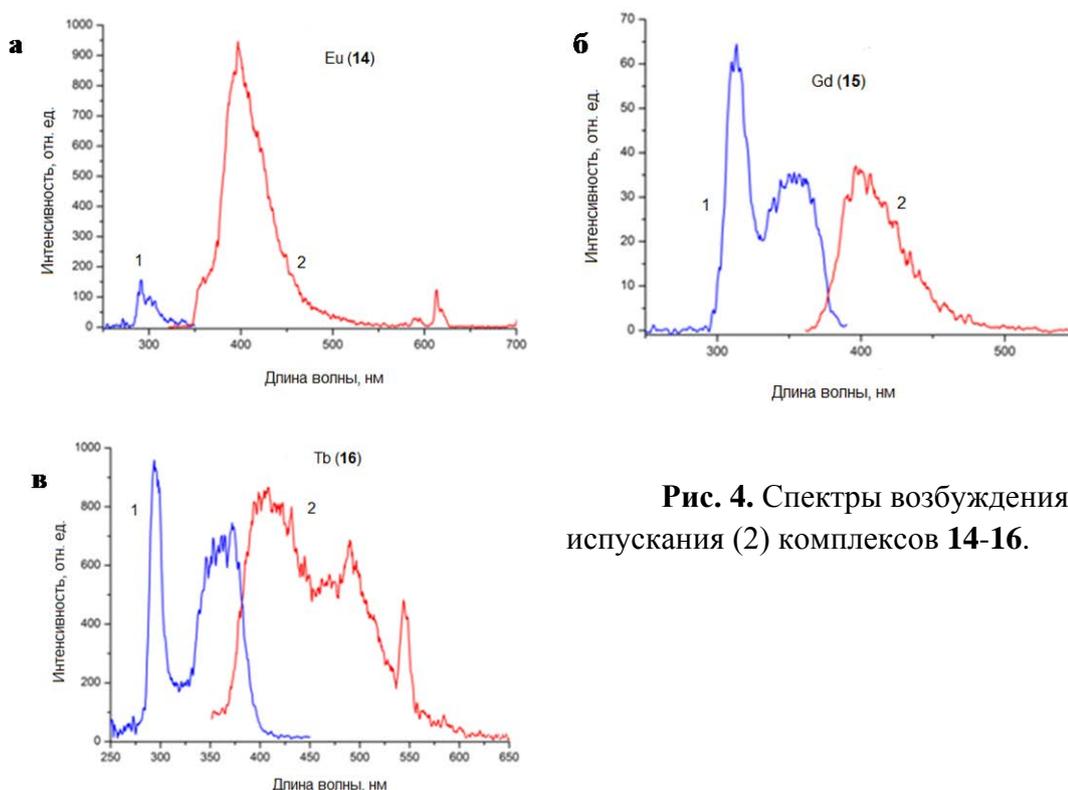
Соединение	M	$\nu(OH)$	$\nu(CH)$	$\nu_{\text{ассим}}(COO)$
$L^3$ (RCOOH)	-	3372; 3499	2958	1707
<b>13</b>	La	3636	2956	1599
<b>14</b>	Eu	3636	2957	1600
<b>15</b>	Gd	3635	2956	1600
<b>16</b>	Tb	3637	2960	1601
<b>17</b>	Er	3636	2956	1602

Согласно данным масс-спектрометрии MALDI-TOF, были зарегистрированы ионы с  $m/z$  1523.8  $[La_2(RCOO)_5]^+$ , 637.0  $[La(RCOO)_2]^+$ , 233.1  $[RC=O]^+$ . В масс-спектре соединения **13**, полученном методом масс-спектрометрии с электроспреевой ионизацией, проявляется отрицательный ион с  $m/z$  1135.9  $[La(RCOO)_4]^-$  с изотопными пиками. Экспериментальный и симулированный спектры данного аниона представлены на рисунке 3. Наличие в спектрах MALDI-TOF пиков соответствующих катионных фрагментов, содержащих один и два атома металла, указывает на димерную природу комплексов в твердом состоянии. В связи с этим можно предположить димерную структуру соединений  $M_2(RCOO)_6$  с бидентатной  $\mu_2: \eta^1-\eta^1$  Z-Z координацией карбоксилатных групп.



**Рис. 3.** Экспериментальный (а) и симулированный (б) масс-спектры иона  $[La(RCOO)_4]^-$ .

Поскольку соединения лантанидов, обладающие люминесцентными свойствами, применяются в качестве биомаркеров, в данной работе были изучены фотолюминесцентные свойства бензоатов РЗЭ **13-17** (Рис. 4). Обнаружено, что раствор органического лиганда RCOOH в тетрагидрофуране (ТГФ) не люминесцирует, тогда как спектры бензоатов РЗЭ **13-17** содержат широкую единичную полосу лиганд-центрированной эмиссии при 398 нм. Спектры ФЛ комплексов **13** (La), **15** (Gd) и **17** (Er) содержат только данную полосу (Рис. 4б), спектр соединения **16** (Tb) включает узкие полосы переходов  $^5D_4 \rightarrow ^7F_6$ ,  $^7F_5$  при 490 и 550 нм соответственно, характерные для иона Tb<sup>3+</sup> (Рис. 4в). В случае **14** (Eu) возбуждение при 350 нм дает только лиганд-эмиссию, близкую эмиссии в **13** и **15**, но коротковолновое возбуждение при 300 нм вызывает также слабую эмиссию иона Eu<sup>3+</sup> на 618 нм (Рис. 4а).



**Рис. 4.** Спектры возбуждения (1) и испускания (2) комплексов **14-16**.

Таким образом, соединениями с наиболее выраженными люминесцентными свойствами являются комплексы **14** и **16**, что делает их перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных биомаркеров.

## 2.2. Исследование структуры полученных соединений методом РСА

В работе методом монокристалльного рентгеноструктурного анализа (РСА) исследованы кристаллические и молекулярные структуры комплексов олова и золота **1-12**. Монокристаллы соединений были получены в результате перекристаллизации из ацетонитрила, бензола, ацетона, и гексана.

Обнаружено, что тиолаты олова **1-4** в твердом состоянии являются мономерами с искаженной тетраэдрической геометрией вокруг Sn центра; 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенольные фрагменты координированы через атом S (Рис. 5). Расстояния между связями Sn-S в соединениях **1-4** лежат в диапазоне от 2.4033(15) до 2.4228(15) Å.

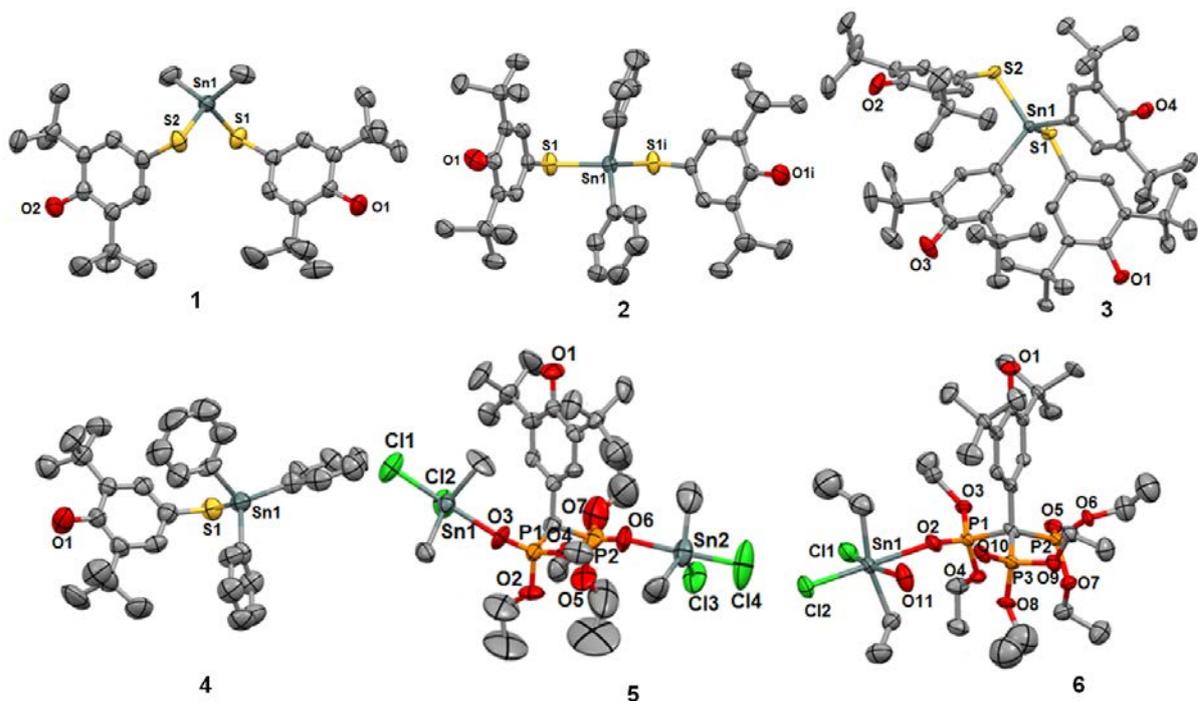
Анализ молекулярных структур комплексов **1-4** показывает возможность дополнительного взаимодействия атома Sn с другими лигандами, например, с координирующими группами, входящими в состав биомишеней.

Молекулярные структуры соединений **5** и **6** также представлены на рисунке 5. Соединение **5** состава  $\text{RCH}[\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]_2 \cdot 2\text{Me}_2\text{SnCl}_2$  содержит два независимых атома олова (КЧ = 5, координационный полиэдр – тригональная бипирамида). В кристаллах комплекса  $\text{RC}[\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]_3 \cdot \text{Et}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**6**) КЧ атома олова равно 6; координационный полиэдр – октаэдр. В обеих исследованных структурах атом кислорода OH группы фенола не принимает участия в координации атомов олова, что определяется экранированием *трет*-бутильными фрагментами.

В комплексе  $\text{RN}=\text{C}(\text{H})\text{ArOH} \cdot \text{Me}_3\text{SnCl}$  (**7**) (КЧ = 4, координационный полиэдр – тетраэдр) лиганд удерживается во внешней сфере комплекса за счет электростатического взаимодействия и образования контактов  $\text{Sn1}-\text{O2} = 2.805 \text{ \AA}$ ,  $\text{O2}-\text{C19} = 3.192 \text{ \AA}$ ,  $\text{O2}-\text{C23} = 3.168 \text{ \AA}$ . В структуре обнаружена внутримолекулярная водородная связь  $\text{O2}-\text{H2} \cdots \text{N1}$  с расстоянием  $\text{H2} \cdots \text{N1} = 1.375 \text{ \AA}$ . В кристаллах  $[\text{RN}(\text{H})\text{C}(\text{H})\text{ArO}]_2 \cdot \text{Me}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}$  (**8**) КЧ = 6, координационный полиэдр – октаэдр. Во внешнюю сферу комплекса входит одна молекула гексана (Рис. 6). В результате переноса протона с атома кислорода O1 на атом азота N1 в структуре образуются две внутримолекулярные водородные связи  $\text{N1}-\text{H1} \cdots \text{O1}$  с расстоянием  $\text{H1} \cdots \text{O1} = 1.859 \text{ \AA}$ .

Соединения олова **9** и **10** в твердом состоянии являются мономерами, карбоксильные группы координированы бидентатно через атомы O. В структуре комплекса **9** (Рис. 6) обнаружены межмолекулярные контакты  $\text{O4}-\text{Sn1} = 2.990 \text{ \AA}$ ,  $\text{O4}-\text{C31} = 3.186 \text{ \AA}$ ,  $\text{O4}-\text{C32} = 3.136 \text{ \AA}$ . В структуре комплекса **10** найдены межмолекулярные контакты  $\text{O3}-\text{Sn1} = 2.929 \text{ \AA}$ ,  $\text{O4}-\text{C31} = 3.158 \text{ \AA}$ .

РСА комплекса  $\text{Ph}_3\text{PAuSR}$  (**11**) (Рис.6) показал наличие в структуре одного атома золота, координирующего одну молекулу трифенилфосфина через атом фосфора и один 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенольный фрагмент через атом серы. Атомы фосфора, золота и серы лежат на одной прямой, отклонений соответствующих атомов от плоскости P1Au1S1 не наблюдается, угол  $\text{S1}-\text{Au1}-\text{P1}$  равен  $176.94(9)^\circ$ . Во внешней сфере комплекса присутствует одна молекула ацетона, которая образует с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенольным фрагментом водородную связь  $\text{O1}-\text{H1} \cdots \text{O40}$  с расстоянием  $\text{H1} \cdots \text{O40} = 2.288 \text{ \AA}$ .

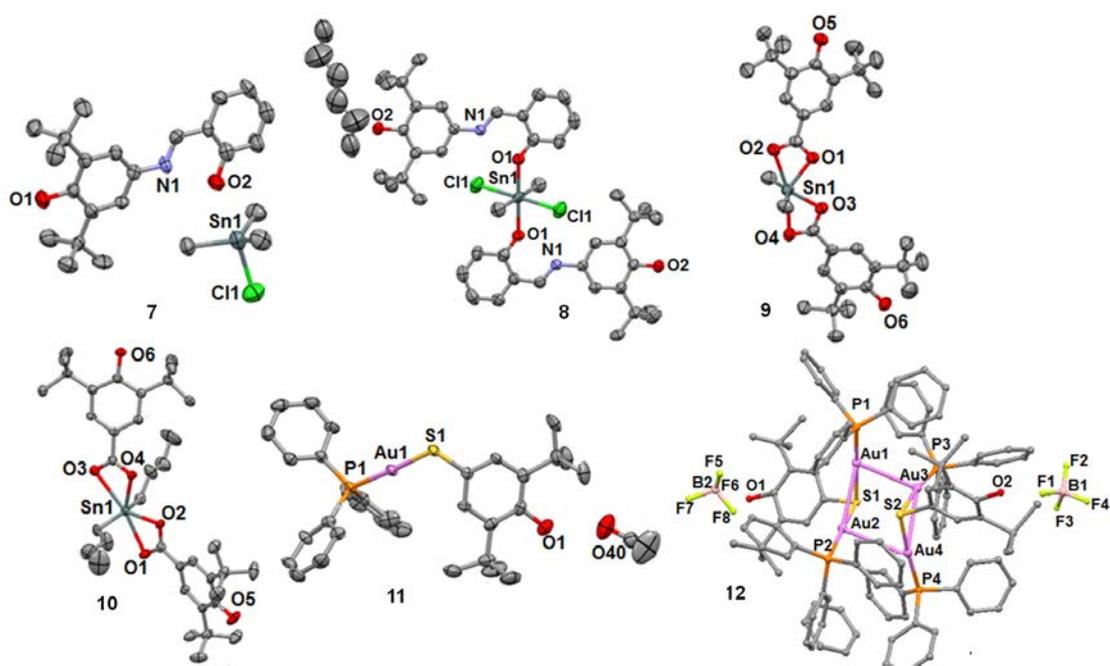


**Рис. 5.** Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структурах соединений олова **1-6**. Атомы водорода не показаны.

РСА соединения  $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_2\text{SR}]_2(\text{BF}_4)_2$  (**12**) показал наличие в кристаллической структуре четырехатомных почти плоских ромбовидных кластеров золота (Рис. 6) с длинной диагональю  $\text{Au1-Au4} = 4.874 \text{ \AA}$  и короткой диагональю -  $\text{Au2-Au3} = 3.983 \text{ \AA}$ . Двугранные углы между плоскостями  $\text{Au1Au2Au3Au4}$  и  $\text{S2Au3Au4}$ , а также  $\text{Au1Au2Au3Au4}$  и  $\text{S12Au1Au2}$  равны  $74.89^\circ$  и  $80.69^\circ$  соответственно, т.е. для шестичленного цикла, включающего четыре атома Au и два атома S, реализуется конформация «кресло». Атомы серы каждой из двух 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенольных групп являются мостиками между двух атомов золота.

Следует отметить, что Au-S связи в кластере длиннее, чем в соединении **11**. В структуре соединения **12** наряду с одной структурной единицей кластера золота присутствуют две молекулы бензола и два иона тетрафторбората, образующие контакты  $\text{F3-O2} = 2.903 \text{ \AA}$ ,  $\text{F6-O1} = 2.627 \text{ \AA}$ .

Таким образом, в работе рассмотрены серии координационных соединений, изученных методом РСА, представлены различные координационные полиэдры вокруг центрального атома металла.



**Рис. 6.** Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структурах соединений олова **7-10** и золота **11, 12**. Атомы водорода не показаны.

### *Исследование стабильности соединений олова и золота*

Изучена стабильность соединения Sn (**4**) и Au (**11**) в водном растворе (фосфатный буфер) спектрофотометрически по изменению спектров поглощения растворов соединений (6–60  $\mu\text{M}$ ) в диапазоне 210-800 нм в течение 10 ч. Полоса поглощения соединения олова **4** при 228-230 нм с течением времени практически не меняется. В спектре поглощения соединения золота **11** наблюдается незначительное уменьшение оптической плотности, что, вероятно, связано с гидролизом комплекса, протекающим с крайне низкой скоростью даже в кислой среде (pH=5.0).

### **2.3. Биологическая активность соединений Sn, Au и PЗЭ**

В работе проведен комплексный скрининг биологической активности соединений **1-4, 7-17** и исходных лигандов  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  с использованием различных модельных тест-систем (*CUPRAC-тест*, *ДФПГ-тест*, *генерирование  $O_2^-$  в системе ксантин/ксантиноксидаза*), *in vitro* и *in vivo* исследований с целью установления вклада атома металла и фенольной группы в механизм потенциальной фармакологической активности.

#### **2.3.1. Биологическая активность соединений олова**

##### *Антиоксидантная активность*

Антиоксидантную активность соединений Sn изучали в реакции переноса электрона в CUPRAC-тесте с использованием *неокупроина* (2,9-диметил-1,10-фенантролин), образующего комплекс с  $\text{Cu}^{1+}$  в присутствии антиоксиданта ( $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ нм}$ ). Показано, что комплексы с меркаптофенолом **1-4**, соединения **7,8**, содержащие основание Шиффа, и бензоаты **9, 10** являются более активными, чем исходные лиганды  $\text{RSH}$  ( $L^1$ ),  $\text{RN}=\text{C}(\text{H})\text{ArOH}$  ( $L^2$ ),  $\text{RCOOH}$  ( $L^3$ ) и тролокс, используемый в качестве стандарта (TEAC =  $1.00 \pm 0.03$ ) (Таблица 3).

Антиоксидантную активность лигандов  $L^1$ -  $L^3$  и соединений **1-4**, **7-10** оценивали по способности к восстановлению стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ). Мониторинг за ходом реакции осуществляли спектрофотометрически по уменьшению оптической плотности раствора ДФПГ ( $\lambda_{\max} = 517$  нм) в этаноле. Значение параметра  $EC_{50}$ , характеризующего эффективную концентрацию соединения, необходимую для уменьшения концентрации радикала ДФПГ на 50%, определяли графически по зависимости содержания оставшегося ДФПГ (в %) от концентрации соединений (0.01-0.1 мМ). Установлено, что антиоксидантная активность комплексов **1-4**, **7-10** выше, чем для лигандов  $L^1$ - $L^3$  (Таблица 3).

Важным вкладом в общую антиоксидантную активность является реакционная способность исследуемых соединений по отношению к активным метаболитам кислорода ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot OH$ ,  $H_2O_2$ ). Оценку способности соединений реагировать с супероксид анион-радикалом  $O_2^{\cdot-}$ , генерируемым в системе ксантин/ксантинооксидаза, проводили по изменению скорости восстановления тетразолия синего до формазана. Результаты представлены в значениях  $IC_{50}$  (Таблица 3). Найдено, что активными являются соединения **4** и **7** ( $IC_{50} = 76 \pm 10$  и  $47 \pm 2$   $\mu M$  соответственно). Наиболее эффективным антиоксидантом по данным этого метода является соединение **7**, активность которого в  $\sim 3$  раза превышает таковую для исходного лиганда  $L^2$ . Этот результат также подтверждает вывод о том, что активность фенольного фрагмента в координационной сфере металла выше за счет снижения образования вторичных продуктов окисления, как это может наблюдаться для исходных органических соединений

**Таблица 3.** Значения TEAC\*,  $EC_{50}$ ,  $IC_{50}$  для лигандов  $L^1$ -  $L^3$  и соединений **1-4**, **7-10**.

Соединение	TEAC	$EC_{50}, \mu M$	$IC_{50}, \mu M$
$L^1$	1.24 $\pm$ 0.03	55 $\pm$ 10	150 $\pm$ 6
<b>1</b>	2.63 $\pm$ 0.13	12 $\pm$ 2	119 $\pm$ 5
<b>2</b>	2.72 $\pm$ 0.10	12 $\pm$ 2	>100
<b>3</b>	1.93 $\pm$ 0.16	8 $\pm$ 1	136 $\pm$ 10
<b>4</b>	1.69 $\pm$ 0.13	15 $\pm$ 4	76 $\pm$ 10
$L^2$	0.81 $\pm$ 0.03	36 $\pm$ 7	163 $\pm$ 9
<b>7</b>	1.17 $\pm$ 0.08	29 $\pm$ 4	47 $\pm$ 2
<b>8</b>	1.31 $\pm$ 0.07	26 $\pm$ 3	н
$L^3$	1.56 $\pm$ 0.07	79 $\pm$ 3	н
<b>9</b>	1.93 $\pm$ 0.07	64 $\pm$ 4	н
<b>10</b>	1.85 $\pm$ 0.07	53 $\pm$ 6	н

\*TEAC - тролокс-эквиваленты; н – соединение неактивно

Важно отметить, что введение атома Sn существенно повышает активность 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов, что, по-видимому, определяется повышением стабильности феноксильного радикала, ответственного за антиоксидантное действие. Таким образом, введение атома Sn в молекулы, содержащие 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, приводит к увеличению антиоксидантной активности, которая зависит от наличия атомов Sn и числа фенольных групп в молекуле.

*Цитотоксичность соединений олова по отношению к клеткам рака человека in vitro*

Выживаемость клеточных линий РС-3 (рак предстательной железы) оценивали в присутствии комплексов **1-4, 7, 8** и определяли  $IC_{50}$  – концентрацию данных соединений, при которой наблюдается гибель 50% раковых клеток – в сравнении с цисплатином (Таблица 4).

**Таблица 4.** Значения  $IC_{50}$  для соединений **1-4, 7, 8** по отношению к раковым клеткам РС-3.

Соединение	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	цисплатин
$IC_{50}, \mu M$	>16.04	13.6±0.5	>10.0	0.16±0.02	4.0±0.3	17.49	2.25±0.82

Показано, что комплексы **1, 3 и 8** обладают умеренной цитотоксичностью по отношению к клеточной линии РС-3, тогда как комплексы **2, 4 и 7** проявляют более высокую активность. В связи с этими результатами в дальнейшем была исследована цитотоксичность соединений **2, 4, 7** на различных клеточных линиях рака (Таблица 5). Результаты исследования показали, что в ряду комплексов олова наблюдается селективность действия: соединение **2** - к клеточным линиям MCF-7 и NCI-H332M; соединение **4** - к клеточным линиям MCF-7, HCT-116 и CaCo-2; соединение **7** - к клеточной линии SNB-19. В ряду соединений **2, 4, 7** наибольшую активность проявляет комплекс трифенилолова  $RSSnPh_3$  (**4**), значения  $IC_{50}$  для которого лежат в **наномолярном** диапазоне для всех типов клеток и на 2 порядка ниже, чем для цисплатина.

**Таблица 5.** Значения  $IC_{50}$  для соединений **2, 4, 7** и цисплатина по отношению к различным клеточным линиям рака человека.

Соединение	$IC_{50}, \mu M$						
	MCF-7	HCT-116	SNB-19	A-498	M-14	NCI-H332M	CaCo-2
<b>2</b>	3.4±0.3	>50	>50	>50	6.7±0.2	>50	>50
<b>4</b>	<b>0.09±0.01</b>	<b>0.06±0.01</b>	<b>0.06±0.03</b>	<b>0.04±0.01</b>	<b>0.15±0.03</b>	<b>0.10±0.01</b>	<b>0.09±0.02</b>
<b>7</b>	7.7±3.3	2.1±0.2	3.5±2.0	17.3±6.7	23.5±2.0	5.5±0.6	7.7±3.0
цисплатин	17.4±0.2	6.5	0.81±0.03	17.53±1.21	10.8±4.5	2.65±0.35	62.3±1.2

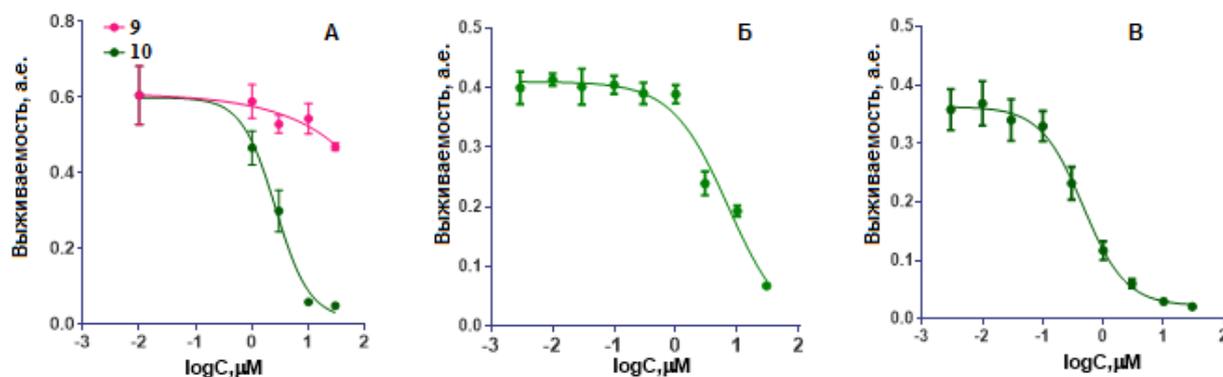
Изучена цитотоксичность комплексов **9, 10** по отношению к клеточной линии HCT-116 и здоровым клеткам фибробластов и определены значения  $IC_{50}$  (Таблица 6). Установлено, что  $(RCOO)_2Sn^IVBu_2$  **10** более токсичен, чем комплекс  $(RCOO)_2SnMe_2$  **9**

**Таблица 6.** Значения  $IC_{50}$  для соединений **9, 10** и цисплатина.

Соединение	$IC_{50}, \mu M$	
	HCT-116	Фибробласты
<b>9</b>	>50	0.2±0.1
<b>10</b>	3±1	0.4±0.1
цисплатин	5±2	3±1

Обнаружено также, что комплексы олова **9** и **10** обладают существенно разной токсичностью по отношению к линии клеток рака молочной железы MCF-7:  $IC_{50}$  для соединения **10** лежит в микромолярном диапазоне (2.7±0.03  $\mu M$ ), а соединение **9** даже при

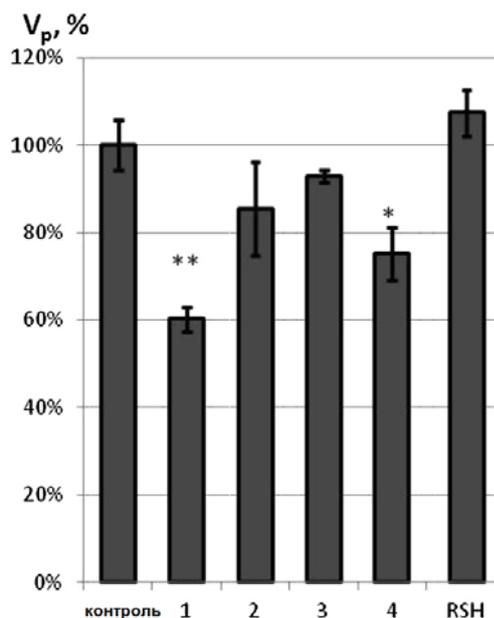
концентрации 30  $\mu\text{M}$  снижает выживаемость клеток менее чем на 30% (Рис. 7А). Для комплекса **10** также провели оценку цитотоксичности по отношению к двум раковым линиям - карциномы лёгких человека A549 и клеткам нейробластомы человека SH-SY5Y; значения  $\text{IC}_{50}$  составляют  $7.15 \pm 4.90$  и  $0.46 \pm 0.18$   $\mu\text{M}$  соответственно (Рис. 7Б, В).



**Рис. 7.** Влияние соединений **9** и **10** на выживаемость клеток линии MCF-7 (А), и соединения **10** на выживаемость клеток линий A549 (Б) и SH-SY5Y (В).

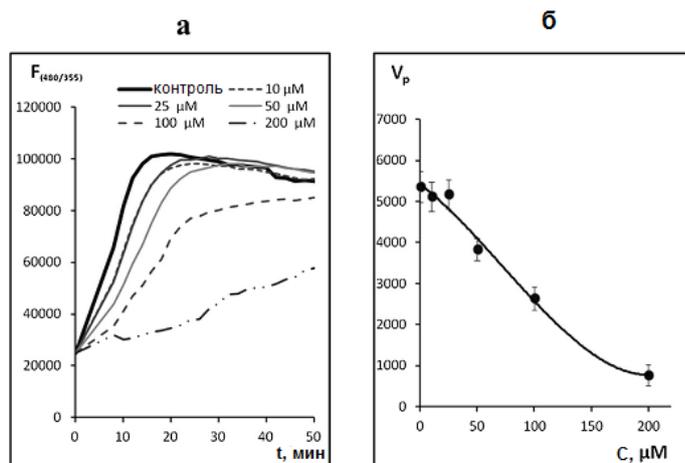
#### *Взаимодействие с тубулином*

В работе изучена влияние соединений олова **1-4** и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола  $\text{L}^1$  (RSH) на полимеризацию белка тубулин методом флуоресцентного анализа (Рис. 8). Тубулин выбран как мишень для противораковых препаратов в связи с тем, что при его полимеризации образуются микротрубочки, ответственные за клеточное деление (пролиферацию). Для соединений **2** и **4** изучена зависимость скорости полимеризации тубулина от концентрации соединений (Рис. 9). Установлено, что соединение **4** вызывает падение интенсивности флуоресценции в процессе полимеризации белка тубулин по доза-зависимому механизму, что свидетельствует об ингибировании процесса его полимеризации.



**Рис. 8.** Влияние соединений **1-4** и RSH ( $\text{L}^1$ ) на скорость полимеризации тубулина (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ;  $V_p = dF_{(480/355)}/dt$ ).

Изучение образцов микротрубочек методом электронной микроскопии свидетельствует о нормальной сборке микротрубочек в присутствии соединения **4** при концентрации 10-50  $\mu\text{M}$  и резком снижении числа микротрубочек при концентрации 200  $\mu\text{M}$ .



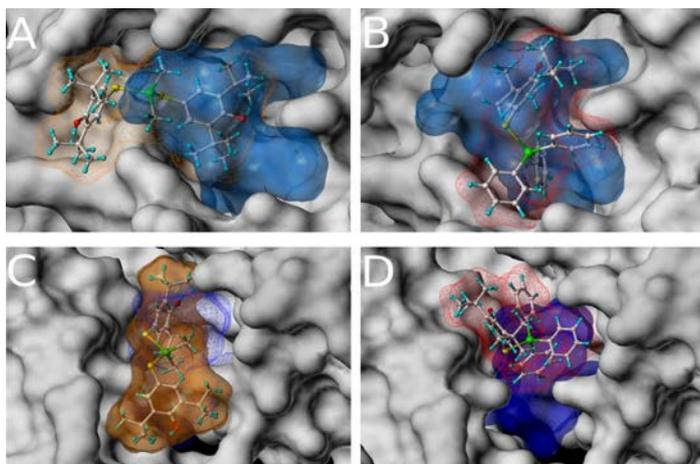
**Рис. 9.** Влияние соединения  $\text{Ph}_3\text{SnSR}$  (**4**) на полимеризацию тубулина;  
**а** - изменение интенсивности флуоресценции в процессе полимеризации тубулина;  
**б** - зависимость скорости полимеризации тубулина от концентрации соединения **4**.

Установлено, что комплексы **7**, **8** индуцируют значительное снижение поглощения суспензий тубулина, что позволяет предположить ингибирующие действия соединений на образование микротрубочек.

Комплексы Sn **9**, **10** подавляют полимеризацию тубулина по доза-зависимому механизму, увеличивая время инициации и скорость полимеризации, при этом комплекс **10**,  $(\text{RCOO})_2\text{Sn}(\text{nBu})_2$ , более активен по сравнению с **9**  $(\text{RCOO})_2\text{Sn}(\text{Me})_2$ .

#### Молекулярный докинг

Для выяснения механизма взаимодействия с тубулином соединений олова **1** и **4** (наиболее эффективные ингибиторы полимеризации) проведен молекулярный докинг в колхициновый, винбластинный и паклитакселевый сайты тубулина. Основной вклад в энергию связывания вносят ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Показана возможность эффективного взаимодействия с паклитакселевым и винбластинным сайтами (Рис. 10).



**Рис. 10.** Примеры наиболее выгодных ориентаций соединений **1** и **4** в активных сайтах тубулина **1** (A, C) и **4** (B, D). Паклитакселевый (A, B) и винбластинный (C, D) сайты показаны в виде синих поверхностей (прозрачные на A, B, D, сетка на C).

### Влияние комплексов олова на функции митохондрий

Метод основан на определении ТБК-зависимых продуктов (карбонильных продуктов, образующих окрашенный комплекс с тиобарбитуровой кислотой, ТБК). Исследовано влияние комплексов олова на функции митохондрий и установлено, что соединение **4** ( $\text{Ph}_3\text{SnSR}$ , 0.2 мМ) значительно деполяризует митохондрии, вызывает увеличение митохондриальной проницаемости, индуцирует набухание митохондрий (Таблица 7) и вызывает раскрытие митохондриальных пор, что может приводить к гибели клеток. Комплексы **7**, **8** деполяризуют митохондрии, но не влияют на митохондриальную проницаемость. При оценке цитотоксичности (МТТ-тест) в ряду комплексов **1-4** (3  $\mu\text{M}$ ) значительной токсичностью по отношению к клеткам нейронов обладают соединения **1**, **2**, **4** (Таблица 7).

**Таблица 7.** Влияние комплексов **1-4** и  $\text{L}^1$  (RSH) на полимеризацию тубулина, митохондриальные функции, ПОЛ и выживание первичных культур нейронов.

Соединение	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>RSH (<math>\text{L}^1</math>)</b>
Полимеризация тубулина, $V_p$ , %	60** $\pm$ 3	85 $\pm$ 11	93 $\pm$ 1	75* $\pm$ 6	107 $\pm$ 5
Митохондриальный потенциал	деполяризация	н	н	значительная деполяризация	деполяризация
Набухание митохондрий	н	н	н	вызывает набухание митохондрий	н
Выживаемость нейронов, %	48 $\pm$ 9	42 $\pm$ 3	77 $\pm$ 10	35 $\pm$ 3	45 $\pm$ 5
Пероксидное окисление липидов, $\text{IC}_{50}$ , $\mu\text{M}$	1.0 $\pm$ 0.7	0.3 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.1	3.1 $\pm$ 2.4	0.2 $\pm$ 0.1

н – нет эффекта,  $V_p$ =скорость полимеризации тубулина ( $dF_{(480/355)}/dt$ ) по отношению к контролю;\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Таким образом, полученные данные позволяют предположить как антипролиферативное действие на раковые клетки, так и значительный цитотоксический потенциал соединений **1**, **4**.

### Пероксидное окисление липидов митохондрий

В работе изучено влияние комплексов **1-4** и **7**, **8** на пероксидное окисление липидов (ПОЛ) гомогенатов митохондрий печени и мозга крыс по определению содержания ТБК-зависимых продуктов окисления. Соединения **1-4** и **7**, **8** являются эффективными ингибиторами ПОЛ ( $\text{IC}_{50}$   $\div$  0.1 до 3  $\mu\text{M}$ ) (Таблица 7). Однако для комплексов **7**, **8** наблюдается отличие в действии на ПОЛ митохондрий мозга ( $\text{IC}_{50}$  = 5.06 $\pm$ 1.11 и 3.91 $\pm$ 1.12  $\mu\text{M}$  соответственно) и митохондрий печени ( $\text{IC}_{50}$  = 0.84 $\pm$ 0.07 и 0.80 $\pm$ 0.05  $\mu\text{M}$  соответственно).

Таким образом, комплексы олова с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола являются не только антиоксидантами в модельных процессах, но и эффективными ингибиторами ПОЛ *in vitro*. а введение фенольных групп понижает общую цитотоксичность комплексов.

### 2.3.2. Биологическая активность соединений золота

#### Антиоксидантная активность

По данным CUPRAC-теста установлено, что комплекс **11** ( $\text{Ph}_3\text{PAuSR}$ ) является менее активным ( $\text{TEAC} = 1.05 \pm 0.03$ ), чем исходный лиганд  $\text{L}^1$  ( $\text{RSH}$ ) ( $\text{TEAC} = 1.24 \pm 0.03$ ), и сопоставим с тролоксом ( $\text{TEAC} = 1.00 \pm 0.03$ ), тогда как кластер **12** в  $\sim 2.5$  раза более активен ( $\text{TEAC} = 2.44 \pm 0.05$ ), что, по-видимому, определяется наличием двух фенольных фрагментов.

При исследовании антиоксидантных свойств соединений золота с использованием ДФПГ-теста найдено, что значения  $\text{EC}_{50}$  для соединений **11** и **12** составляют  $46 \pm 5 \mu\text{M}$  и  $31 \pm 2 \mu\text{M}$  соответственно, тогда как активность лиганда  $\text{L}^1$  оказалась существенно ниже ( $\text{EC}_{50} = 55 \pm 10 \mu\text{M}$ ). Таким образом, введение атома Au в 2,6-ди-*трет*-бутилфенол приводит к увеличению антиоксидантной активности, которая зависит от наличия атомов Au и числа фенольных групп.

#### Пероксидное окисление липидов митохондрий

Исследовано влияние комплексов золота **11**, **12** и их прекурсоров  $\text{L}^1$  ( $\text{RSH}$ ) и  $\text{AuPPh}_3\text{Cl}$  на пероксидное окисление липидов митохондрий мозга крыс. В отличие от  $\text{AuPPh}_3\text{Cl}$  и  $\text{L}^1$  ( $\text{RSH}$ ) комплексы **11,12** снижают концентрацию ТБК-зависимых продуктов ПОЛ, индуцированном *трет*-бутилгидропероксидом ( ${}^t\text{BHP}$ ) и  $\text{Fe}^{3+}$  (Рис. 11), что позволяет предположить ключевую роль фенольного фрагмента в механизме антиоксидантного действия.

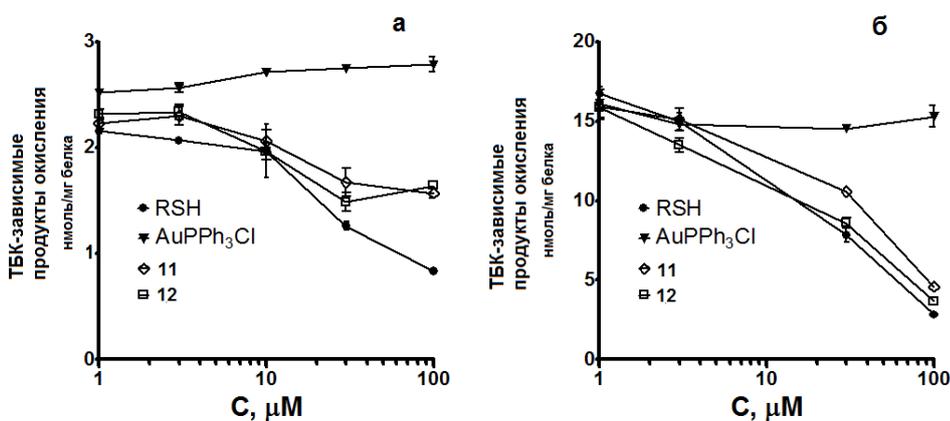


Рис. 11. Влияние комплексов Au **11**, **12** и их прекурсоров  $\text{L}^1$  ( $\text{RSH}$ ) и  $\text{AuPPh}_3\text{Cl}$  на пероксидное окисление липидов митохондрий мозга крыс, индуцированное  ${}^t\text{BHP}$  (а) и  $\text{Fe}^{3+}$  (б).

#### Ингибирование фермента тиоредоксинредуктаза

Исследовано влияние комплекса  $\text{RSAuPPh}_3$  (**11**) на фермент тиоредоксинредуктаза ( $\text{TrxR}$ ) и показано, что комплекс **11** ингибирует  $\text{TrxR}$  ( $\text{IC}_{50} = 0.57 \pm 0.15 \mu\text{M}$ ) с меньшей эффективностью, чем лекарственный препарат ауранофин и исходный  $\text{AuPPh}_3\text{Cl}$  (значения  $\text{IC}_{50}$  равны  $0.016 \pm 0.003$  и  $0.14 \pm 0.04 \mu\text{M}$  соответственно), тогда как  $\text{L}^1$  ( $\text{RSH}$ ) не оказывает влияния до концентрации  $10 \mu\text{M}$ . Результаты подтверждают целесообразность химической модификации соединений Au(I) с получением производного с повышенной антиоксидантной активностью.

### Биораспределение в органах

Биораспределение комплекса **11** изучали на мышах с использованием масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой для установления содержания Au в тканях.

Показано, что быстрое накопление комплекса **11** в крови и печени за 30 мин сопровождается перераспределением в другие органы (Таблица 8). Важно, что содержание Au в мозге минимально, т.е., комплекс **11** практически не проходит гематоэнцефалический барьер.

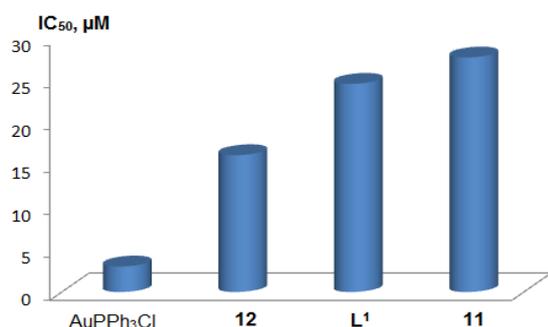
**Таблица 8.** Распределение комплекса **11** в органах мышей линии Balb/c, нг/орган.

Ткань	30 мин	4 ч	24 ч
Печень	5.5	1.4	117.5
Почки	*	6.04	10.3
Легкое	0.5	3.1	2.0
Мозг	0.5	0.5	*
Фракция клеток крови	7.7	*	9.3
Плазма	1.0	0.8	1.2

\* Значения лежат ниже порога обнаружения.

### Цитотоксичность

Цитотоксичность  $L^1$  (RSH) и комплексов Au *in vitro* изучена на клетках мозжечка крыс. Комплексы **11**, **12** токсичны при концентрации 10  $\mu\text{M}$  (> 40%), а AuPPh<sub>3</sub>Cl - 1  $\mu\text{M}$  (53%). Введение антиоксидантных групп R снижает токсичность: до 26% (**11**) и 28% (**12**) (Рис. 12).



**Рис. 12.** Цитотоксичность комплексов **11** и **12**, а также исходных соединений AuPPh<sub>3</sub>Cl и  $L^1$  на клетках мозжечка мозга крыс (МТТ-тест).

Для сравнения исследована цитотоксичность соединений **4** (Sn) и **11** (Au) по отношению к раковым клеткам (Таблица 9) и показано, что токсичность комплекса олова **4** на 2 порядка выше, что связано с природой металла, которая определяет различие в механизме действия.

**Таблица 9.** Значения IC<sub>50</sub> для соединений **4**, **11**\*.

Соединение	IC <sub>50</sub> , $\mu\text{M}$		
	HCT116	MCF7	K562
<b>4</b>	0.1	0.25	0.08
<b>11</b>	12.5	>50	25

\*HCT116 - рак кишечника; MCF7 - карцинома молочной железы; K562 - миелоидная лейкемия.

### Исследование острой токсичности соединений олова и золота

Установлено, что предельно переносимой дозой является 80 мг/кг, что позволяет отнести соединения **4** и **11** к II классу токсичности (умеренно токсичные) и открывает перспективы для их дальнейшего исследования в качестве противоопухолевых агентов.

### 2.3.3. Биологическая активность соединений РЗЭ

При исследовании антиоксидантных свойств комплексов  $M(\text{RCOO})_3$  ( $M = \text{La}$  (**13**),  $\text{Eu}$  (**14**),  $\text{Gd}$  (**15**),  $\text{Tb}$  (**16**),  $\text{Er}$  (**17**)) с помощью CUPRAC-теста обнаружено, что соединения **13-17** являются более активными, чем исходная кислота  $\text{RCOOH}$  ( $\text{L}^3$ ) и тролокс. С использованием метода ДФПГ обнаружено, что наиболее активными являются **14** и **17** (Таблица 10).

Таблица 10. Значения TEAC и  $\text{EC}_{50}$  для  $\text{L}^3$  и соединений **13-17**.

	$\text{L}^3$	<b>13 (La)</b>	<b>14 (Eu)</b>	<b>15 (Gd)</b>	<b>16 (Tb)</b>	<b>17 (Er)</b>
TEAC	$1.56 \pm 0.07$	$3.50 \pm 0.05$	$2.66 \pm 0.07$	$1.80 \pm 0.05$	$2.96 \pm 0.04$	$2.00 \pm 0.03$
$\text{EC}_{50}, \mu\text{M}$	$79 \pm 3$	$46 \pm 4$	$32 \pm 2$	$49 \pm 2$	$57 \pm 2$	$33 \pm 3$

#### Ингибирование липоксигеназы

Способность к ингибированию липоксигеназы свидетельствует о противовоспалительных и антиоксидантных свойствах веществ. Изучено действие соединений **13-17** на активность липоксигеназы LOX 1-B *in vitro* в процессе ферментативного окисления линолевой кислоты спектрофотометрически по содержанию продуктов окисления – гидропероксидов при  $\lambda_{\text{max}}$  234 нм. Обнаружено, что соединения **13-16** являются слабыми ингибиторами липоксигеназы (Таблица 11).

Таблица 11. Степень ингибирования (I, %) LOX 1-B в присутствии соединений **13-16**.

Соединение	I, %				
	33.3 $\mu\text{M}$	16.6 $\mu\text{M}$	8.3 $\mu\text{M}$	3.3 $\mu\text{M}$	0.8 $\mu\text{M}$
<b>13</b>	34.3	5.7	13.9	19.5	12.2
<b>14</b>	22.9	10	8.3	9.8	*
<b>15</b>	20.3	5.8	15.2	5.6	16.7
<b>16</b>	22.1	27.9	26.1	22.5	3.4

\* - соединение неактивно при данной концентрации.

Таким образом, в ряду соединений олова наибольший интерес представляет комплекс  $\text{Ph}_3\text{SnSR}$  (**4**), обладающий высокой цитотоксичностью по отношению к клеточным линиям рака человека, но низкой токсичностью и антиоксидантным действием по отношению к нейронам и митохондриям, изолированным из нормальных тканей, что может обеспечить селективность его действия.

Перспективным представляется соединение золота  $\text{Ph}_3\text{PAuSR}$  (**11**), относящееся ко II классу токсичности и селективно ингибирующее фермент тиоредоксинредуктазу, являющейся мишенью для поиска противоревматоидных средств.

Бензоаты РЗЭ с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола могут быть использованы в качестве низкотоксичных антиоксидантов и люминесцентных материалов (**14**, **16**), что открывает возможности разработки новых низкотоксичных контрастных реагентов или тканевых маркеров с антиоксидантным действием.

## ВЫВОДЫ

1. Предложен метод получения координационных соединений Sn, Au и РЗЭ, содержащих как атом металла, так и антиоксидантные группы 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в органическом лигандном окружении. Синтезированы серии комплексов Sn(IV) и Au(I), La(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III), Er(III) с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными фрагментами в лиганде и изучены физико-химические характеристики и стабильность. Для ряда комплексов РЗЭ показано, что они обладают фотолюминесцентными свойствами.

2. С помощью метода рентгеноструктурного анализа исследованы кристаллические и молекулярные структуры координационных соединений олова и золота.

3. Установлено, что в молекулярных структурах соединений Sn(IV) и Au(I) присутствуют два функциональных сайта: 2,6-ди-*трет*-бутилфенольная группа (ответственная за антиоксидантную активность) и атом металла с лигандным окружением. Дополнительные координационные возможности при связывании соединений с биомишенями определяются природой атома металла и типом его координационного полиэдра.

4. С использованием комплексной системы тестирования показано, что сочетание в одной молекуле группы 2,6-ди-*трет*-бутил-фенола и металлосодержащего координационного узла приводит в целом к возрастанию антиоксидантной активности соединений.

5. При исследовании *in vitro* обнаружена цитотоксичность комплексов олова, золота и редкоземельных элементов (La, Eu, Gd, Tb, Er) и показано, что увеличение числа антиоксидантных фенольных групп в их молекулах приводит к уменьшению цитотоксичности.

6. Установлено, что соединения олова связываются с SH-группами тубулина, как биологической мишенью, и ингибируют полимеризацию тубулина по доза-зависимому механизму, а для исследуемых соединений золота характерным является ингибирование фермента тиоредоксинредуктазы.

7. При *in vivo* исследовании острой токсичности комплексов трифенилолова и трифенилфосфинзолота с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенолом обнаружена их принадлежность к умеренно токсичным соединениям (II класс токсичности), что открывает перспективы для их дальнейшего исследования в качестве противоопухолевых агентов.

8. На основании результатов скрининга получены данные о соотношении «структура–активность» соединений Sn, Au и РЗЭ с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Выявлены наиболее перспективные с точки зрения расширенных биохимических и фармакологических исследований соединения-лидеры: комплекс Sn (**4**) и комплекс Au (**11**), а также бензоаты РЗЭ (**14**, **16**) как перспективные контрастные реагенты или тканевые маркеры.

## Список цитируемой литературы

- [1] Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н., Мовчан Н.О., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., Орлова С.И., Милаева Е.Р. // Доклады АН. –2013. – Т. 451. – № 1. – С. 46-49.
- [2] Shpakovsky D.B., Banti C.N., Mukhatova E.M., Gracheva Yu A., Osipova V.P., Berberova N.T., Albov D.V., **Antonenko T.A.**, Aslanov L.A., Milaeva E.R., Hadjikakou S.K. // Dalton Trans. – 2014. – V. 43. – № 18. – P. 6880-6890.
- [3] Тюрин В.Ю., Яохуань У, Прищенко А.А., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., **Антоненко Т.А.**, Тафеенко В.А., Альбов Д.В., Асланов Л.А., Милаева Е.Р. // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – № 6. – С. 1419-1429.

## Список публикаций по теме работы

### Список публикаций в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI

1. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., **Antonenko T.A.**, Osolodkin D.I., Palyulin V.A., Shevtsov P.N., Neganova M.E., Vinogradova D.V., Shevtsova E.F. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-*tert*-butylphenol fragments // J. Organomet. Chem. – 2015. – V. 782. – P. 96-102. Импакт-фактор журнала: 1.946.
2. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Dyadchenko V.P., Gryzlov A.I., Gracheva Yu.A., **Antonenko T.A.**, Parulava M.J., Albov D.V., Aslanov L.A., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Neganova M.E., Shevtsova E.F. Synthesis and biological activity of novel Au(I) complexes with a protective antioxidant 2,6-di-*tert*-butylphenol group. – Polyhedron. – 2017. – V. 127. – P. 512-519. Импакт-фактор журнала: 2.067.
3. **Antonenko T.A.**, Shpakovsky D.B., Gracheva Yu.A., Balashova T.V., Pushkarev A.P., Bochkarev M.N., Milaeva E.R. Lanthanide benzoates with 2,6-di-*tert*-butylphenol moiety: synthesis, luminescent and antioxidant properties // Inorg. Chim. Acta. – 2017. – V. 455. – P. 276-282. Импакт-фактор журнала: 2.264.
4. Shpakovsky D.B., Shtil A.A., Kharitonashvili E.V., Tyurin V.Yu, **Antonenko T.A.**, Nazarov A.A., Osipova V.P., Berberova N.T., Foteeva L.S., Schmidt C., Ott I., Milaeva E.R. The antioxidant 2,6-di-*tert*-butylphenol moiety attenuates the pro-oxidant properties of the auranofin analogue // Metallomics. – 2018 – V. 10. – P. 406-413. Импакт-фактор журнала: 4.069.
5. **T.A. Antonenko**, D.B. Shpakovsky, M.A. Vorobyov, Yu.A. Gracheva, E.V. Kharitonashvili, L.G. Dubova, E.F. Shevtsova, V.A. Tafeenko, L.A. Aslanov, A.G. Iksanova, Yu.G. Shtyrlin, E.R. Milaeva. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-*tert*-butylphenol moieties // Appl. Organomet. Chem. – 2018 – V. 32. – P. e4381. Импакт-фактор журнала: 3.581.

### Список публикаций в сборниках материалов и тезисов конференций

6. **Антоненко Т.А.**, Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., Альбов Д.В., Асланов Л.А., Милаева Е.Р. Кристаллические и молекулярные структуры новых оловоорганических соединений с антиоксидантными группами // Совещание по использованию рассеяния нейтронов и синхротронного излучения в конденсированных средах, Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Россия, 2014, с. 179.

7. Шпаковский Д.Б., **Антоненко Т.А.**, Грачева Ю.А., Балашова Т.В., Бочкарев М.Н., Милаева Е.Р. Комплексы редкоземельных элементов, содержащие антиоксидантные фрагменты, как ингибиторы свободнорадикальных процессов // XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии, Казань, Россия, 2014, с. 300.

8. **Антоненко Т.А.**, Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., Яохуань Ву, Альбов Д.В., Тюрин В.Ю., Асланов Л.А., Милаева Е.Р. Антирадикальная активность комплексов оловоорганических соединений с производными 2,6-ди-*tert*-бутилфенола // Третья Всероссийская конференция (с международным участием) "Успехи синтеза и комплексообразования", Москва, РУДН, Россия, 2014, т. 2, с. 59.

9. **Антоненко Т.А.**, Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., Балашова Т.В., Бочкарев М.Н., Милаева Е.Р. Антиоксидантная активность карбоксилатов редкоземельных элементов, содержащих фрагменты 2,6-ди-*tert*-бутилфенола // Второй междисциплинарный симпозиум и молодежный форум по медицинской, органической и биологической химии, Новый Свет, Республика Крым, Россия, 2015, с. 102.

10. **Антоненко Т.А.**, Грачева Ю.А., Шпаковский Д.Б., Балашова Т.В., Бочкарев М.Н., Пушкарев А.П., Милаева Е.Р. Фотолуминесцентные карбоксилаты лантанидов с антиоксидантным фенольным фрагментом. // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Екатеринбург, Россия, 2016, т. 4, с. 585.

11. **Taisiya Antonenko**, Dmitry Shpakovsky, Yulia Gracheva, Dmitry Albov, Vladimir Tyurin, Viktor Tafeenko, Leonid Aslanov, Elena Milaeva. Antioxidant activity of new organotin compounds with 2,6-di-*tert*-butylphenol groups // The 8th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry ISBOMC16, Moscow, Russia, 2016, p. 46.

12. Грачева Ю.А., **Антоненко Т.А.**, Шпаковский Д.Б., Парулава М.Д., Харитонашвили Е.В., Воробьев М.А., Тафеенко В.А., Асланов Л.А., Милаева Е.Р. Биологическая активность новых оловоорганических соединений с антиоксидантными 2,6-ди-*tert*-бутилфенольными фрагментами // Третий междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике, Севастополь, Республика Крым, Россия, 2017, с. 14.

13. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Nazarov A.A., Tyurin V.Yu, Gracheva Yu A., **Antonenko T.A.**, Kharitonashvili E.V. Hybrid Metal Complexes with Opposed Biological Modes of Action – Candidates for Biomedical Application // 8th International IUPAC Symposium "Macro- and Supramolecular Architectures and Materials: Multifunctional Materials and Structures", Sochi, Russia, 2017, p. 58.

14. **Antonenko T.A.**, Shpakovsky D.B., Vorobyov M.A., Gracheva Yu.A., Kharitonashvili E.V., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Shtil A.A., Milaeva E.R. Biological activity of novel Sn (IV) carboxylates with protective phenol group // 3-я Российская конференция по медицинской химии, Казань, Россия, 2017, с. 215.

## Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность за неоценимую помощь в выполнении работы

Сотрудникам химического факультета МГУ – к.х.н. В.А. Палюлину, к.х.н. Д.И. Осолодкину за проведение молекулярного докинга, к.х.н. Д.Б. Шпаковскому, к.х.н. В.Ю. Тюрину за помощь в синтезе комплексов, к.х.н. А.А. Назарову за исследование влияния комплекса золота на ингибирование фермента тиоредоксинредуктаза, к.х.н. Ю.А. Грачевой, к.б.н. Е.В. Харитонашвили за проведение МТТ-теста, к.х.н. Д.В. Альбову, д.х.н. А.В. Яценко, д.ф.-м.н. В.В. Чернышеву, д.ф.-м.н. Г.В. Фетисову, к.х.н. В.Б. Рыбакову за помощь в исследовании методом РСА. Отдельную благодарность автор выражает зав. лабораторией структурной химии, д.х.н., проф. Л.А. Асланову за поддержку и советы при подготовке совместных публикаций.

Сотрудникам Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН (Нижний Новгород) д.х.н. М.Н. Бочкареву, к.х.н. Т.В. Балашовой (за помощь в синтезе и исследовании ФЛ свойств соединений РЗЭ);

Сотрудникам Института физиологически активных веществ РАН (Черноголовка) к.х.н. Е.Ф.Шевцовой и к.б.н. П.Н. Шевцову за проведение биомолекулярного скрининга соединений;

Сотрудникам НОЦ фармацевтики Казанского Федерального университета д.х.н. Ю.Г. Штырлину, к.б.н. А.Г. Иксановой (за помощь в исследовании цитотоксичности соединений олова);

Сотруднику НИИ Канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина д.м.н. А.А. Штилю и сотрудникам аналитического центра Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН за проведение исследований *in vivo* и экспериментов по биораспределению комплекса золота в органах мышей.