

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научные руководители:

доктор химических наук,
профессор
Е.Р. Милаева

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
В.А. Тафеенко

Москва – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. Поиск новых противоопухолевых препаратов на основе соединений металлов	7
1.2. Биологически активные соединения металлов с антиоксидантными фенольными фрагментами	10
1.3. Биологически активные соединения олова	15
1.4. Биологически активные соединения Au (I) и Au (III)	27
1.5. Биологическая активность соединений редкоземельных элементов	36
1.6. Анализ кристаллических структур соединений металлов на основе 2,6-ди- <i>трет</i> -бутилфенола	44
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	52
2.1. Синтез координационных соединений Sn, Au и РЗЭ с антиоксидантными фенольными группами в лигандах	52
2.1.1. Соединения олова	52
2.1.2. Соединения золота	55
2.1.3. Соединения редкоземельных элементов	57
2.2. Исследование кристаллических и молекулярных структур полученных соединений методом рентгеноструктурного анализа	61
2.3. Биологическая активность полученных соединений	77
2.3.1. Биологическая активность соединений олова	77
2.3.2. Биологическая активность соединений золота	94
2.3.3. Биологическая активность соединений РЗЭ	104
2.4. Сравнительный анализ активности соединений Sn, Au и РЗЭ с антиоксидантными фенольными группами в лигандах	108
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	113
ВЫВОДЫ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

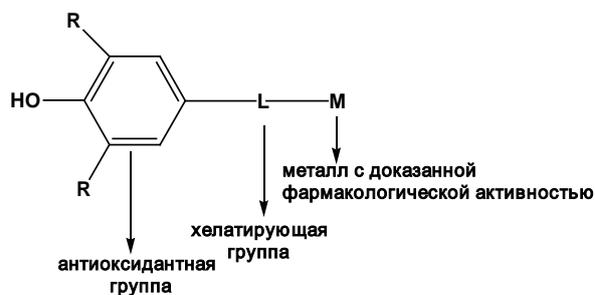
Одной из важных задач неорганической химии является создание новых веществ с практически полезными свойствами. Развитие нового направления на стыке неорганической химии и биологии, получившего название «бионеорганическая химия», привело к разработке новых неорганических соединений, проявляющих высокую 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, α -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-*tert*-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-*tert*-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-*tert*-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-*tert*-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 ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопия, элементный анализ, масс-спектрометрия, РСА, метод комплексонометрического 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 РСА, 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).

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Обзор литературы посвящен структурным особенностям и биологической активности комплексных соединений олова, золота и редкоземельных элементов с физиологически активными лигандами, а также перспективам их использования в качестве новых противоопухолевых препаратов.

1.1. Поиск новых противоопухолевых препаратов на основе соединений металлов

Злокачественные образования относятся к социально-значимым патологиям. В настоящее время существуют три основных способа лечения рака: лучевая терапия, хирургическое вмешательство и химиотерапия – применение цитотоксических препаратов.

При раковом заболевании одна клетка начинает бесконтрольно делиться, формируя опухоли, и, в конце концов, части этой опухоли обрываются и образуют новые опухоли (известные, как метастазы). Нормальные клетки таким образом не делятся, находясь под жестким контролем со стороны ряда различных биологических механизмов. Известно, что деление клеток контролируется относительно небольшой группой ферментов [1]. Некоторые из них действуют таким образом, чтобы сформировать сеть связи для ретрансляции сигналов роста с поверхности клетки к ее ДНК и дать сигнал, когда необходимо начать клеточное деление. Другие ферменты предотвращают воспроизведение клетки с поврежденной ДНК, устраняя повреждения, либо программируя клеточный апоптоз. Тем не менее, в ДНК может происходить повреждение (мутация), которое кодирует эти ферменты, так что они сами становятся дефектными. Такая клетка будет бесконтрольно делиться и производить аналогичные дочерние клетки [2].

Препараты, используемые для борьбы с раком, принадлежат к одной из двух основных категорий. Первая категория включает цитотоксические препараты (запускают процесс некроза внутри злокачественной клетки), а вторая - цитостатические (запускают процесс апоптоза клетки). Обе категории приводят к уменьшению размера опухоли.

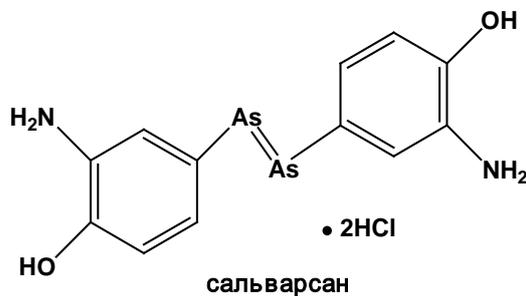
Цитотоксические препараты влияют на процесс репликации ДНК. Существуют три основных группы молекул, которые могут быть использованы, чтобы препятствовать репликации ДНК:

- антиметаболиты: молекулы, которые замаскированы под нуклеотиды и включены в ДНК;
- алкилирующие агенты: молекулы, которые связываются с ДНК, искажая ее структуру;

- ДНК-связывающие агенты: молекулы, которые, взаимодействуя с цепью ДНК, разбивают ее, затем освобождаются и присоединяются к другой цепи, чтобы повторить процесс.

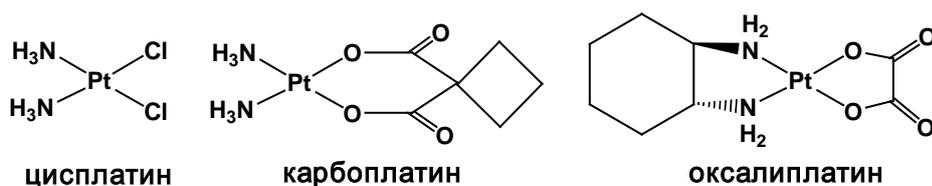
Ни один из этих препаратов не является направленным непосредственно на раковые клетки - все они предназначены только для быстро делящихся клеток. Это объясняет побочные эффекты, связанные с химиотерапией (тошнота, подавление иммунитета, выпадение волос и др.): препараты атакуют не только раковые клетки, но и любые другие быстро делящиеся клетки, такие как клетки костного мозга или кишечника. В связи с этим в настоящее время проводятся исследования по разработке лекарств специфического действия на раковые клетки путем лечения пациентов прекурсорами лекарств («пролекарствами»), которые активируются только в раковой опухоли.

Металлы стали применять в лечебных целях почти 5000 лет назад [3]. Первое успешное терапевтическое использование элементоорганических соединений относится к началу XX века. В 1910 г. Паулем Эрлихом был открыт противосифилитический препарат сальварсан на основе мышьяка и введены такие термины, как «волшебные пули», «химиотерапия», «рецепторы», - и принцип «*corpora non agunt nisi fixata*» («препарат не действует, пока он не связан») [4]. Таким образом, была разработана концепция мишень-ориентированного действия лекарств.



Во второй половине XX века Б. Розенбергом была обнаружена противоопухолевая активность цисплатина, что привело к интенсивному развитию фармацевтической химии платины. Механизм действия цисплатина заключается в нарушении функций ДНК, вызванном химическим повреждением оснований ДНК. Химическое повреждение ДНК («платиновый аддукт») образуется путем образования координационных связей между атомом платины и двумя основаниями ДНК (преимущественно гуаниновыми), в результате чего в ДНК образуются внутри- и межнитевые сшивки. На клеточном уровне цисплатин вызывает нарушение репликации и транскрипции, что ведёт к задержке клеточного цикла и апоптозу. Вслед за введением в химиотерапию цисплатина и его аналогов – карбоплатина и

оксалиплатина соединения металлов привлекают внимание исследователей как кандидаты для создания лекарственных препаратов в онкологии [5, 6].



Клиническая эффективность цисплатина существенно ограничена высокой токсичностью, значительными побочными эффектами и накоплению препарата в организме (обнаруживается в тканях в течение 4 месяцев после введения). В связи с этим в последнее время пристальное внимание уделяется поиску препаратов на основе соединений других металлов.

В настоящее время в медицинской химии существует широкий спектр перспективных препаратов на основе соединений металлов. Введение лигандов органической природы в координационные соединения обеспечивает их липофильность, которая усиливает действие препарата за счет эффективной проницаемости через клеточные мембраны и доставки лекарственного средства к мишени [7].

Известно, что комплексы Ti, Fe, V, Mo, Nb, Hf, Re металлоценового типа (Рис.1), проявляют высокую биологическую активность [8]. Так, ферроцерон (натриевая соль *o*-карбоксибензоилферроцена) – является лекарственным препаратом на основе ферроцена, применяемым для лечения анемии, вызванной недостатком железа.

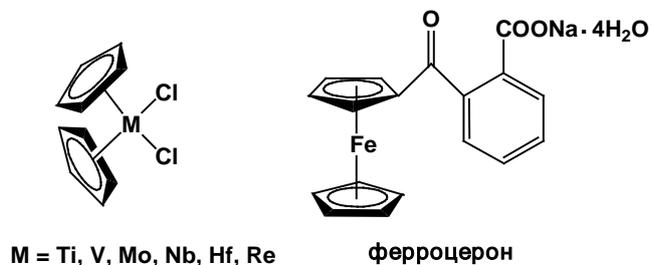


Рис. 1. Примеры металлоценовых соединений, обладающих биологической активностью.

Комплексы рутения привлекают значительный интерес. Обнаружено, что комплекс Ru (III) *транс*-имидазол(диметилсульфоксид)тетрахлорорутенат имидазолия (NAMI-A) стал первым соединением рутения, вошедшим в клинические испытания в качестве противоопухолевого агента, тогда как соединения рутения типа RAPTA проявляют высокую антиметастатическую активность *in vivo* (Рис. 2) [8].

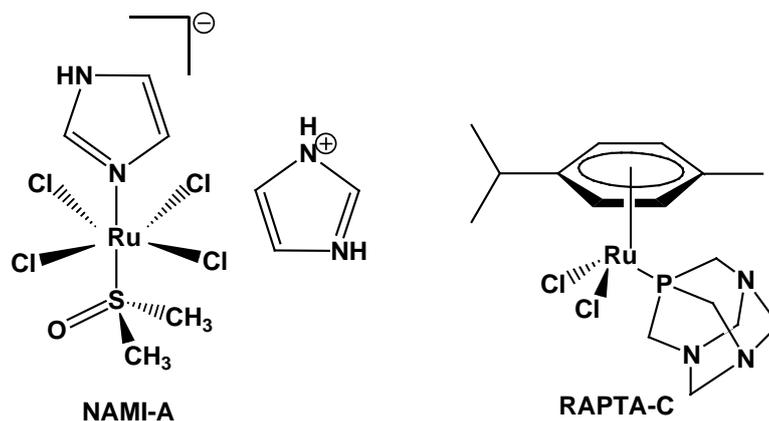


Рис. 2. Примеры соединений рутения, обладающих биологической активностью.

В течение последних десятилетий синтезированы противоопухолевые соединения металлов и проведены их *in vitro*, *in vivo* и доклинические исследования с целью установления механизма действия. Опубликованы серии обзорных статей и монографий [9-13], посвященных этой области исследований. Предпринимаются попытки поиска активных комплексов платины с простым набором лигандов и улучшенными терапевтическими свойствами по сравнению с цисплатином, карбоплатином и оксалиплатином. Традиционный процесс разработки лекарств на основе соединений металлов предполагает несколько основных путей: (1) синтез комплексов платины или других металлов, содержащих органические лиганды с конкретной функцией повышения селективности по отношению к опухолевым клеткам; (2) поиск «неклассических» комплексов металлов, действующих по отличному от цисплатина механизму; (3) разработка соединений металлов с низкой токсичностью по отношению к нормальным клеткам.

Таким образом, большое внимание уделяется созданию новых противораковых средств на основе различных координационных и металлоорганических соединений.

1.2. Биологически активные соединения металлов с антиоксидантными фенольными фрагментами

Одним из инициаторов возникновения злокачественных опухолей является окислительный стресс – процесс повреждения клетки в результате нарушения клеточного редокс-статуса. Существуют различные причины, приводящие к окислительному стрессу – загрязнение окружающей среды, радиация, хронические заболевания и т.д., которые могут, в том числе, способствовать развитию рака [14]. Клеточный редокс-статус поддерживается в норме ферментами антиоксидантной защиты. Нарушение этого состояния повышает уровень активных метаболитов кислорода, пероксидов и свободных радикалов, вызывающих окисление липидов, белков и ДНК. У человека окислительный стресс

способствует развитию не только рака, но и других заболеваний (болезнь Альцгеймера, диабет и др.) [15]. Для замедления окислительных процессов в организме действуют ферментные защитные системы (супероксиддисмутаза, каталаза и др.), а также природные низкомолекулярные антиоксиданты, такие как витамины группы E, аскорбиновая кислота, глутатион и т.д.

Одним из наиболее перспективных и практически важных направлений в химии антиоксидантов является синтез гибридных соединений, сочетающих антиоксидантную активность со способностью структурного взаимодействия с биосистемой [16]. К таким соединениям можно отнести производные диалкиламиноалкил-замещенных 2,4- и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов. Эти соединения демонстрируют широкий спектр биологической активности: противовоспалительной, противомикробной, противовирусной и т.д. Антиоксидантная система защиты в живом организме регулирует колебания в прооксидантном-антиоксидантном балансе и защищает клетки от повреждения, вызванного высоким уровнем окислительного стресса. Аналоги природного антиоксиданта α -токоферола широко применяются в качестве ингибиторов образования свободных радикалов в окислительной деструкции природных и синтетических субстратов [17]. Механизм их действия связан с образованием стабильных феноксильных радикалов [18, 19]. Фенольные соединения, такие как 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метоксифенол (БГА, BGT, E320) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (БГТ, BHT, E321) представляют собой примеры некоторых синтетических антиоксидантов, разрешенных к применению в Российской Федерации. Их активность обусловлена подвижностью атома водорода фенольной ОН-группы, который легко отщепляется под действием пероксильных радикалов, образуя относительно нереакционноспособный феноксильный радикал, который может взаимодействовать с другими пероксильными радикалами, обрывая цепной радикальный процесс [20]. Большинство растений содержит полифенольные антиоксиданты, содержащие несколько реакционноспособных ОН-групп, что затрудняет корреляцию между их антиоксидантной активностью и молекулярной структурой [21]. Для прогнозирования антиоксидантной активности природных «ловушек» радикалов требуется учитывать не только влияние различных заместителей в ароматическом кольце, но и образование внутримолекулярных водородных связей между соседними функциональными группами фенола и стабильность соответствующих феноксильных радикалов. Изучено влияние внутримолекулярных взаимодействий на реакционную способность фенолов. Экспериментальные исследования показали, что атомы водорода фенольных групп, участвующие в образовании внутримолекулярной водородной связи, менее активны по

отношению к пероксильным радикалам, чем свободные гидроксильные группы [22, 23]. Энергия, необходимая для отщепления атома водорода, больше в случае фенолов, не связанных водородными связями, например для 2-метоксифенола (Рис. 3а). В случае производных пирокатехина, с другой стороны, внутримолекулярная водородная связь присутствует как в феноле, так и в феноксийном радикале, поэтому результирующее значение энергии, необходимой для отщепления атома водорода, зависит от разности их прочности (Рис. 3б) [24].

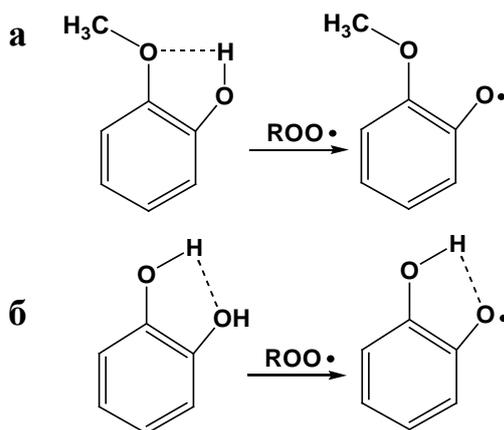


Рис. 3. Водородные связи в молекулах 2-метоксифенола (а) и пирокатехина (б).

Пространственно-затрудненные фенолы также удовлетворяют требованиям, предъявляемым к эффективным антиоксидантам, и выступают ингибиторами окисления различных органических субстратов [25]. В случае стерически затрудненных фенолов образование водородных связей невозможно. Эффективность 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов как ингибиторов окислительной деструкции углеводородов определяется природой группы в *пара*-положении ароматического кольца, которая влияет на стабильность образующихся в процессе окисления соответствующих феноксийных радикалов [26, 27]. В качестве заместителя в *пара*-положении может выступать группа, содержащая неметалл или металл. В качестве примера такого фрагмента можно привести ферроцен.

В целом, металлоцены являются подходящими металлоорганическими соединениями для использования в медицинских целях [28]. Молекулы металлоценов, типичным представителем которых является ферроцен, имеют небольшие размеры, они липофильны, стабильны и способны достаточно легко проникать через клеточные мембраны даже при наличии заместителей. По своей структуре молекулы этих соединений напоминают ароматические, в то время как «толщина» таких молекул больше ввиду сэндвичевой структуры. Отсюда возникла идея замены ароматического компонента биоактивной молекулы на ферроцен для модифицирования биологического действия

данной молекулы [8]. Немаловажным фактором является то, что ферроцены относительно устойчивы в биологических средах при их использовании в качестве как диагностических, так и направленно действующих средств.

Проведено сравнение антиоксидантной активности соединений, содержащих 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильные или фенильные заместители, связанные с ферроценом различными спейсерами [29] (Рис. 4). Обнаружено, что соединения, содержащие 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, значительно более активны как антиоксиданты, чем соответствующие фенильные аналоги в пероксидном окислении липидов *in vitro* гомогената мозга крыс. Показано, что N-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)ферроцен является перспективным антиоксидантом и ингибирует кальций-зависимое набухание митохондрий.

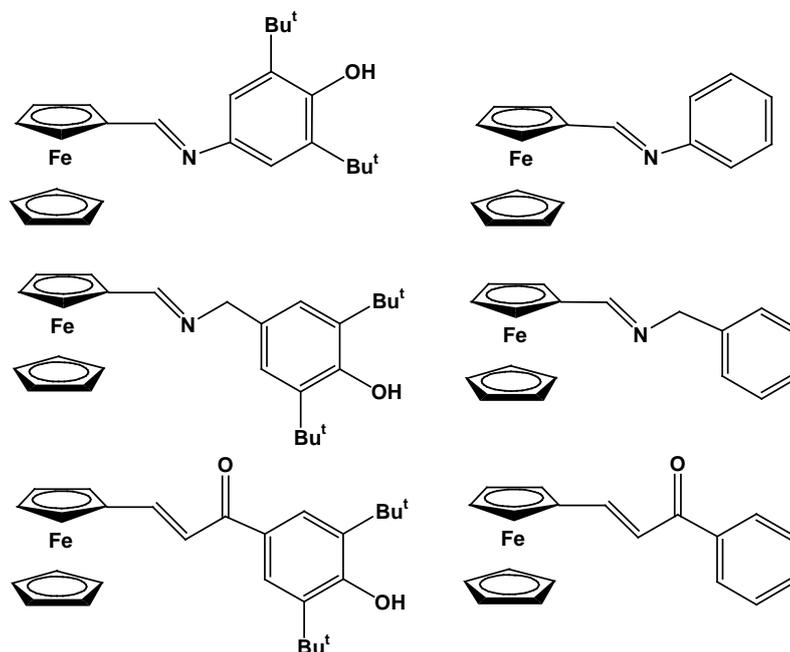


Рис. 4. Структурные формулы соединений ферроценов с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольной и фенильной группами.

Ряд недавних исследований свидетельствует о том, что порфирины марганца, содержащие фармакофорные органические группы в *мезо*-положениях макроциклического кольца, представляют интерес для создания новых биологически активных веществ [30]. Физиологическая активность металлопорфиринов с фрагментами пальмитиновой кислоты и 2,6-диалкилфенола исследована в работе [31]. Показано, что комплексы Mn(III), проявляют как антиоксидантные свойства благодаря наличию фрагмента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, так и мембранную активность, вызванную наличием липофильного пальмитинового заместителя. Эти свойства делают их перспективными протекторами в условиях окислительного стресса, а также нейропротекторами. Комплексы Mn(III) проявили

магнитокалорический эффект (МКЭ), для них было зарегистрировано значительное выделение тепла в магнитном поле [32]. Сочетание мембранной активности с магнитотепловыми свойствами открывает перспективы применения этих соединений в противораковой терапии. Обнаружено, что порфирины Mn(III), содержащие 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-пальмитилокси-группы в *мезо*-положениях (Рис. 5), обладают парамагнитными свойствами и характеризуются высокими значениями МКЭ в магнитных полях 0 - 1 Тл [33].

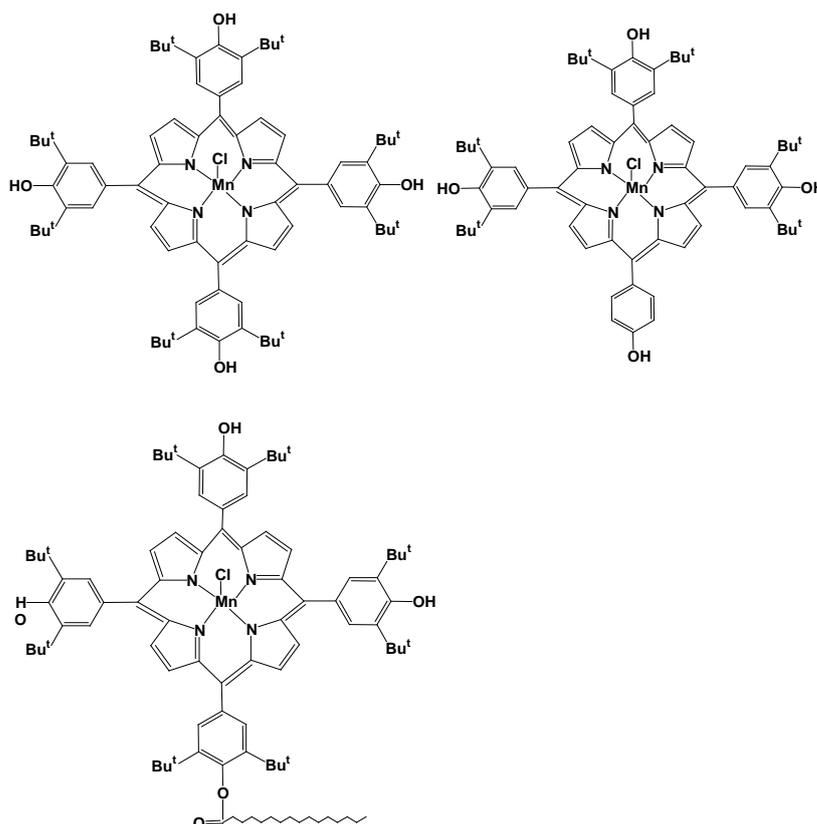


Рис. 5. Структурные формулы порфиринов Mn(III).

Молекулярный дизайн биологически активных соединений на основе металлокомплексов с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола свидетельствует о том, что комплексы переходных металлов являются перспективными редокс-системами [14]. Электрохимическое исследование методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) биядерных комплексов родия продемонстрировало, что они содержат два редокс-центра – ион металла и фенольную группу лиганда [34]. Методом рентгеноструктурного анализа (РСА) определена молекулярная структура биядерного комплекса родия общей формулой $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CBu}^t)_4\text{L}_2]$, где $\text{L} = 3,5\text{-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил}$ (Рис. 6). В кристалле данного соединения молекулы собраны в бесконечные цепи: каждый атом

водорода фенольной группы связан с атомом кислорода O(1) соседней карбоксильной группы.

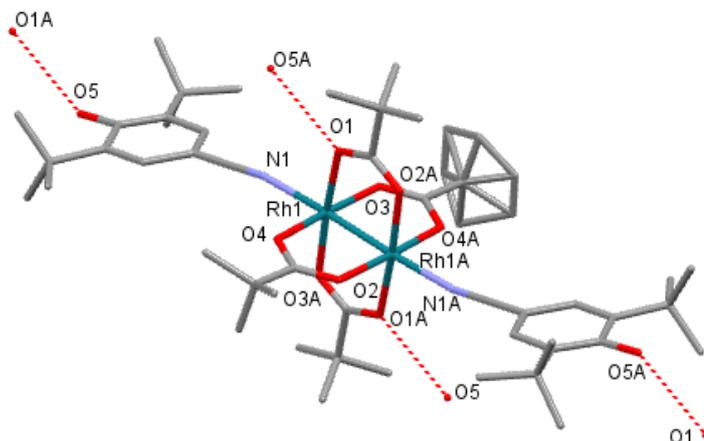


Рис. 6. Молекулярная структура комплекса $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CtBu})_4\text{L}_2]$. Атомы водорода не показаны.

Эти результаты открывают возможность для создания новых биомиметических систем, которые могут выступать в качестве переносчиков электронов и протонов в биологических системах.

1.3. Биологически активные соединения олова

Оловоорганические соединения (ООС) характеризуются наличием по меньшей мере одной ковалентной C-Sn связи. Интенсивное изучение оловоорганических соединений началось после открытия их противоопухолевой активности М. Гиленом в 1980-е годы [35]. Соединения общей формулой $\text{R}_n\text{SnX}_{4-n}$, ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) содержат атом Sn(IV) и классифицируются как моно-, ди-, три- и тетраоловоорганические в зависимости от числа алкильных или арильных групп. Быстрый рост промышленного, сельскохозяйственного и биологического применения оловоорганических соединений в течение последних нескольких десятилетий привел к росту их концентрации в окружающей среде и в биологических системах [36, 37]. Поскольку молекулы ООС содержат липофильные органические группы, они способны легко проникать через клеточную мембрану, что приводит к быстрому увеличению их концентрации в липидах. Мигрируя по трофической цепи, эти токсиканты представляют угрозу для здоровья человека [38]. Кроме того, Sn – биогенный элемент, необходимый для процессов кальцификации, поэтому без него невозможно правильное развитие скелета. Известно, что неорганические производные Sn нетоксичны из-за их плохого всасывания и быстрого транспорта в тканях. Биологическая активность ООС резко отличается от действия свободного олова и его неорганических

соединений. ООС обладают разнообразным токсичным действием, которое определяется природой и числом органических групп. Наиболее токсичны тризамещенные производные олова, активно поражающие центральную нервную систему [39]. Активность триалкильных производных Sn можно объяснить дезалкилированием в естественных условиях. Диалкильные соединения олова обладают меньшей токсичностью, но действуют на печень и желчевыводящие пути. Моно- и тетразамещенные ООС менее нетоксичны. Алкильные производные являются более токсичными, чем арильные. Природа аниона в R_nSnX_{4-n} практически не влияет на биологическую активность, однако изменяет координационные свойства атома Sn и гидрофильно-липофильный баланс ООС [40].

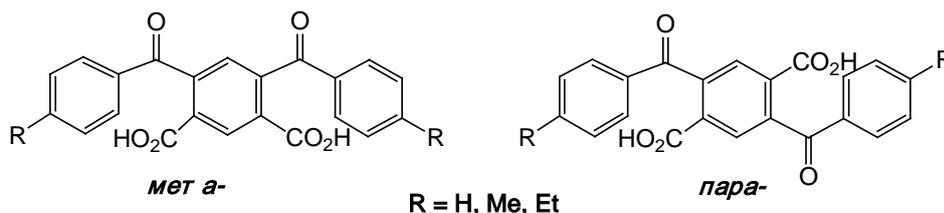
Известно, что атом Sn взаимодействует со свободными сульфгидрильными группами в белках. Оловоорганические комплексы с гетероциклическими тиоамидами демонстрируют высокую антипролиферативную активность, которая коррелирует со способностью ингибировать фермент липоксигеназа (LOX) за счет связывания SH-групп в белках [41].

Оловоорганические соединения участвуют в биологических редокс-процессах, проявляя прооксидантную активность. Ранее было показано, что для предотвращения окислительного стресса при токсическом действии ООС можно использовать аскорбиновую кислоту, ацетат α -токоферола, производные пирролидина, фосфоновых кислот, порфиринов, которые содержат фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола [42, 43]. Установлено, что соединения металлов с фенольными группами способны проявлять как прооксидантную, так и антиоксидантную активность, что является важным аспектом для создания противораковых препаратов цитотоксического действия без нежелательных побочных эффектов действия на здоровые клетки.

В последнее время на противоопухолевую активность было протестировано большое количество ООС, причем многие из них показали высокую цитотоксичность на отдельных раковых клеточных линиях. Замена органических групп и лигандов, связанных с атомом металла, на биологически активные аналоги может привести к образованию ООС с высокой противоопухолевой активностью наряду с пониженной общей токсичностью. В соответствии с общепринятой концепцией механизма токсичности, определяющую роль в реакционной способности ООС играет центральный атом Sn, образующий координационную связь с атомами O, N, S биосубстратов, при этом органические фрагменты рассматриваются только в качестве липофильных частей молекул R_nSnX_{4-n} , обеспечивающих перенос вещества через биологические мембраны.

Оловоорганические стероиды представляют собой уникальный класс химических соединений, которые не встречаются в природе, известны только синтезированные молекулы, имеющие огромное разнообразие химических структур. В работе [44] оловоорганические стероиды синтезировали с использованием различных оловоорганических реагентов. Показано, что синтетические стероиды ингибируют рост злокачественных опухолей и также используются в качестве инсектицидов, ларвицидов, бактерицидов и фунгицидов.

Исследована активность оловоорганических карбоксилатов на основе бензолдикарбоновой кислоты против клеток рака шейки матки человека (HeLa), фибросаркомы человека (HT1080) и глиобластомы человека (U87) [45, 46]. Биядерные комплексы с лигандом, содержащим карбоксильные группы в *para*-положении, показали гораздо более высокую активность, чем тетраядерные комплексы. При наличии карбоксильных групп в *meta*-положении лиганда активность снижалась. Значения IC_{50} лежат в диапазоне от 29.696 до 2.679 μM (HeLa), от 279.033 до 5.003 μM (HT1080) и от 74.043 до 0.057 μM (U87) соответственно.



Известно, что комплексы триалкилолова(IV) проявляют более высокую биологическую активность по сравнению с ди- и монооловоорганическими соединениями, которые активнее связываются с белками [47]. Соединения трифенил- и трибутилолова с основаниями Шиффа из N-арилиден-аминокислот обладают не только противоопухолевой, но также фунгицидной и противовоспалительной активностью (Рис. 7) [48]. Противовоспалительная активность соединений определялась числом и природой органических групп, координационной доступностью атома Sn, а также стабильностью связей Sn-O. В ряду изученных комплексов наибольшую противовоспалительную активность показали фенильные производные, вероятно, из-за слабого взаимодействия лиганда с атомом олова. Соединения проявили противоопухолевую активность против клеточных линий рака кожи. Наибольшую активность по сравнению с цисплатином показал комплекс трибутилолова, значение IC_{50} составляет 0.5 мг/л [49].

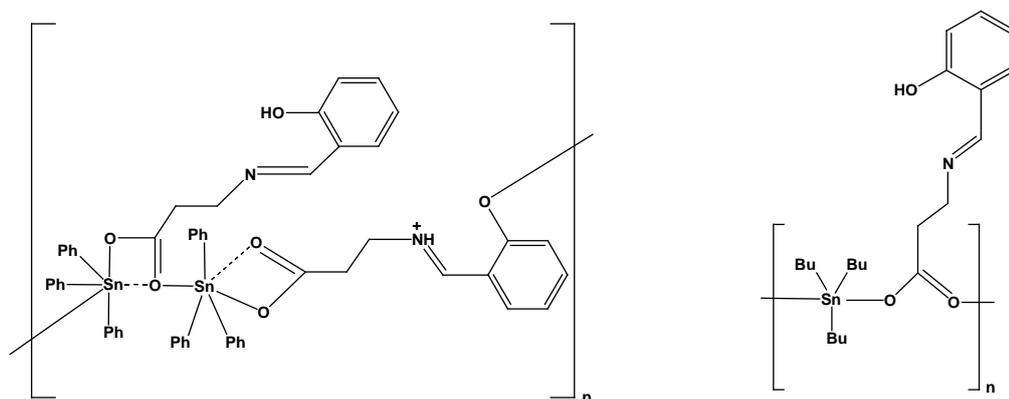


Рис. 7. Соединения трифенил- и трибутилолова с основаниями Шиффа на основе N-арилиден-аминокислот.

Исследования взаимодействия ДНК с комплексами олова(IV) вызывают большой интерес благодаря их противоопухолевым свойствам. Оловоорганические соединения распознают специфические последовательности ДНК, изменяют локальную структуру ДНК, ингибируют доступ к активатору или репрессорному белку и в конечном итоге влияют на процесс экспрессии генов. Связывающая способность оловоорганических соединений с ДНК зависит от координационного числа и природы органической группы, связанной с центральным атомом олова [50].

С целью повышения растворимости ООС и введения биологически активных групп было проведено исследование комплексных соединений дибутилолова (IV) с полигидроксиалкильными карбоновыми кислотами, углеводами и аминокислотами (Рис.8) [51].

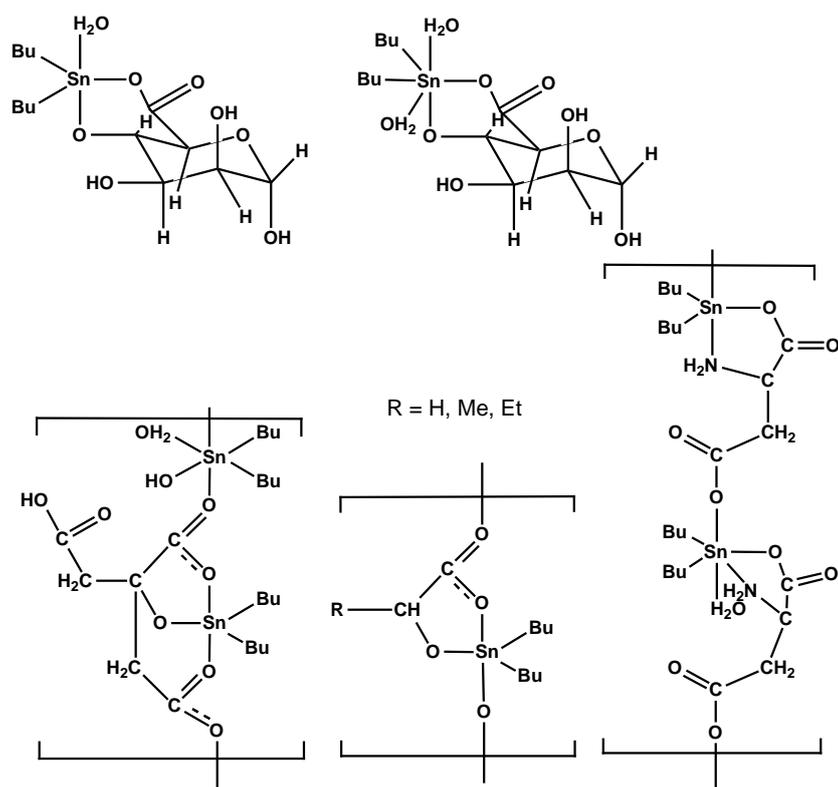


Рис. 8. Примеры соединений дибутилолова (IV) с полигидроксиалкильными карбоновыми кислотами, углеводами и аминокислотами.

Полученные соединения проявляют на 60-80% более высокую противогрибковую и антибактериальную активность по сравнению с исходными органическими лигандами.

Карбоксилаты триалкилолова существуют как в виде мономеров, так и в виде полимеров (Рис. 9). Карбоксилаты диалкилолова существуют только в форме $R_2Sn(OCOR')_2$. Производные дистанноксана в своей структуре содержат кислородные мостики между двумя атомами олова $[R_2Sn(OCOR')_2O]$, которые могут присоединяться различными способами, что оказывает влияние на биодоступность и растворимость соединений [52].

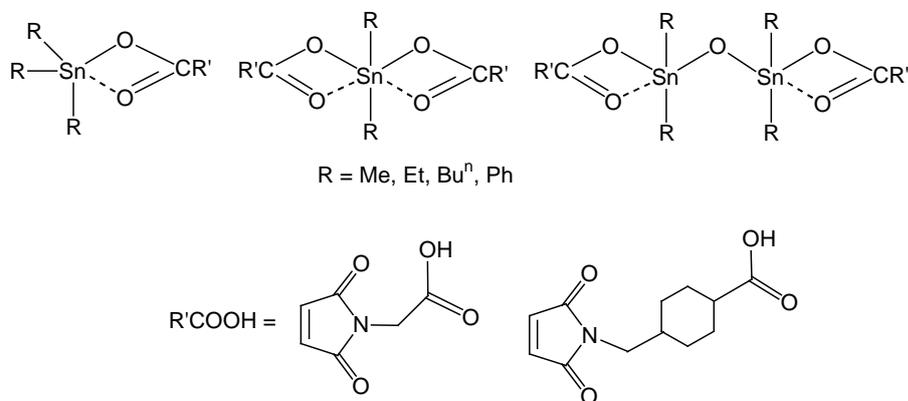


Рис. 9. Структурные формулы карбоксилатов триалкил- и диалкилолова.

Важной характеристикой таких соединений является соотношение липофильность/гидрофильность. Установлено, что карбоксилаты триалкилолова обладают *in vitro* высокой цитотоксичностью, но существенным недостатком является их низкая растворимость в воде.

Соединения олова, содержащие лиганды, полученные из ацилпиразолинов, полиэтиленгликолей, а также различных типов фенольных соединений, связанные с атомом олова посредством донорных атомов кислорода, были испытаны на клеточных линиях MCF-7 и MDA-MB-231 (рак молочной железы; значения GI_{50} лежат в пределах от $1.40 \pm .12$ до 0.05 ± 0.01 мкг/мл), PC-3 (рак предстательной железы, значения GI_{50} лежат в пределах от 5.30 ± 0.05 до 0.09 ± 0.01 мкг/мл), а также HT29 (аденокарцинома толстой кишки человека, значения GI_{50} лежат в пределах от 0.49 ± 0.04 до 0.12 ± 0.01 мкг/мл). Соединения показали цитотоксичность, сопоставимую с цитотоксичностью для цисплатина на аналогичных видах опухолей (значения GI_{50} составляют 3.00 ± 0.28 , 1.00 ± 0.10 , 2.00 ± 0.21 мкг/мл, соответственно) [53, 54]. GI_{50} представляет собой концентрацию для 50% максимального ингибирования клеточной пролиферации.

Серия пентакоординированных комплексов олова с лигандами на основе аминоспиртов (Рис. 10) была протестирована на линиях раковых клеток человека. Все соединения показали более низкие значения IC_{50} по сравнению с цисплатином, что указывает на их высокую активность против некоторых типов раковых клеток. Соединение, содержащее атом хлора, показало самую высокую активность. Значения IC_{50} для клеточных линий K-562 и MCF-7 были самыми низкими в сравнении с другими типами клеток (Таблица 1), что указывает на определенную селективность к этим видам клеток. Лиганд также был протестирован на цитотоксичность, но его активность оказалась незначительной [55].

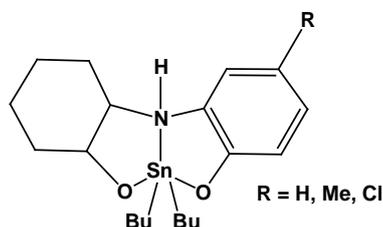


Рис. 10. Общая структурная формула пентакоординированных комплексов олова с лигандами на основе аминоспиртов.

Таблица 1. Цитотоксичность пентакоординированных комплексов олова по отношению к раковым клеткам.

Соединение R	IC ₅₀ , μM				
	U251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
H	1.75	2.23	1.93	1.77	1.61
Me	3.54	2.98	1.75	2.78	2.07
Cl	1.45	1.60	0.28	2.53	0.76
цисплатин	9.48	15.90	13.52	13.48	25.80

Цитотоксичность водорастворимых комплексов олова, содержащих фрагменты глюкозы (Рис. 11), изучена на ряде раковых клеток. Комплекс диметилолова проявил высокую активность против раковых клеток DWD (рак полости рта) (значения IC₅₀ < 10 μM).

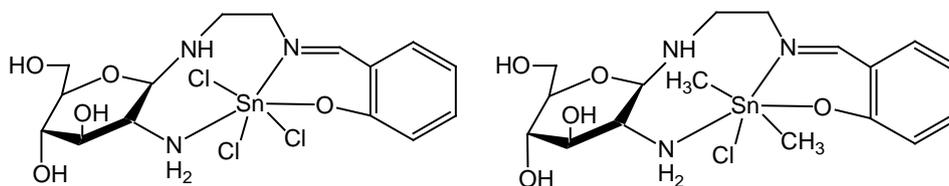


Рис. 11. Структурные формулы комплексов олова, содержащих фрагменты глюкозы.

Производное диметилолова индуцировало апоптоз раковых клеток при концентрации 1-4 μM. Авторы предполагают, что соединение, взаимодействуя с фосфатной группой ДНК, вызывает сокращение и конформационные изменения вторичной структуры ДНК. Фосфатные группы могут координироваться с атомом олова, что делает возможным обрыв спирали ДНК [56].

Соединения олова с замещенными фенолами проявляют антибактериальную активность. Комплексы олова [R₂SnL] с тридентатным лигандом (L = N'-(5-бром-2-оксидобензилиден)-N-(оксидометилен)гидразин) (Схема 1) проявили более высокую антибактериальную и антигрибковую активность по отношению к грамположительным бактериям в сравнении с исходным лигандом [57].

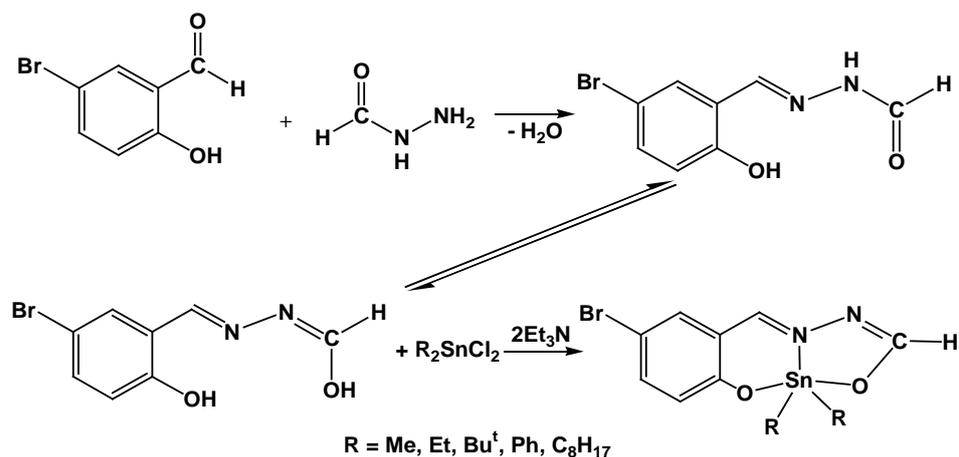


Схема 1.

Липофильность оловоорганических соединений способствует транспорту комплексов через липидный слой клеточных мембран. Соединения с *трет*-бутильными группами (R = ^tBu) проявляют противогрибковую активность, значение IC₅₀ составляет 0.41±0.05 μM, что значительно ниже значения IC₅₀ для исходного лиганда (22.07±0.33 μM) [57]. Исследованы соединения Sn для терапии лейшманиоза по сравнению с известным медицинским препаратом - амфотерицином (IC₅₀ = 0.5 μM). Активность комплексов, содержащих этильные и фенильные группы у атома Sn, сопоставима с амфотерицином, а соединение, содержащее *трет*-бутильную группу, ингибирует рост лейшманиоза эффективнее амфотерицина.

В работе [58] изучена противоопухолевая активность ООС с 2-меркаптопиримидином (Рис. 12).

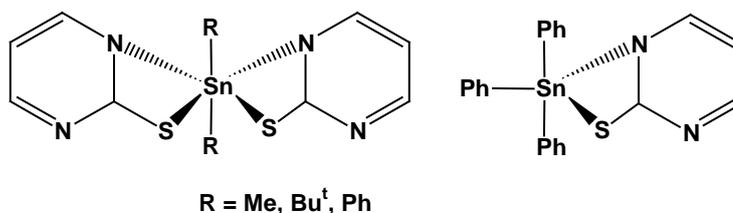


Рис. 12. Структурные формулы оловоорганических комплексов с меркаптопиримидином.

Антипролиферативная активность комплексов коррелирует с данными по ингибированию фермента липоксигеназа. Комплекс дифенилолова проявляет наиболее высокую активность, а комплекс с пентакоординированным атомом олова демонстрирует более высокую цитотоксическую активность по сравнению с цисплатином. Значения IC₅₀ составляют 20.5 и 16.9 μM соответственно.

В работе [59] исследована цитотоксическая активность оловоорганических комплексов с гетероциклическими тиоамидами – 2-меркаптобензотиазолом, 5-хлор-2-меркаптобензотиазолом и 2-меркаптобензоксазолом (Рис. 13).

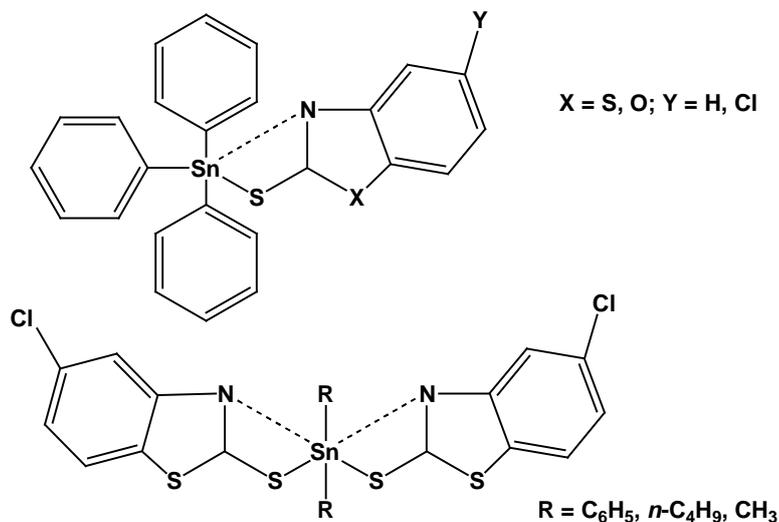


Рис. 13. Оловоорганические комплексы с гетероциклическими тиоамидами.

В ряду данных комплексов самая высокая цитотоксическая активность наблюдалась для комплекса трифенилолова с 5-хлор-2-меркаптобензотиазолом ($IC_{50} = 2.8 \mu M$), у которого отсутствует свободное координационное положение, в то время как его длины связей Sn-S и Sn-N оказываются короче аналогичных в триоловоорганических комплексах [60].

Авторы [61] исследовали *in vitro* противоопухолевую активность оловоорганических комплексов с производными 2,6-ди-*tert*-бутилфенола, содержащих фрагменты различных тиоамидов и ароматических тиолов. (Рис. 14)

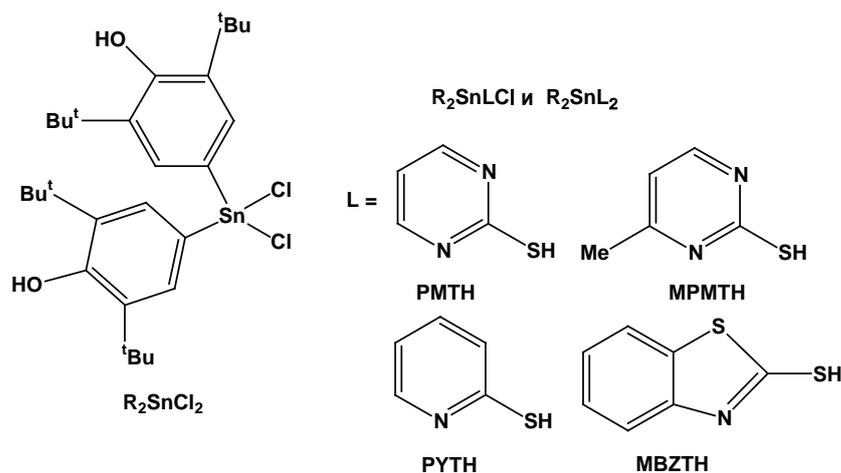


Рис. 14. Структурные формулы оловоорганических комплексов, содержащих 2,6-ди-*tert*-бутилфенол и лиганды на основе различных тиоамидов.

Методом РСА исследованы кристаллические структуры комплексов R_2SnCl_2 , $R_2Sn(PMT)_2$, $R_2Sn(MPMT)_2$, $R_2SnCl(PYT)$ и $R_2SnCl(MBZT)$ ($R = 3,5$ -ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил). Соединения с тиоамидами в кристаллическом состоянии являются ковалентными мономерами с искаженными тетраэдрической, октаэдрической и тригонально-бипирамидальной геометриями вокруг атома Sn (Рис. 15-19). В случае комплексов с меркаптопиримидином и меркаптопиридином (Рис. 16, 18) в элементарных ячейках были выделены два изомера. Внутримолекулярное взаимодействие $Cl1 \cdots O1_c = 3.103(4)$ Å [операция симметрии $c = x, 1/2 - y, 1/2 + z$] приводит к супрамолекулярной структуре соединения R_2SnCl_2 (Рис. 15).

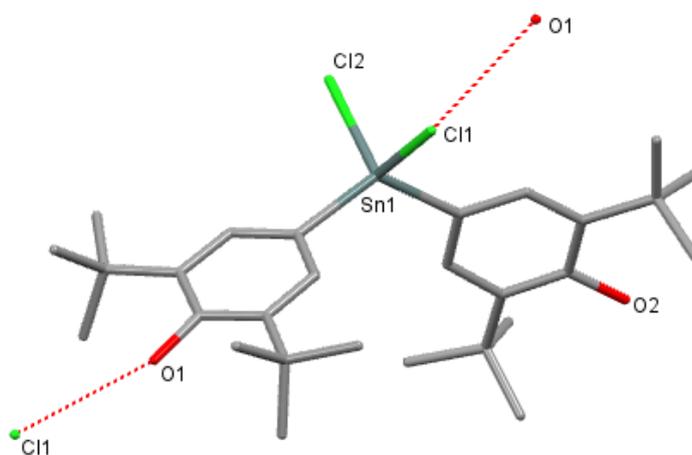


Рис. 15. Молекулярная структура комплекса R_2SnCl_2 . Атомы водорода не показаны.

В комплексе с меркаптопиримидином $R_2Sn(PMT)_2$ две *транс*-арильные группы связаны с атомом олова, формируя ось октаэдра (Рис. 16). Два депротонированных лиганда также связаны с атомом олова через серу. Супрамолекулярная структура соединения образована сильными водородными связями $O1[H1] \cdots N4 = 2.931(6)$ Å.

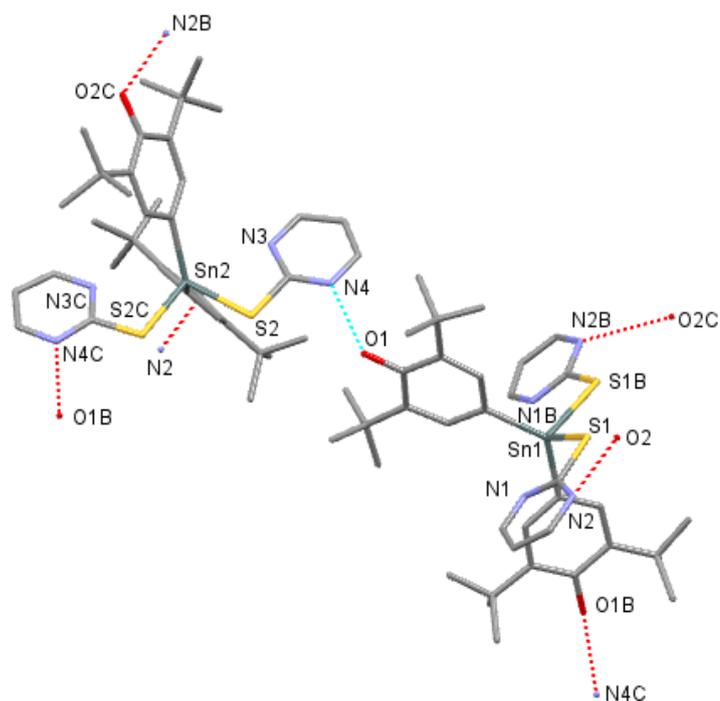


Рис. 16. Молекулярная структура комплекса $R_2Sn(PMT)_2$. Атомы водорода не показаны.

Тригонально-бипирамидальная геометрия комплекса $R_2Sn(MPMT)_2$ образуется за счет двух атомов углерода арильных групп и одного атома серы (S2), а также одного атома S1 и одного атома N4 от двух лигандов. Также образуются сильные водородные связи $O1[H1] \cdots N3 = 2,993(3) \text{ \AA}$ (Рис. 17).

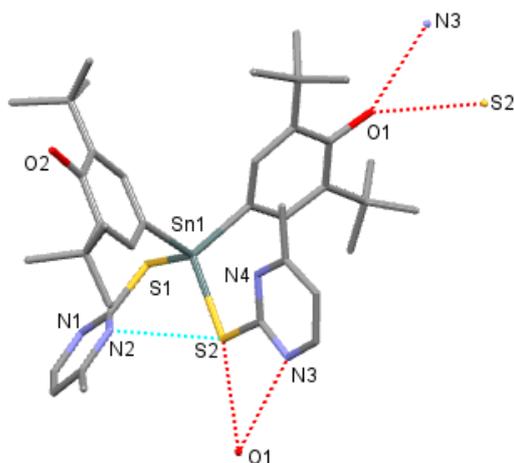


Рис. 17. Молекулярная структура комплекса $R_2Sn(MPMT)_2$. Атомы водорода не показаны.

В структурах соединений $R_2SnCl(PYT)$, $R_2SnCl(MBZT)$ вокруг атомов олова существует тригонально-бипирамидальное окружение с атомами N1, S1 и C11 или N2, S2 и

Cl2 в экваториальных плоскостях (Рис. 18, 19). Таким образом, формируется уникальная структура с аксиально-экваториальным расположением фенильных групп.

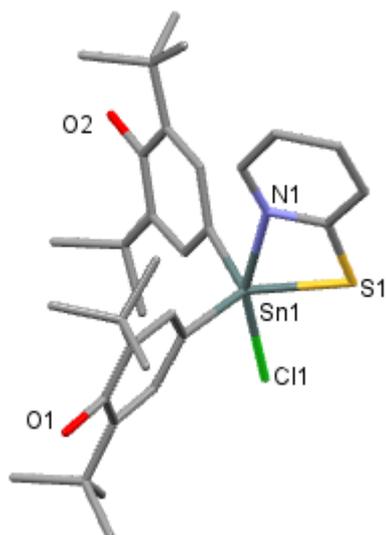


Рис. 18. Молекулярная структура комплекса $R_2SnCl(PYT)$. Атомы водорода не показаны.

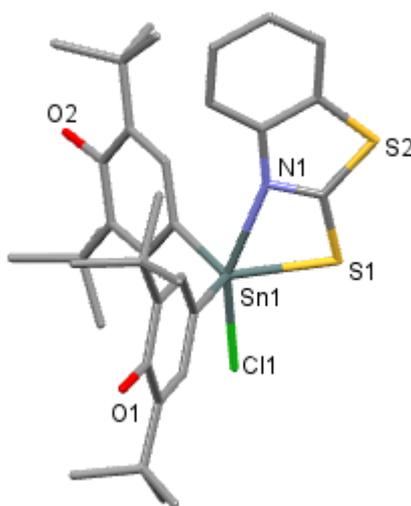


Рис. 19. Молекулярная структура соединения $R_2SnCl(MBZT)$. Атомы водорода не показаны.

Изучена *in vitro* цитотоксическая активность всех комплексов против клеточной линии аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7) и показано, что наиболее высокая противоопухолевая активность была обнаружена для комплекса $R_2Sn(MPMT)_2$ с тригонально-бипирамидальной геометрией ($IC_{50} = 0.58 \pm 0.1 \mu M$), что в 32 раза превышает активность цисплатина. Комплексы $R_2SnCl(PYT)$ и $R_2SnCl(MBZT)$ проявляют

незначительную активность. Структуры всех активных соединений характеризуются возникновением относительно устойчивых связей лиганд-Sn, например, Sn-N и Sn-S [61].

Механизм действия ООС до конца не изучен, но отличается от действия цисплатина, который взаимодействует с ДНК. Поэтому возможность применения оловоорганических соединений в качестве фармацевтических агентов по отношению к раковым клеткам, в том числе, к цисплатин-резистентным формам, представляется весьма перспективной.

1.4. Биологически активные соединения Au(I) и Au(III)

Наиболее распространенными степенями окисления золота в его соединениях являются Au(I) и Au(III), а также Au(0) в коллоидном золоте в водной среде. Соединения золота занимают отдельную область в бионеорганической химии. В ряду новых противоопухолевых соединений комплексам золота уделяют большое внимания из-за их высокой антипролиферативной активности, как правило, обусловленной биохимическими механизмами, отличными от таковых для цисплатина [62]. Использование соединений золота (I) в медицине началось с открытия Робертом Кохом антибактериальной активности $K[Au(CN)_2]$ на культивируемых бактериях туберкулеза. Низкая токсичность соединений золота и их относительная лабильность открыли перспективы для создания препаратов на основе этого элемента. В 1929 году Ж. Форестье предложил применять соли золота при лечении ревматоидного артрита. К началу 1930-х годов золотая терапия (хризотерапия) для лечения туберкулеза была прекращена в связи с её низкой эффективностью, но соединения золота, такие как ауранофин, ауротиоглюкоза и ауротиомалат, по-прежнему, широко используются в качестве антиревматоидных препаратов (Рис. 20) [63].

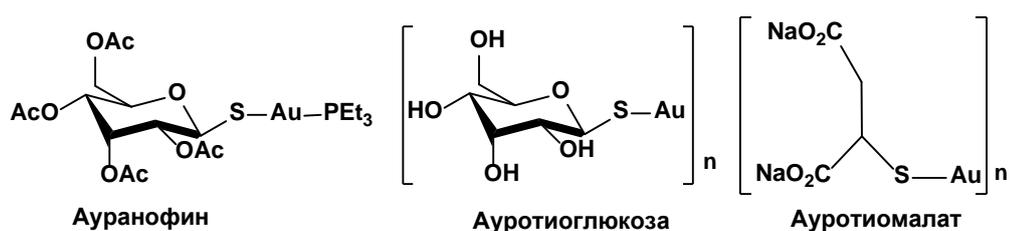


Рис. 20. Антиревматоидные препараты на основе соединений золота.

Ауранофин представляет особый интерес, поскольку его можно вводить перорально; он снижает активность ферментных комплексов лейкоцитов и лимфоцитов, замедляет синтез коллагена. Терапевтический эффект развивается постепенно и отмечается через 3-4 мес. (иногда 6 мес.) с момента приема препарата.

Традиционное использование соединений золота в медицине – это лечение ревматоидного артрита. Их антиревматоидная активность связана с

противовоспалительными свойствами. В последние годы значительно возрос интерес к использованию комплексов золота в качестве противораковых агентов [64-67].

Многофункциональные лиганды, содержащие донорные гетероатомы, такие как S, N и P, в последнее время привлекают повышенный интерес, так как они являются отличными линкерами для атомов металлов и способствуют образованию новых супрамолекулярных структур. Синтезированы гетерометаллические соединения с мезитил- и бифосфонатными мостиковыми лигандами общей формулой $[Au_2M(\mu\text{-mes})_2(\mu\text{-LL})][A]$ (dppe = 1,2-бис(дифенилфосфано)этан (**a**); dprru = 1,2-бис(ди-3-пиридилфосфано)этан (**b**); M = Ag, A = ClO_4^- , L-L = dppe (**c**), dprru (**d**); M = Ag, A = $SO_3CF_3^-$, L-L = dppe (**e**), dprru (**f**); M = Cu, A = PF_6^- , L-L = dppe (**g**), dprru (**i**)) (Схема 2) [68].

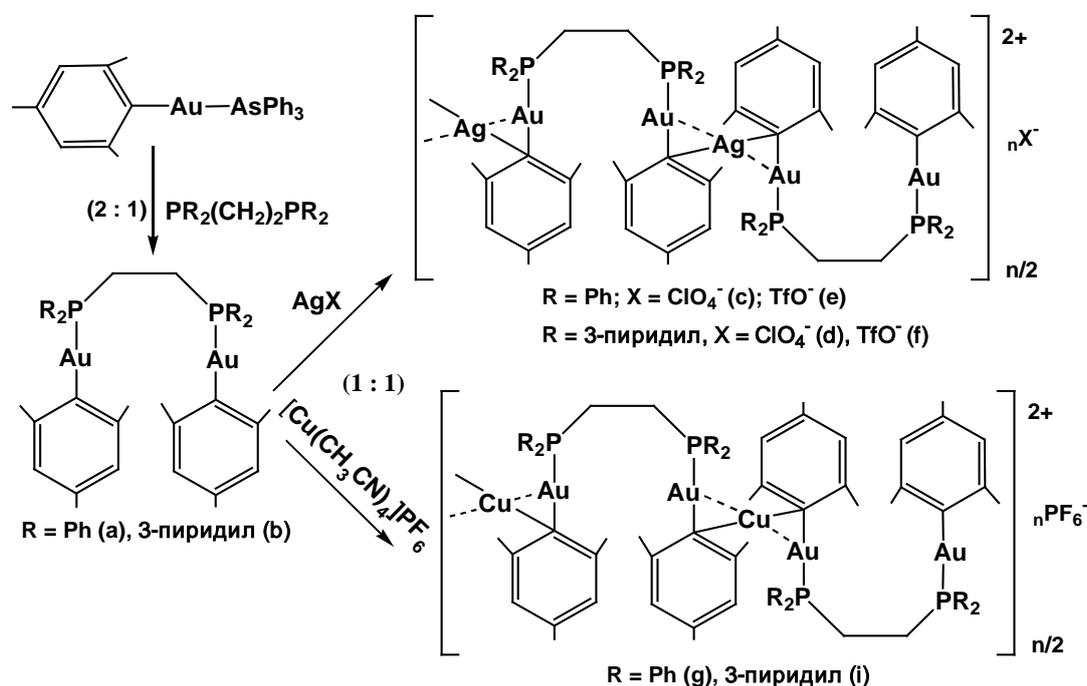


Схема 2.

Эти соединения характеризуются очень короткими Au-Au и Au-M расстояниями и люминесцируют в твердом состоянии при комнатной температуре или в замороженных растворах при 77 К. Соединения, вероятно, агрегируют в полимеры в твердом состоянии или концентрированных растворах.

Методом РСА определена структура соединения **b**. Молекула представляет собой димер с двумя симметричными единицами (Рис. 21). Атомы золота находятся в почти линейном окружении. Не наблюдается каких-либо внутри- или межмолекулярных Au-Au взаимодействий.

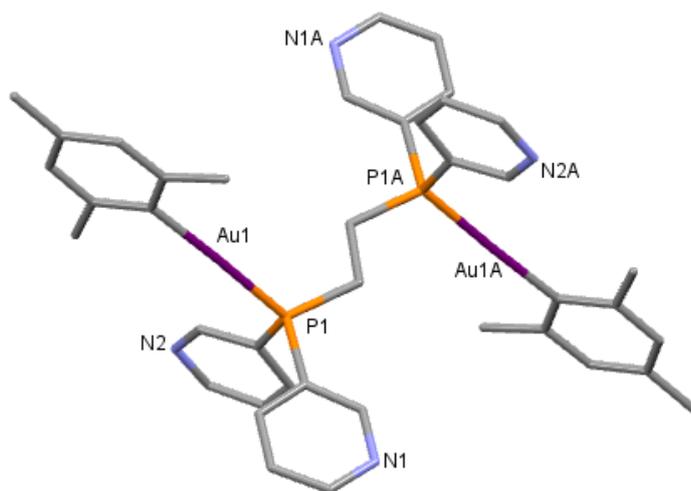


Рис. 21. Молекулярная структура димера **b**. Атомы водорода не показаны.

Также методом PCA была определена молекулярная структура катионного полимера $\{[\text{Au}_2\text{Ag}(\mu\text{-mes})_2(\mu\text{-dppr})]_n\}^{(n+)}$. Основная структурная единица катионного полимера представляет собой трехъядерный фрагмент (Рис. 22). Расстояния Au–Au, найденные в этой структуре, достаточно длинные, чтобы не рассматривать их взаимодействие. Отсутствие взаимодействий металл–металл может быть причиной того, почему данное соединение не люминесцирует.

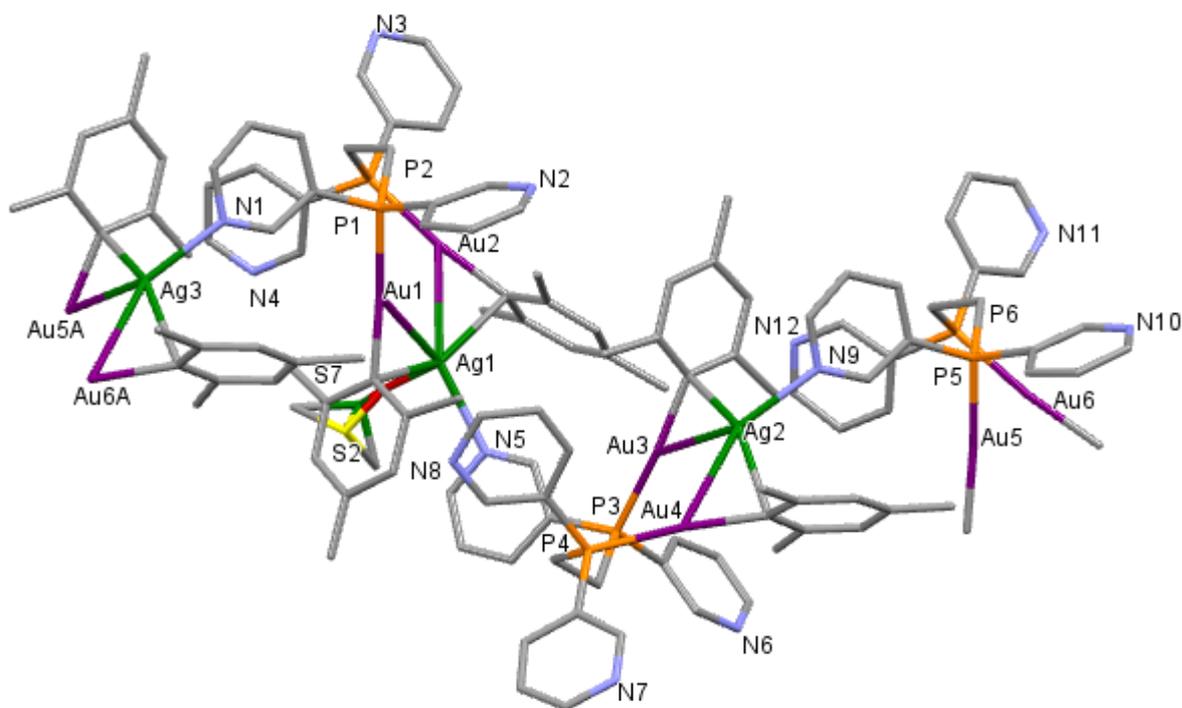


Рис. 22. Молекулярная структура катионного полимера $\{[\text{Au}_2\text{Ag}(\mu\text{-mes})_2(\mu\text{-dppr})]_n\}^{(n+)}$. Атомы водорода не показаны. Операция симметрии $i: (1-x, -y, -0.5+z)$.

Обнаружено, что соединения **d** и **f** проявляют умеренную антибактериальную активность, в то время как гетероядерные производные Au₂M (**a**, **b**, **c**, **d**, **e**, **f**) более активны против грамотрицательных бактерий даже по сравнению с исходным биядерным Au₂ соединением (**a**). Кроме того, они более активны, чем соли серебра (AgX; X = ClO₄⁻, SO₃CF₃⁻) против грамотрицательных и грамположительных бактерий. Соединения **d** и **f** также оказывают мощное противогрибковое действие.

Получена серия комплексов Au(I) общей формулы Au(L_n)(PPh₃), где HL_n представляет собой O-замещенное производное 9-дезагипоксантина (Рис. 23) и оценено их противораковое (*in vitro*) и противовоспалительное действие (*in vitro* и *in vivo*) [69].

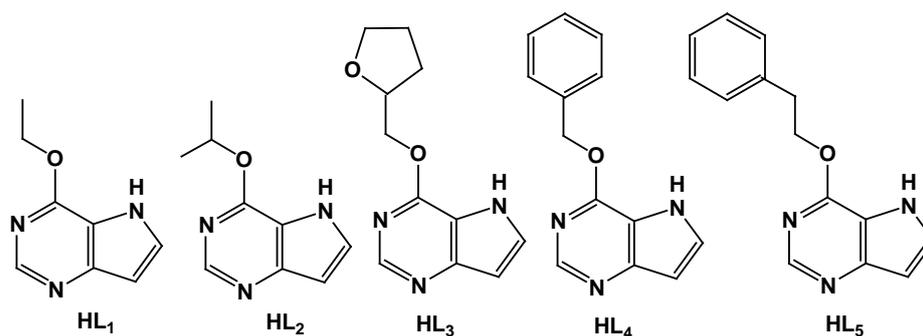


Рис. 23. Примеры O-замещенных производных 9-дезагипоксантина, используемых в качестве лигандов при синтезе комплексов Au общей формулы Au(L_n)(PPh₃).

Методом РСА установлено, что атом золота (I) в молекулярной структуре соединения Au(L₂)(PPh₃) линейно координируется одним атомом азота и одним атомом фосфора (Рис. 24). Кроме того, кристаллическую структуру соединения стабилизируют нековалентные взаимодействия С-Н...С и С-Н...N.

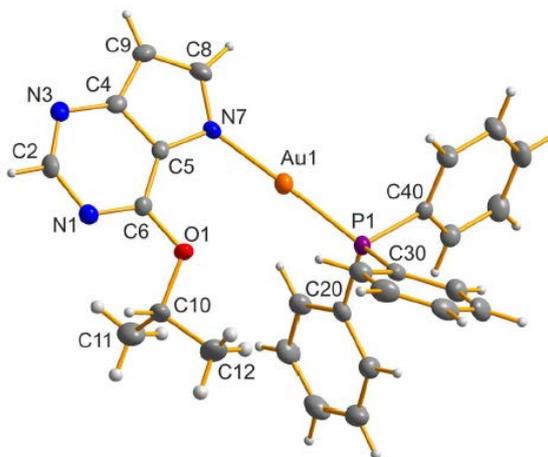


Рис. 24. Молекулярная структура соединения Au(L₂)(PPh₃).

Показано, что полученные комплексы проявляют высокую цитотоксичность против линий клеток рака человека, а именно: MCF-7 карциномы молочной железы, HOS

остеосаркомы, A549 карциномы легких, G361 злокачественной меланомы, HeLa эпителиоидной карциномы шейки матки, A2780 карциномы яичников, A2780R карциномы яичников, устойчивой к цисплатину, и 22Rv1 карциномы простаты с $IC_{50} < 0.6-5.3 \mu M$, в то время как комплекс $Au(L_2)(PPh_3)$ показал наиболее высокую активность, будучи в 20 раз более эффективным, чем цисплатин на клеточных линиях MCF-7 и HOS.

Алкильные комплексы Au(I) перспективны в качестве цитотоксических агентов [70]. Данные соединения показали высокую антипролиферативную активность против клеточных линий MCF-7 аденокарциномы молочной железы и HT-29 рака толстой кишки.

В то время как N-гетероциклические карбены (NHC) активно используются в каталитических реакциях для органического или промышленного синтеза, возможность применения их комплексов с переходными металлами в медицинских целях до сих пор находится на стадии разработки. Известно, что комплексы типа Au(I)-NHC индуцируют апоптоз клеток, действуя на митохондриальные мишени, а также за счет взаимодействия с различными белками или ферментами (например, тиоредоксинредуктазой) [71]. В работе [72] изучена антипролиферативная активность соединений Au(I)-NHC. Молекулярная структура одного из таких соединений была определена методом РСА (Рис. 25), который доказал типичную линейную геометрию катиона Au(I).

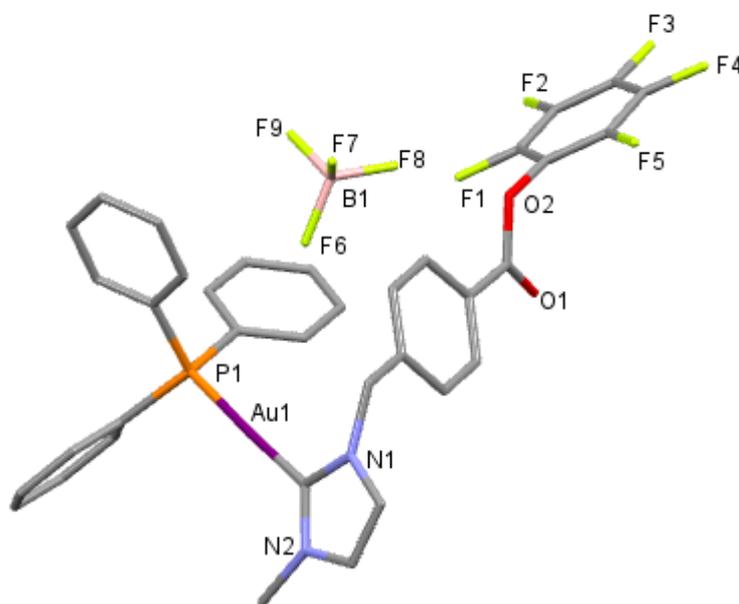


Рис. 25. Молекулярная структура комплекса Au(I) с N-гетероциклическим карбеном. Атомы водорода не показаны.

Скрининг антипролиферативных свойств данных соединений осуществлен на линии клеток рака яичника человека (A2780). Для оценки селективности соединений по отношению к раковым клеткам по сравнению со здоровыми клетками, комплексы были

также протестированы на эмбриональных клетках (НЕК-293Т) почки человека. Ингибирование роста клеток наблюдалось во всех клеточных линиях со значениями IC_{50} в диапазоне от 2 до 122 мМ после 72 ч инкубации. Обнаружено, что в отличие от эталонного ауранофина, на всех протестированных клеточных линиях данные соединения проявили определенную селективную антипролиферативную активность, будучи, по крайней мере, в 2 раза менее токсичными по отношению к здоровым НЕК-293Т клеткам.

Изучена цитотоксическая активность комплексов с 2-меркапто-бензотиазолом (mbztH) и 5-этокси-2-меркапто-бензимидазолом (EtbzimH): $[AuCl_4]^- [bztH_2]^+$, $[AuCl_4]^- [EtbzimH_2]^+ (H_2O)$, $[Au(Ph_3P)(mbzt)]$, $[Au(Ph_3P)(Clmbzt)]$ и $[Au(Ph_3P)(mtzd)]$, полученных при взаимодействии $H[AuCl_4]$ и $[Au(Ph_3P)Cl]$ с различными тиамидами (Рис. 26) [73].

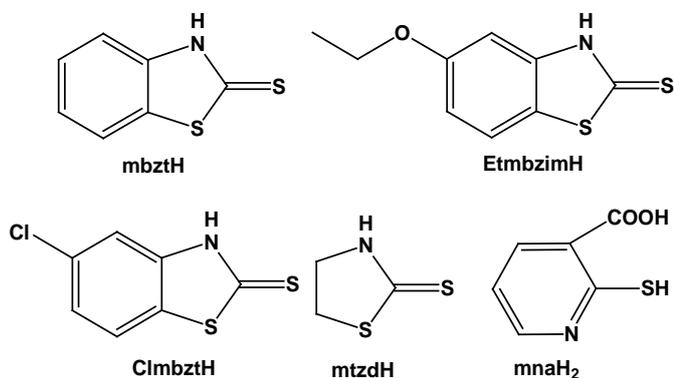


Рис. 26. Типы тиамидных лигандов в комплексах золота.

Кристаллические и молекулярные структуры соединений $[AuCl_4]^- [bztH_2]^+$, $[AuCl_4]^- [EtbzimH_2]^+ (H_2O)$, 2-сульфонат-никотининовой кислоты ($C_6H_5NO_5S$), $[Au(Ph_3P)(mbzt)]$ и $[Au(Ph_3P)(Clmbzt)]$ были определены методом РСА. Установлено, что комплексы $[AuCl_4]^- [bztH_2]^+$ и $[AuCl_4]^- [EtbzimH_2]^+ (H_2O)$ представляют собой ионные соли, содержащие противоион $AuCl_4^-$. Образование водородных связей стабилизирует супрамолекулярную структуру комплексов (Рис. 27).

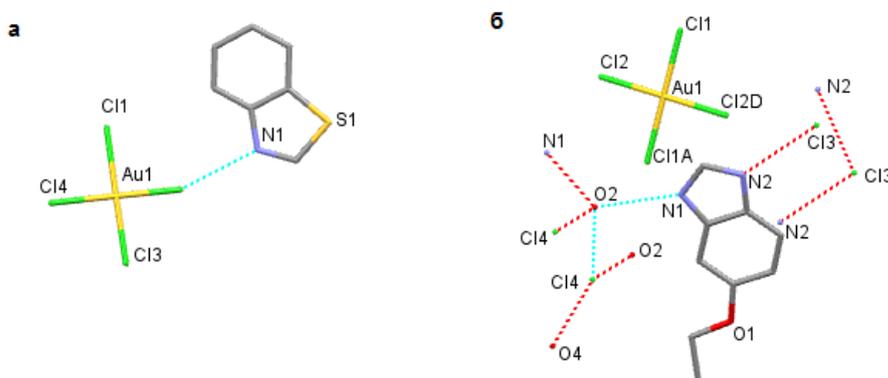


Рис. 27. Водородные связи в молекулярных структурах соединений $[AuCl_4]^- [bztH_2]^+$ (а) и $[AuCl_4]^- [EtbzimH_2]^+ (H_2O)$ (б). Атомы водорода не показаны.

В соединениях $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{mbzt})]$, $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Clmbzt})]$ конфигурация внутренней сферы комплекса Au(I) линейная (Рис. 28).

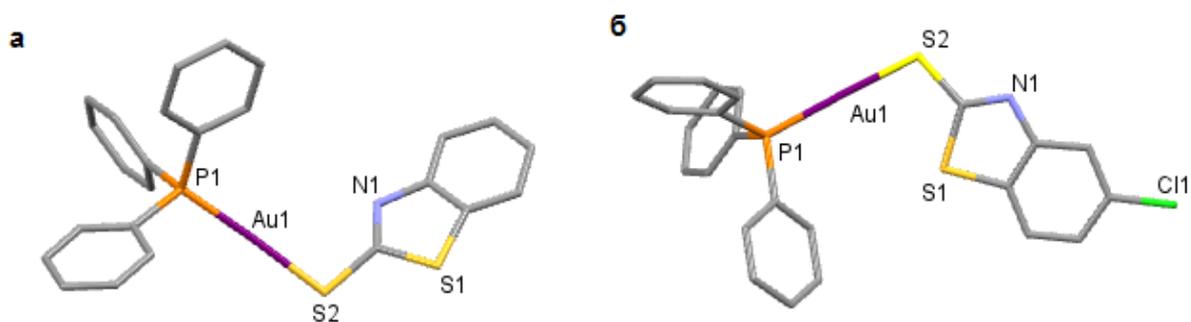


Рис. 28. Молекулярные структуры комплексов $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{mbzt})]$ (а) и $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Clmbzt})]$ (б). Атомы водорода не показаны.

Образование смешаннолигандных комплексов $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{mbzt})]$, $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Clmbzt})]$ и $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{mtzd})]$ указывает на возможную каталитическую роль AuCl_4^- в окислении лигандов. Комплексы $[\text{AuCl}_4^-][\text{EtbzimH}_2]^+(\text{H}_2\text{O})$ и $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{mtzd})]$, содержащие Au(III) и Au(I) показали более высокую *in vitro* цитотоксичность против клеточных линий леймиосаркомы, хотя между комплексами $\text{AuCl}_4^-[\text{bztH}_2]^+$, $[\text{AuCl}_4^-][\text{EtbzimH}_2]^+(\text{H}_2\text{O})$, $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Clmbzt})]$ и $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{mtzd})]$ нет никаких существенных различий по цитотоксической активности. Эти комплексы также оказались более активны, чем цисплатин.

За последнее десятилетие в качестве противораковых агентов была синтезирована и испытана серия дитиокарбаматных производных Au(III), показавшая очень высокую активность [74, 75]. В основе разработки данных соединений лежат химические особенности фрагмента металл-дитиокарбамат (ДТК). Дитиокарбаматы – это бидентатные лиганды, которые могут образовывать с ионами металла устойчивые внутрикомплексные соединения, обеспечивая устойчивость комплексов благодаря "хелатному эффекту". Кроме того, растворимость получаемых комплексов металлов может меняться за счет изменения состава дитиокарбамата. В частности, был синтезирован ряд дитиокарбаматных производных золота типа $[\text{Au}^{\text{III}}\text{X}_2(\text{DTC})]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$, DTC = различные дитиокарбаматные лиганды, активность которых была к активности цисплатина [76, 77] (Схема 3).

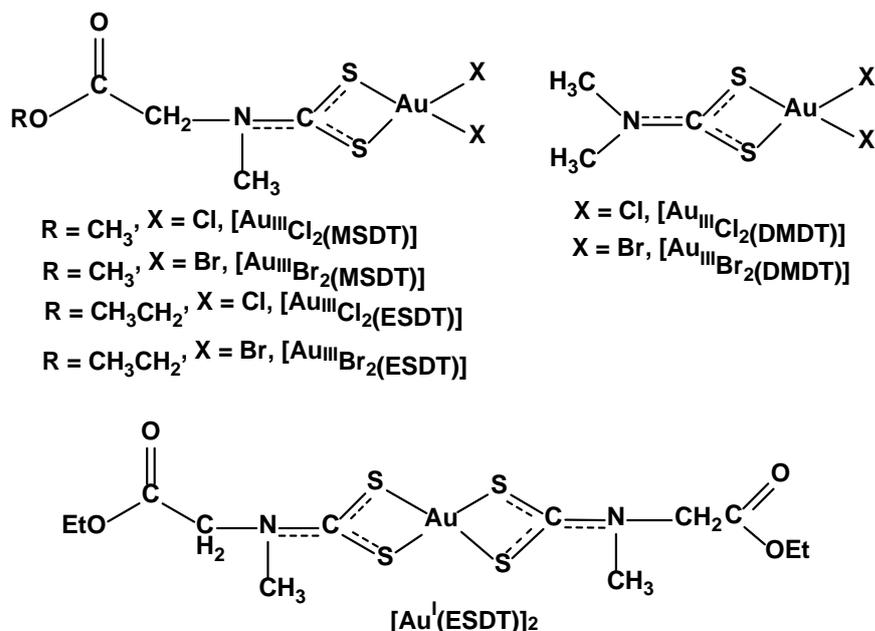


Схема 3. $X = \text{Cl}, \text{Br}$; DMDT = N,N-диметилдитиокарбамат $((\text{CH}_3)_2\text{NCSS}^-)$; MSDT = метилсаркозиндитиокарбамат $(\text{CH}_3\text{O}(\text{O})\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CSS}^-)$; ESDT = этилсаркозиндитиокарбамат $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CSS}^-)$.

В сравнительных исследованиях *in vitro* цитотоксичности препаратов Pt(II)–, Pd(II)– и Au(III)–MSDT-производных (MSDT = метилсаркозиндитиокарбамат) с использованием клеток рака шейки матки человека (HeLa) и лейкозных промиелоцитов человека (HL60), комплексы золота (III) показали гораздо более высокую активность по сравнению с цисплатином и комплексами платины (II) в тех же экспериментальных условиях ($\text{IC}_{50} = 1 \mu\text{M}$ против 2, 5 и 15 μM соответственно), индуцируя апоптоз, особенно в клетках HL60 [78].

Соединения типа $[\text{Au}^{\text{III}}\text{X}_2(\text{MSDT})]$ (Схема 3) также были протестированы на клеточных линиях острого миелолейкоза [79]. По сравнению с соответствующим аналогом Pd(II) [80], они способны подавлять рост клеток во всех тестируемых миелоидных клеточных линиях, при этом значения IC_{50} в десять раз ниже, чем у эталонного препарата цисплатина.

Проникновение терапевтических средств в клетку является довольно сложной задачей из-за клеточной мембраны, которая представляет собой непроницаемый барьер для большинства лекарств. Для решения этой проблемы, в последние десятилетия были разработаны несколько систем доставки, в том числе доставка лекарственного средства к обширным опухолям при легочной терапии, восстановлении и регенерации тканей в центральной нервной системе [81-92]. В последнее время большое внимание уделяется использованию специфических молекул, способных доставить цитотоксичный комплекс металла к опухоли. Представляет интерес функционализация различных производных

пептидов с переходными металлами, обеспечивающая доставку таких соединений в раковые клетки с помощью пептидных транспортеров с последующим внутриклеточным воздействием металла [93-95]. Исходя из этих соображений, были получены пептидодитиокарбаматные (dtc) комплексы Au (III), сочетающие противоопухолевые свойства и отсутствие нефротоксичности наряду с улучшенной биодоступностью за счет использования пептидных транспортеров (Схема 4) [95].

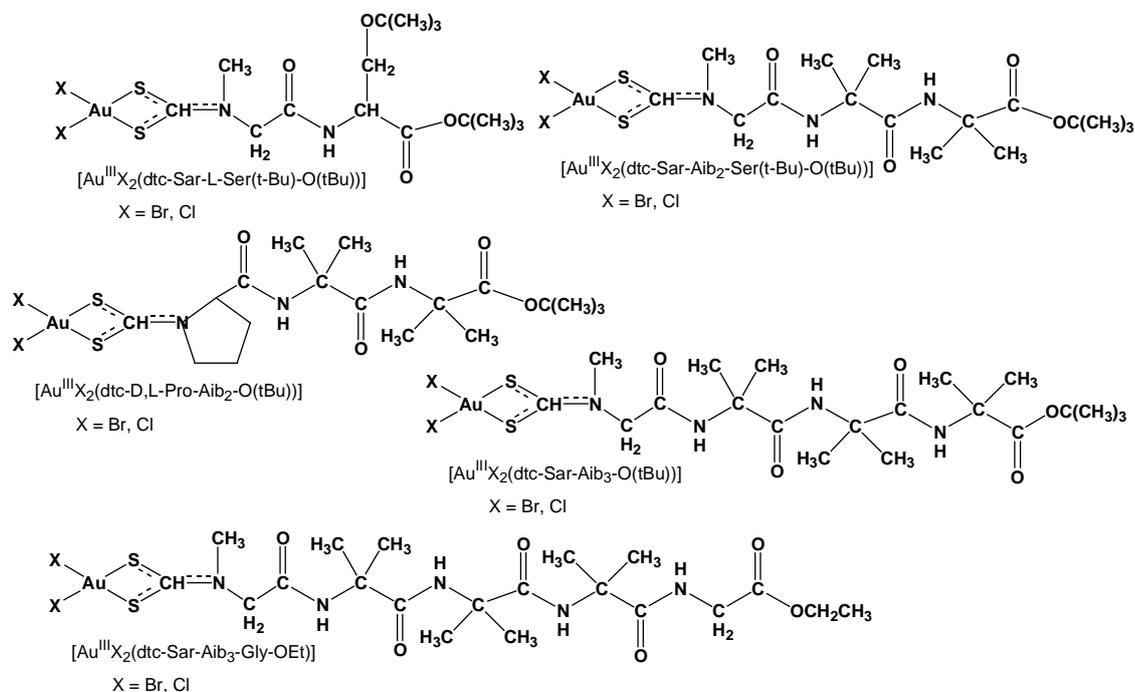


Схема 4. Пептидомиметики Au(III). Sar = саркозин, N-метилглицин; Aib = α -аминоизомасляная кислота, 2-метилаланин.

Предварительные *in vitro* результаты цитотоксичности были проведены на пяти линиях рака предстательной железы человека PC-3, цисплатин-чувствительной (2008) и цисплатин-резистентной (2008-R) аденокарциномой яичников и лимфомой Ходжкина L540 [93] по сравнению с цисплатином в течение 72-часового инкубирования. Соединение $[Au^{III}Cl_2(dtc-D,L-Pro-Aib_2-O(t-Bu))]$ оказалось наиболее активным со значением IC_{50} 3.0 ± 0.2 μM по отношению к клеточной линии PC-3, а также показало сравнимую эффективность против цисплатин-чувствительных (2008) и резистентных (C13) клеточных линий аденокарциномы яичников с значениями IC_{50} 8.2 ± 0.7 и $7.8 \pm 0.5 \mu M$ соответственно. Оно также проявило подобную противоопухолевую активность по отношению к лимфоме Ходжкина L540, значение IC_{50} составляет 2.2 ± 0.2 μM . Следует отметить, что цитотоксическая активность этого соединения превосходит эффект цисплатина (значения IC_{50} в диапазоне от 3.3 до 117.2 μM) на всех протестированных клеточных линиях.

Исследованы противоопухолевые свойства пятикоординационных комплексов Au(III) с полипиридил-замещенными лигандами (Рис. 29) [96].

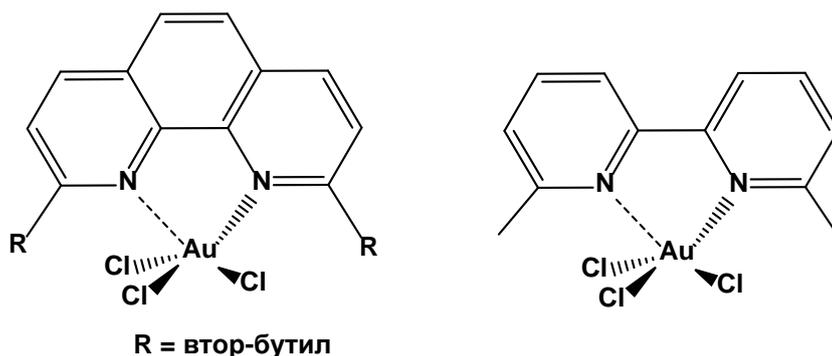


Рис. 29. Структурные формулы комплексов Au(III) с полипиридил-замещенными лигандами.

Показано, что пятикоординационные комплексы Au(III), обладающие искаженной геометрией квадратной пирамиды (Рис. 29), имеют высокую стабильность в биологических средах по сравнению с традиционными плоскоквдратными комплексными ионами. Также установлено, что комплекс с фенантролином обладает более мощной *in vitro* цитотоксической активностью, чем цисплатин, тогда как для комплекса с бипиридилем *in vitro* активность ограничена. Несмотря на перспективные *in vitro* результаты, для комплекса с фенантролином ограничена противоопухолевая активность *in vivo*. Установлено, что данное соединение интенсивно связывается с белком альбумином, и этот тип связывания ограничивает *in vivo* противоопухолевую активность.

Таким образом, использование полифункциональных комплексов Au(I) и Au(III) на основе N, O, S-донорных лигандов можно рассматривать как потенциальные физиологически активные агенты для терапии рака.

1.5. Биологическая активность соединений редкоземельных элементов

Редкоземельные элементы (РЗЭ) в их стабильном окисленном состоянии обычно образуют трехвалентные катионы, различия в химических свойствах которых в основном определяются ионными радиусами, которые уменьшаются от лантана до лютеция [97, 98]. Химия лантанидов (Ln) существенно отличается от химии главных групп и переходных металлов из-за наличия 4f- орбиталей, которые пространственно "заглублены" внутри атома и экранированы от поля лигандов. Ln(III) образуют координационные комплексы с широким спектром лигандов. Ионы Ln(III) являются типичными кислотами Льюиса из-за высокой плотности заряда, и они предпочитают связываться с атомами жестких оснований, а именно, O-лигандами. Высокое координационное число (КЧ) Ln(III) (> 6) обусловлено

отсутствием каких-либо связей направленного характера и большим ионным радиусом, в результате чего лиганды комплекса занимают позиции, которые сводят к минимуму стерическое отталкивание между лигандами, а потому лиганды внутренней сферы часто не образуют идеальный координационный полиэдр. Ионы Ln(III), кроме La(III) и Lu(III) имеют неспаренные f-электроны и, следовательно, являются парамагнитными. Значения магнитного момента, как правило, отклоняются от спинового значения только из-за сильного спин-орбитального взаимодействия. Ион Gd(III) обладает максимальным числом (7) неспаренных электронов с магнитным моментом 7.94 μ_B , но наибольшими значениями магнитного момента (10.4–10.7 μ_B) обладают ионы Dy(III) и Ho(III). В Gd(III) электроны имеют параллельные спины и этот высокий парамагнетизм в сочетании с достаточно медленной скоростью электронной релаксации делает комплексы Gd(III) с макроциклическими органическими лигандами подходящими в качестве контрастных агентов в клинической магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Соединения РЗЭ обладают нефротоксическим действием на почки млекопитающих, однако, механизм их действия изучен недостаточно. Соли LaCl₃, CeCl₃, NdCl₃ при введении в желудок мышей при дозе 2-10 мг/кг вызывают нефрит, некроз эпителиальных клеток и окислительный стресс почек, а также, снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы и уменьшение концентрации естественных антиоксидантов – глутатиона, аскорбиновой кислоты и тиолсодержащих компонентов крови [99]. С высокой вероятностью можно связывать токсическое действие лантанидов с индуцированием окислительного стресса. Токсичность хлоридов увеличивается в ряду La < Ce < Nd. Высокие дозы хлоридов лантанидов (20 мг/кг веса) вызывают окислительный стресс у мышей, ускоряют пероксидное окисление липидов [100].

Лантаниды образуют устойчивые комплексы [LnL(NO₃)₂·2H₂O]NO₃, (Ln = La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Er) с полидентатными основаниями Шиффа, (L = N,N-бис(2-гидрокси-1-нафтилиден)-1,6-гексадиимин). Центральный ион Ln(III) координирован двумя атомами азота иминогрупп и двумя атомами кислорода фенольных групп [101] (Схема 5). Возбуждающее облучение с длиной волны 396 нм приводит к люминисценции комплексов Sm, Tb, Eu. Лиганд способствует переносу энергии от источника к иону металла. Энергетическая щель между нижним триплетным основным состоянием лиганда и нижним возбужденным состоянием Sm(III), Tb(III), Eu(III) способствует легкому процессу переноса энергии, что позволяет рассматривать эти соединения как потенциальные люминесцентные материалы для супрамолекулярных наноустройств и лазерных материалов. Обнаружена высокая антимикробная активность этих комплексов по отношению к патологическим

бактериям *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli*; при этом активность свободного лиганда оказалась значительно ниже.

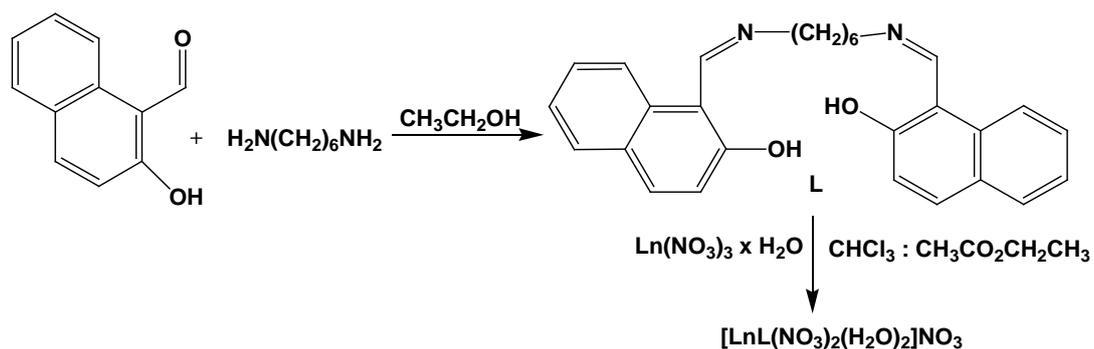


Схема 5.

Аналогичным действием обладают комплексы $[ML_2Cl_3] \cdot 2H_2O$ с сульфаметоксазолом, антибактериальная активность по отношению к грамположительным организмам (*Staphylococcus aureus*) выше, чем к грамотрицательным (*Escherichia coli*). Лиганд ингибирует рост на 44%, а комплексы оказывают более эффективное действие 54–90% на *S. aureus* [102].

Активность комплексов Ln с тетрадентатным основанием Шиффа (Схема 6) как ловушек свободных радикалов изучена в ДФПГ-тесте по взаимодействию со свободным радикалом дифенилпикрилгидразилом [103].

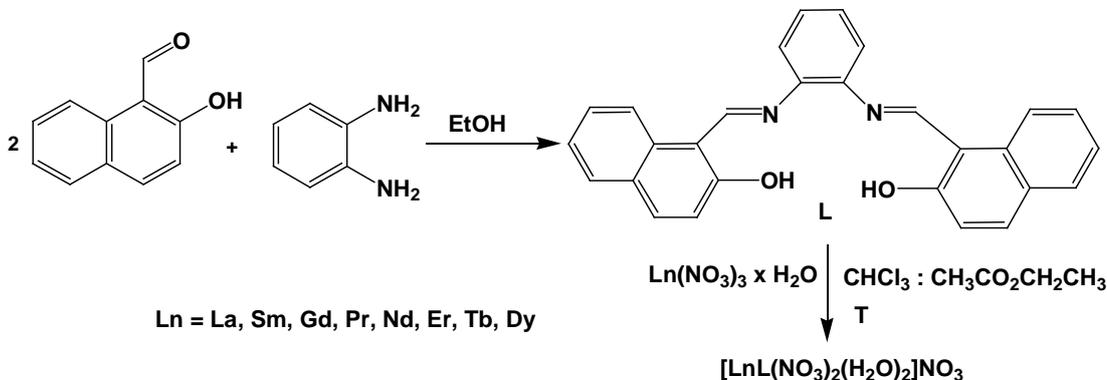


Схема 6.

Комплексы оказались более эффективными восстановителями свободного радикала, чем сам лиганд, что может быть связано с перераспределением электронной плотности и большей поляризуемостью связи O-H при образовании комплексов с ионом Ln(III), в результате атом Н имеет большую способность к переносу. Соединения Dy(III) и Tb(III) проявили максимальную антирадикальную активность, что, возможно, обусловлено размерами центрального иона.

Методом РСА изучены кристаллические и молекулярные структуры лантанидов с тетрадентатным основанием Шиффа состава $[Pr(NO_3)_3(MeOH)L]$ и $[Sm(NO_3)_3L] \cdot MeOH$, где

L – N,N'-бис(пиридин-2-илметил)циклогексан-1,2-диамин [104]. Кристаллическая структура Pr комплекса (Рис. 30), состоит из димерных единиц с водородными связями, удерживаемых вместе за счет стэкинг-взаимодействия пиридиновых колец. Атом Pr(III) окружен семью атомами кислорода, принадлежащих трем бидентатным хелатирующим нитрогруппам и координированной молекуле метанола, а также четырьмя атомами азота, принадлежащими основанию Шиффа. Координационная геометрия вокруг празеодима слишком искажена, чтобы утверждать о каком-либо правильном многограннике. Установлено наличие в структуре внутримолекулярных водородных связей: O3–H(O1) = 2.307 Å, которые способствуют дополнительной стабилизации.

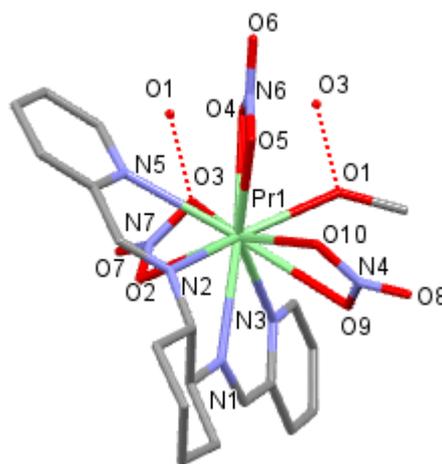


Рис. 30. Молекулярная структура комплекса [Pr(NO₃)₃(MeOH)L]. Атомы водорода не показаны.

Кристаллическая структура комплекса Sm (Рис. 31) состоит из [Sm(NO₃)₃L] единиц, удерживаемых вместе за счет π-π-взаимодействия пиридиновых колец. Атом Sm(III) окружен шестью атомами кислорода, принадлежащими трем бидентатным хелатирующим нитрогруппам и четырьмя атомами азота, входящим в состав основания Шиффа. Координационный полиэдр вокруг атома Sm(III) описан как пентагональная бипирамида с экваториальной плоскостью, занимаемой четырьмя атомами азота основания Шиффа и одной нитрогруппой, в то время как апикальную позицию занимают оставшиеся две другие нитрогруппы. В структуре обнаружен короткий контакт между молекулой метанола и одной из нитрогрупп O9–O10 = 2.910 Å.

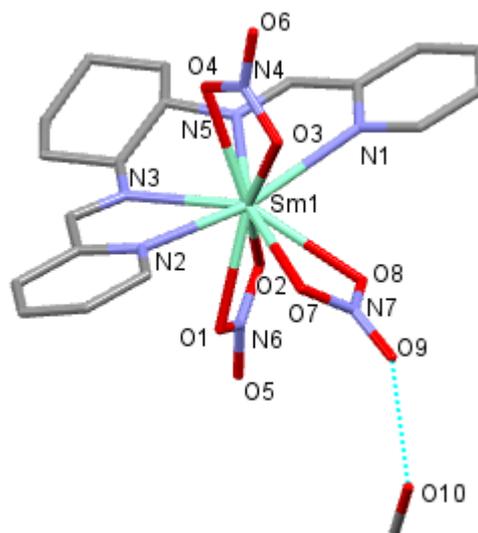


Рис. 31. Молекулярная структура комплекса $[Sm(NO_3)_3L] \cdot MeOH$. Атомы водорода не показаны.

Карбонат лантана (FosrenolTM) [105] применяют для лечения гиперфосфатемии для предотвращения накопления излишнего количества фосфат ионов. У здоровых людей среднесуточная потребность в фосфат-ионах составляет 1.0–1.5 г/день, избыточное количество поступает в кишечник или выводится почками. La(III) связывает PO_4^{3-} в виде малорастворимых фосфатов.

На российский фармацевтический рынок в 2000 г вышел препарат Эплан, ЗАО "ОБЕРОН", ГОСТ Р51579-2000 [106]. Он получен на основе соли лантана и полиоксисоединений без применения антибиотических, гормональных средств (Рис. 32).

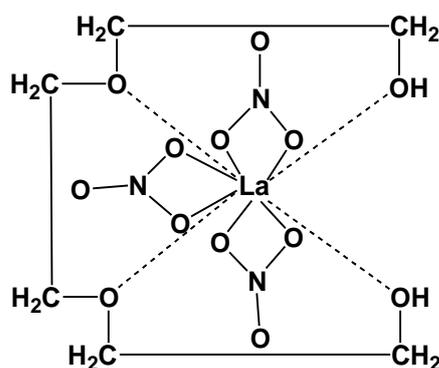


Рис. 32. Структурная формула Эплана.

Препарат обладает одновременно эффективным ранозаживляющим, регенерирующим, бактерицидным, защитным действием, предотвращает инфицирование, ускоряет заживление ран, термических и химических ожогов, гнойничковых поражений кожи. Показания к применению: различные ожоги и обморожения, раны, порезы кожи; трофические язвы и пролежни; пиодермия (стафилококковая и стрептококковая),

микробная экзема, вирусная инфекция (герпес, бородавки, кандиломы, папилломы). Побочные явления не выявлены. Эплан нетоксичен, не имеет противопоказаний к многократному и длительному применению. Препарат по эффективности и широте спектра действия аналогов в России и за рубежом не имеет.

Соединения, обладающие фотоактивированной цитотоксичностью, представляют интерес для селективного воздействия на раковые клетки. По сравнению с 3d–5d комплексами металлов существует незначительное число примеров комплексов лантанидов, демонстрирующих фотоиндуцированную биологическую активность [107].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) применяется для выборочного повреждения раковых клеток под действием света с длиной волны 620–850 нм. Фотофрин – лекарственный препарат на основе порфирина, разрешенный к применению, генерирует синглетный кислород при фотоактивации красным светом при 633 нм [108]. Комплексы Ln(III) с фотоактивными органическими лигандами перспективны как фотоцитотоксичные агенты, считается, что они будут малотоксичными в темноте вследствие их редокс-стабильности [109, 110].

Комплексы тексафиринов (макроциклы на основе пентааза-основания Шиффа) заслуживают внимание исследователей в связи с их особыми фотофизическими свойствами и перспективами для ФДТ. Тексафирины представляют собой моноанионный лиганд с пятью *N*-донорными атомами, макроциклическая полость, приблизительно, на 20% шире, чем у порфиринов, что приводит к образованию устойчивых комплексов состава 1:1 с более крупными атомами металлов, например Ln(III). Тексафирины устойчивы к окислению, но более чувствительны к восстановлению, что делает их более редокс-активными в биологической среде. Максимум поглощения света у этих соединений лежит в ближней ИК области (>700 нм). Эта особенность улучшает проникаемость активирующего излучения в ткани организма и является одним из критериев идеального агента для ФДТ. Имеются положительные примеры применения тексафиринов Gd, Lu для терапии метастазов в мозге при раке легких [111]. Структура тексафирина представлена на рисунке 33.

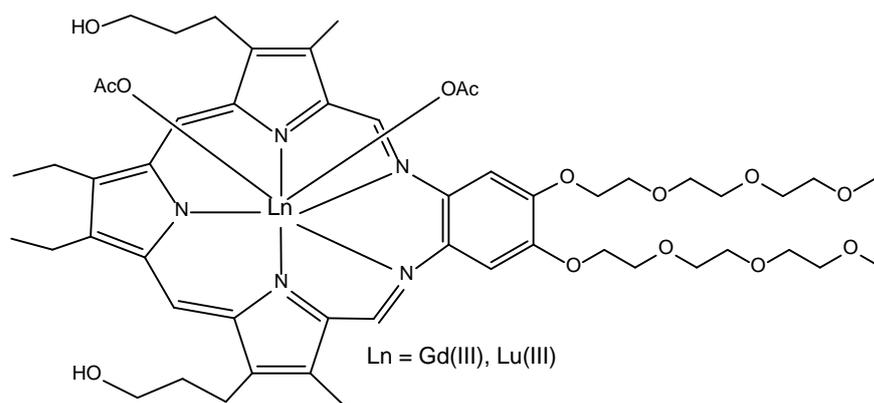


Рис. 33. Комплексы Ln(III) с тексафирином.

Тексафирин Gd (мотексафин гадолия, MGd) проявил свойства радио- и хемосенсибилизатора в терапии рака [112]. В отсутствие кислорода MGd промотирует образование гидроксильных радикалов, а в присутствии кислорода он восстанавливается и последующее взаимодействие с O₂ приводит к генерированию супероксид анион-радикала. В присутствии внутриклеточных антиоксидантов MGd образуются активные метаболиты кислорода, ускоряющие апоптоз. Время жизни пациентов при метастазированном раке мозга при использовании совместно радиологического облучения и MGd увеличивается на 4 месяца.

Комплексы лантанидов с 1,10-фенантролином находят различное терапевтическое применение. La(L)₂(NO₃)₃ и Gd(L)₂(NO₃)₃, где L = основание N,N- 1,10-фенантролина, (phen), (dpq), (dppz) [113] (Рис. 34).

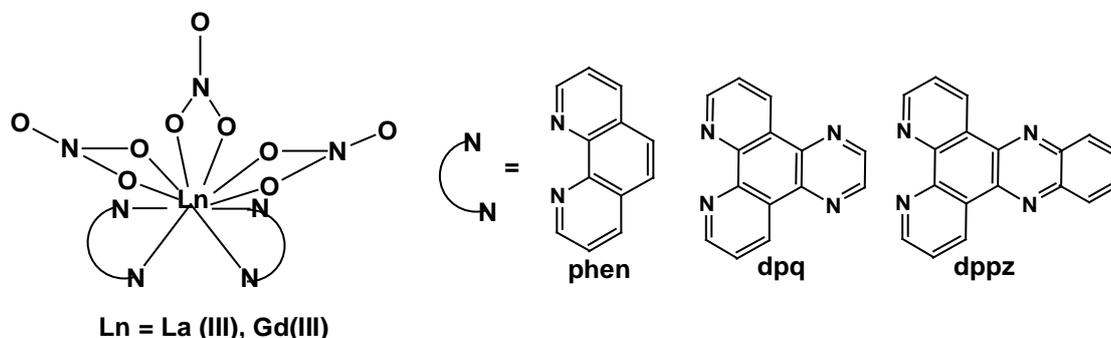


Рис. 34. Комплексы La(III) и Gd(III) с лигандами на основе фенантролина.

Комплексы La, Gd с фенантролином [Ln(L)₂(NO₃)₃] вызывают фотоиндуцированное расщепление ДНК, а комплексы La(dppz)₂(NO₃)₃ проявляют значительную цитотоксичность к клеткам HeLa при УФ-облучении. Комплексы лантанидов с тридентатным терпиридиновым лигандом, который легко может быть функционализован по 4 положению, находят различное применение, в частности, в ФДТ [114].

Серия смешаннолигандных комплексов Ln, содержащих терпиридиновые и ацетилацетонатные лиганды проявляет фотоактивность [115] (Рис. 35).

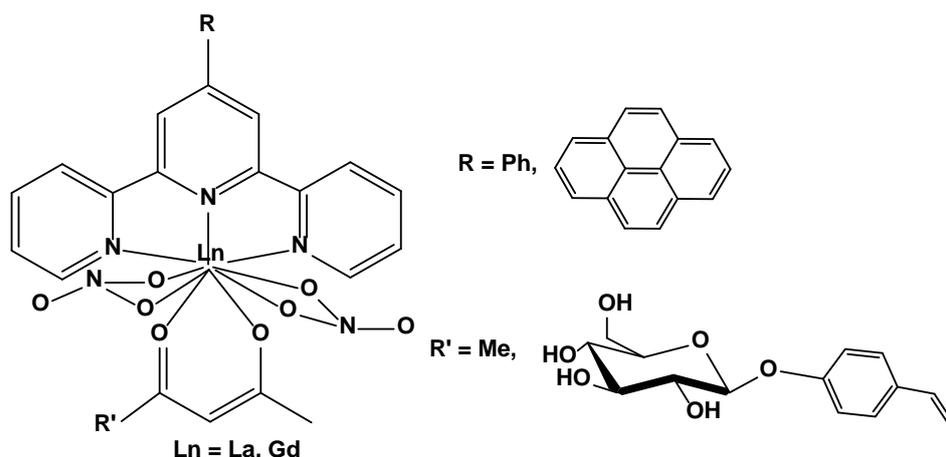


Рис. 35. Комплексы лантанидов на основе модифицированного терпиридина.

Самым известным примером использования в медицине комплексов лантанидов является способность хелатов Gd(III) выступать в качестве контрастных реагентов в клинической радиологии. МРТ создает 3D визуализацию распределения жидкостей в организме *in vivo* [116]. Около 30–40% клинических МРТ сканов проводится с помощью контрастных агентов на основе Gd(III), который увеличивает скорость релаксации протонов воды и приводит к увеличению интенсивности сигналов. Существенным ограничением применения Gd(III) в высоких концентрациях является его токсичность. Поэтому применяемые комплексы должны обладать высокой термодинамической и кинетической стабильностью. Молекулярный дизайн комплексов Gd осуществляется с целью снижения токсичности до биологически приемлемого уровня ($LD_{50} = 10$ мМ/кг). Например, агенты для МРТ $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ (MagnevistTM) и $[Gd(DOTA)(H_2O)]^-$ (DotaremTM), где DTPA = диэтилентриаминпентаацетат, DOTA = 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраацетат (Рис. 36) вводятся в высоких концентрациях – около 1 мМ в кровь [117].

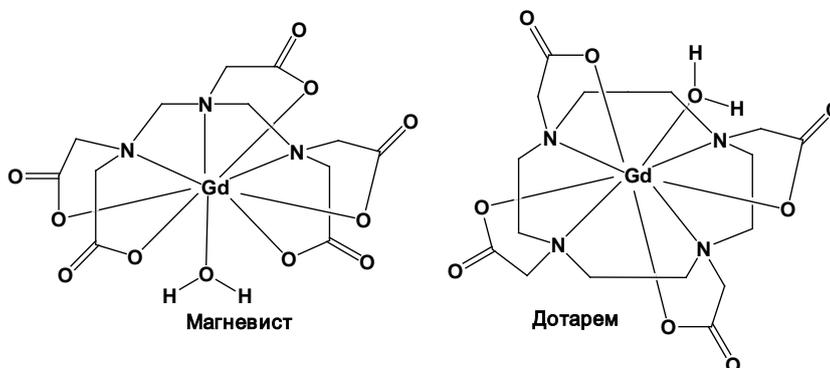


Рис. 36. Структурные формулы клинических препаратов на основе Gd(III).

Люминесцентные свойства ионов Ln(III) позволяют использовать соединения на их основе в области биомедицины в качестве биомаркеров и визуализирующих агентов [118]. Для снижения побочных эффектов от применения комплексов лантанидов следует вводить в их молекулы антиоксидантный органический фармакофорный фрагмент. Ранее упоминалось, что производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола находят широкое применение в промышленности и медицине в качестве антиоксидантов и миметиков витамина Е [16]. В связи с этим, координационные соединения лантанидов с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола могут представлять интерес в медицине в качестве потенциальных антиоксидантов, противовоспалительных средств и визуализирующих агентов.

1.6. Анализ кристаллических структур соединений металлов на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола

Известно, что сила О-Н-связи слабее, если объемные заместители, такие как *трет*-бутильная группа, введены в *орто*-положения, и кроме того, важное значение имеет электронное влияние заместителей, находящихся в *пара*-положении. Ранее было изучено молекулярное строение 2,6-ди-*трет*-бутилфенола при 110 К [119]. Обнаружено, что соединение кристаллизуется в моноклинной сингонии, пр.гр. $P 2_1/c$, $a = 7.1369(2)$, $b = 18.6755(6)$, $c = 9.8009(4)$ Å, $\beta = 103.694(3)^\circ$, $V_{\text{яч}} = 1269.18$ Å³, $Z = 4$. Гидроксильная группа фенола лежит в одной плоскости с фенильным кольцом, и вследствие стерических затруднений, создаваемых двумя *трет*-бутильными фрагментами, ОН-группа не участвует в образовании водородных связей (Рис. 37).

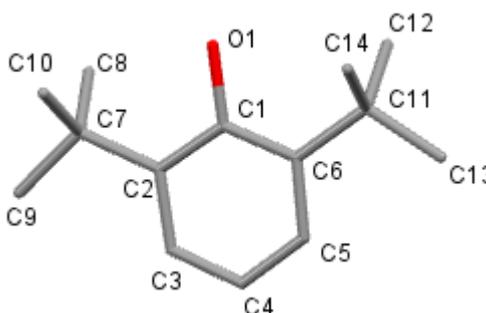


Рис. 37. Молекулярная структура 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Атомы водорода не показаны.

Комплексы металлов, содержащие фрагменты пространственно-затрудненного фенола, широко используются в настоящее время в качестве моделей процесса переноса электронов; они имеют также и прикладное значение [120]. В частности, некоторые металлокомплексы β -дикетонатов являются эффективными антиоксидантами [121]; их

эффективность возрастает в присутствии фенольных стабилизаторов. В работе [122] синтезирован 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)ацетилацетонат меди (II) и изучена его кристаллическая структура (Рис. 38).

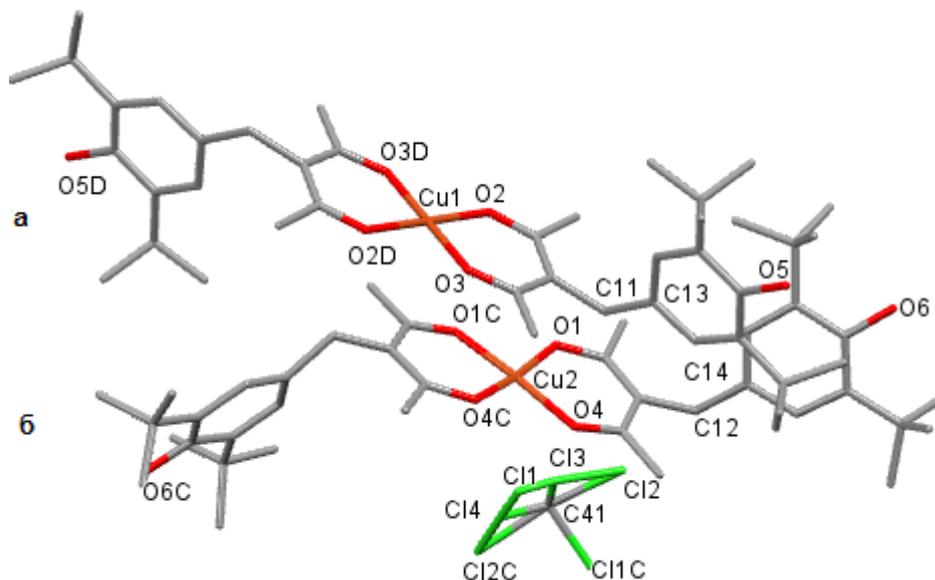


Рис. 38. Молекулярная структура 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)ацетилацетоната меди (II). Атомы водорода не показаны.

Методом РСА установлено, что кристалл содержит две кристаллографически независимые молекулы комплекса, **а** и **б**, первая молекула занимает положение в центре симметрии, а вторая - на оси второго порядка. Атом Cu1 имеет плоскоквадратную координацию (КЧ 4), а координация Cu2 является несколько искаженной. Шестичленное хелатное кольцо в первой молекуле обладает неплоской конформацией «ванна». Молекулы **а** и **б** отличаются углами поворота ди-*трет*-бутилфенильных фрагментов вокруг связей C11-C13 и C12-C14 относительно центральной части комплекса, содержащей атомы меди. Значения двугранных углов между плоскостями бензольных колец и хелатных колец составляют 78.8(3) Å и 73.9(3) Å соответственно. Авторы не обнаружили наличия водородных связей с участием гидроксильных групп пространственно-затрудненных фенольных фрагментов. Кристаллическая упаковка комплекса относится к слоистому типу. Слои с локализацией гидрофильной области, включая ионы меди, ацетилацетонатные фрагменты лигандов чередуются с липофильными слоями, образованными ди-*трет*-бутилфенольными фрагментами. Следует отметить, что гидроксильные группы в комплексе **а** расположены на границе раздела гидрофильной и липофильной областей.

Известно, что атом железа(III) легко координирует O-донорные лиганды, объемные *трет*-бутильные группы предотвращают координацию лиганда за счет фенольного атома

кислорода ОН-группы. Так, рентгеноструктурный анализ соединения $[\text{FeL}_2\text{Cl}_2]\cdot[\text{FeCl}_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ (L – 1,1-бис-(Z(1-метилимидазолил))-1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)этан) показал, что данное соединение является мооядерным комплексом Fe(III) с двумя хлоридными лигандами, а также с двумя *цис*-лигандами L, координированными за счет связи с двумя имидазольными атомами азота каждый и заполняющими внутреннюю координационную сферу [123] (Рис. 39). Координационным полиэдром вокруг центрального атома Fe (КЧ = 6) является искаженный октаэдр. Длины аксиальных связей Fe1-N1 и Fe1-N5 равны 2.101 и 2.111 Å соответственно.

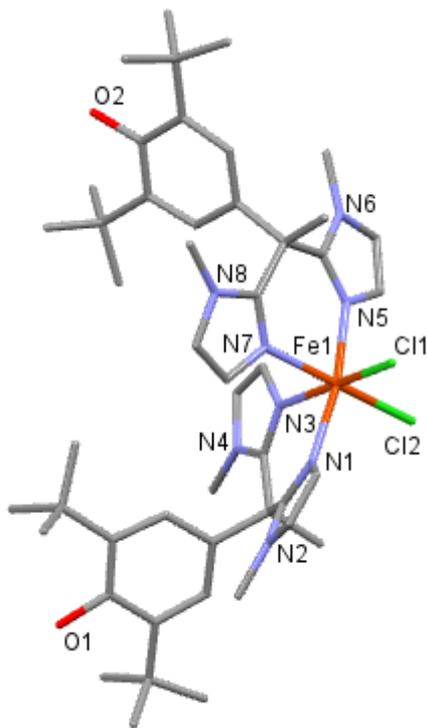


Рис. 39. Молекулярная структура $[\text{FeL}_2\text{Cl}_2]\cdot[\text{FeCl}_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$. FeCl_4^- и атомы водорода не показаны.

Известно, что стерические затруднения обычно препятствуют возникновению межмолекулярных водородных связей, образуемых гидроксильными группами фенолов [124]. Тем не менее, пространственно-затрудненные фенолы, содержащие карбонильные и тионовые группы, способны образовывать водородные связи типа $\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ и $\text{OH}\dots\text{S}=\text{C}$ в кристалле и в растворе [125]. Получен и структурно охарактеризован комплекс кобальта(II) с 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1H-индол-2,3-дион-3-тиосемикарбазоном [126]. Комплекс кристаллизуется в качестве сольвата с молекулой толуола в соотношении 1: 1. Координационное окружение атома Co (КЧ = 6) в комплексе состоит из атомов S и N двух тиосемикарбазоновых фрагментов и двух карбонильных атомов O (Рис. 40). Фрагменты

изатина являются плоскими. Кроме того, тиосемикарбазоновые фрагменты лежат в одной плоскости с гетероциклами.

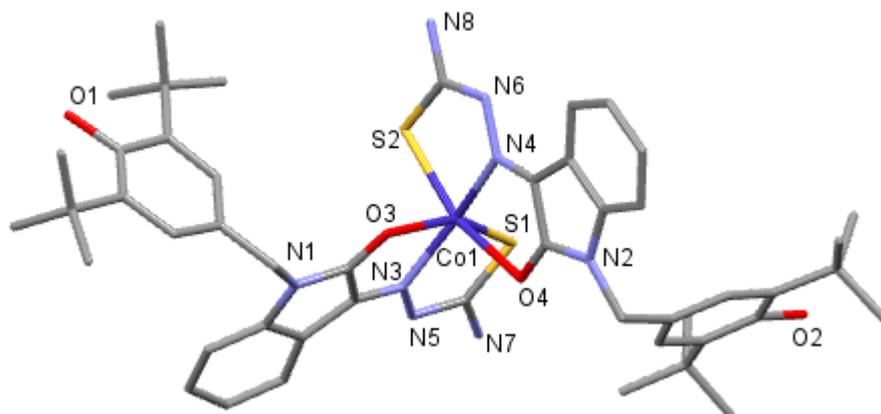


Рис. 40. Молекулярная структура комплекса Co(II) с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными группами. Атомы водорода не показаны.

Следует отметить, что кристаллическая структура комплекса не является симметричной. Это может быть связано как со стехиометрией кристалла, так и с неэквивалентным взаимным расположением фрагментов лиганда. Например, двугранные углы между плоскостями фенильного и индольного фрагментов в комплексе составляют 85.6° и 79.4° для двух лигандов. Две O-Co связи также несколько отличаются: $O(3)-Co(1) = 2.320(3) \text{ \AA}$ и $O(4)-Co(1) = 2.276(3) \text{ \AA}$. Межмолекулярные взаимодействия между лигандами комплекса в кристалле также неэквивалентны. Молекулы комплекса удерживаются между собой парными водородными связями N—H...O в цепи вдоль кристаллографической оси *b*. Цепи связаны в *bc* плоскости путем комбинации парных водородных связей N—H...S и C—H...O, формируя, таким образом, бислои, расположенные параллельно друг другу и состоящие из гидрофильных внутренних и гидрофобных наружных слоев. Молекулы толуола находятся в наружных слоях, заполняют полости в кристалле комплекса и практически не вовлечены в межмолекулярные взаимодействия.

Пространственно-затрудненные фенолы образуют межмолекулярные водородные связи в некоторых порфириновых комплексах. Молекулярные структуры соединений R_4PPd и R_4PZn ($R = 3,5$ -ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил, $P =$ порфирин) изоморфны [127]. Каждый комплекс содержит плоское порфириновое ядро. Ион металла ($KЧ = 4$) расположен точно в центре плоскости ядра порфирина с расстояниями $Pd-N = 2.022(7) \text{ \AA}$, $Zn-N = 2.041(8) \text{ \AA}$. Комплексы образуют межмолекулярные водородные связи $OH...O$ между фенольными группами, значения которых составляют 2.849 и 2.851 \AA для порфиринов Pd и Zn соответственно (Рис. 41), формируя, таким образом, двухмерную слоистую структуру.

Чтобы уменьшить стерические взаимодействия между объемными *трет*-бутильными группами, фенильные кольца повернуты на $\pm 22^\circ$ по отношению к плоскости порфиринового ядра.

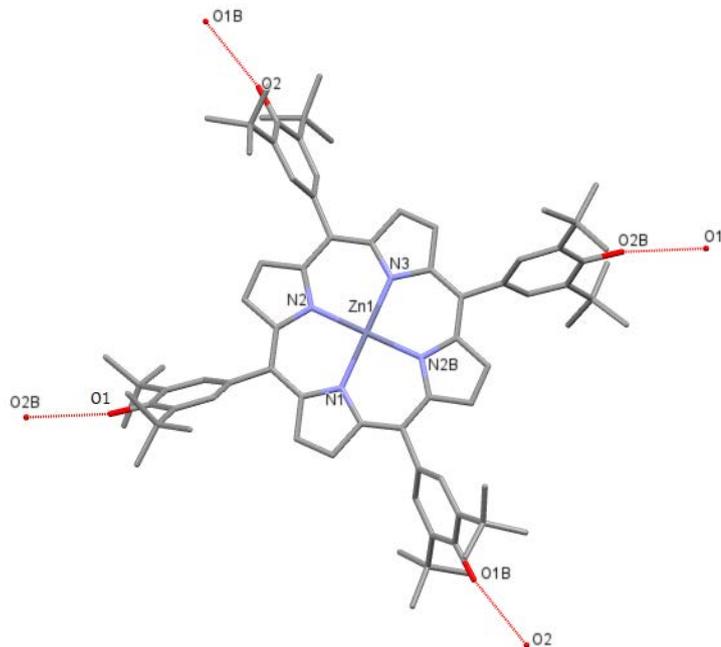


Рис. 41. Образование межмолекулярных водородных связей в структуре порфирина цинка, содержащего 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильные группы. Атомы водорода не показаны.

При этом в аналогичном соединении R_4PNi подобных межмолекулярных водородных связей не возникает [128]. Кроме того, все четыре пространственно-затрудненные фенольные группы седлообразно искажают порфириновое ядро, а, следовательно, координационный полиэдр вокруг центрального атома; $Ni1-N1 = 1.918 \text{ \AA}$, $Ni1-N2 = 1.905 \text{ \AA}$, $Ni1-N3 = 1.912 \text{ \AA}$, $Ni1-N4 = 1.916 \text{ \AA}$. Известно, что для более пространственно-затрудненных тетрафенилпорфиринов седлообразные искажения никелевых комплексов еще более значительны [129]. Однако, никелевый комплекс фталоцианина совершенно плоский [130], несмотря на то, что размеры макроцикла оказываются еще меньше. Таким образом, в данном случае на искажение порфиринового ядра, вероятно, оказывают большее влияние пространственно-затрудненные фенольные группы, а не природа центрального атома.

Исследована кристаллическая структура аддукта $Zn(3,5\text{-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил-дитиокарбоксилат})_2$ (Рис. 42) [131]. Координационным полиэдром вокруг центрального атома Zn ($KЧ = 5$) является искаженная тригональная бипирамида. Угол связи $S(2)-Zn(1)-S(4)$, существенно отклоняется от линейного значения (154.41°).

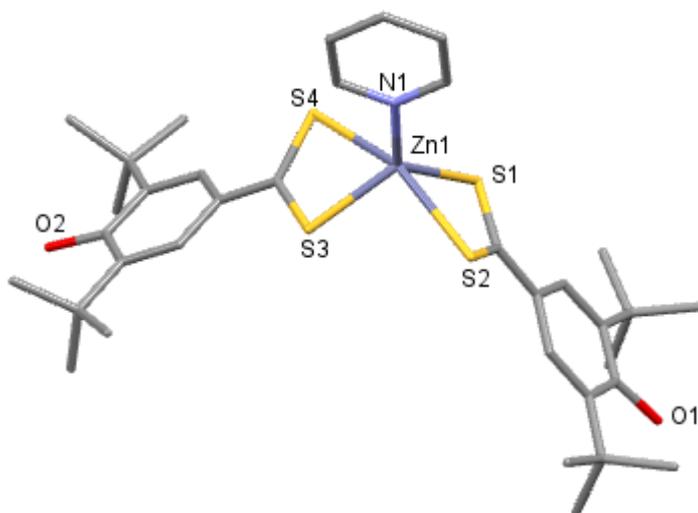


Рис. 42. Молекулярная структура аддукта $Zn(3,5\text{-ди-}i\text{-}трет\text{-бутил-4-гидроксибензил-дителиокарбоксилат})_2$. Атомы водорода не показаны.

Исследованы кристаллическая и молекулярная структуры катиона трикарбонил-(3,5-ди-*трет*-бутил-2',5'-диметил-4'-(пиридин-4-ил)бифенил-4-ол)-(1,10-фенантролин)рения [132] ($Re\text{-}xy1\text{-}PhOH$), элементарная ячейка содержит одну единицу катиона $Re\text{-}xy1\text{-}PhOH$ и трифторметансульфонат в качестве противоиона (Рис. 43). Кроме того, в элементарной ячейке присутствуют сокристаллизованные дихлорметан и разупорядоченная молекула диэтилового эфира. Атом Re (КЧ = 6) координирует три карбонильных, один пиридиновый и один фенантролиновый лиганды с образованием почти идеального октаэдрического координационного полиэдра.

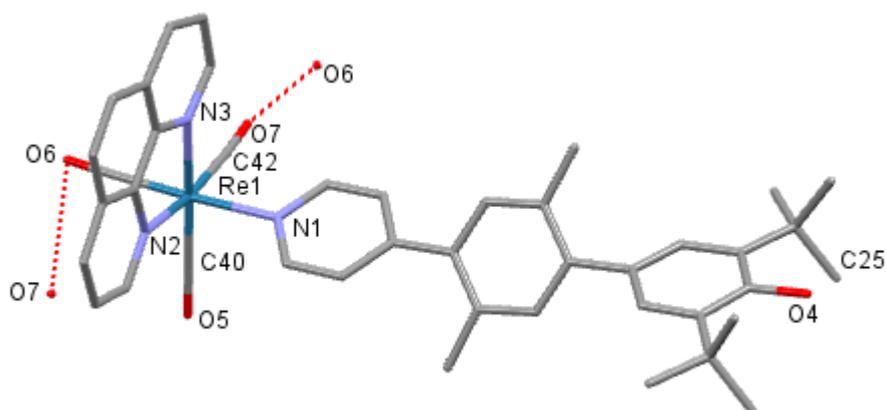


Рис. 43. Молекулярная структура $Re\text{-}xy1\text{-}PhOH$. Противоион и атомы водорода не показаны.

В то время как экваториальные позиции занимают фенантролин и два карбонильных лиганда, идеальный квадрат только слегка искажен, наименьший угол $N3\text{-}Re\text{-}N2$ равен 75.94° , а наибольший угол $N2\text{-}Re\text{-}C40$, равен 97.26° . Карбонильная группа занимает одно

из аксиальных положений, в то время, как другая вершина занята пиридиновым лигандом, содержащим фенольный фрагмент. Обнаружено, что аксиальная Re-N1 связь является слегка вытянутой (2.205 Å) по сравнению с экваториальными связями Re-N2 и Re-N3 (2.175 и 2.181 Å, соответственно). В структуре присутствуют межмолекулярные короткие контакты, образованные карбонильными атомами двух соседних молекул Re-ху1-PhOH (O6-O7 = 3.009 Å). Карбонильный атом O7 также образует межмолекулярный короткий контакт с *трет*-бутильным атомом углерода, расстояние O7-C25 составляет 3.116 Å.

В настоящее время изучен ряд кристаллических структур оловоорганических соединений с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Координационное число атома олова равно 4 или 5. В разделе 1.3. ранее обсуждались кристаллические структуры ряда оловоорганических комплексов. В каждой из них координационный полиэдр вокруг атома Sn является искаженным, кроме того, фенольные группы участвуют в образовании водородных связей.

Карбоксилаты трифенилолова в целом характеризуются пентакоординированным атомом олова с карбоксильными мостиками, соединяющими соседние молекулы в полимерной цепи, тогда как карбоксилаты трициклогексиллолова обладают дискретными структурами с тетракоординированным атомом олова [133]. Соединение трициклогексил{2-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)сульфанилацетил] ацетато-О}олово(IV) является еще одним примером четырехкоординированного карбоксилата трициклогексиллолова, в котором атом Sn(IV) находится в искаженной тетраэдрической геометрии [134]. Непосредственная близость карбоксильного атома O3 к атому Sn [Sn1 ... O3 = 2,897 (3) Å] способствуют искажению координационного полиэдра (Рис. 44).

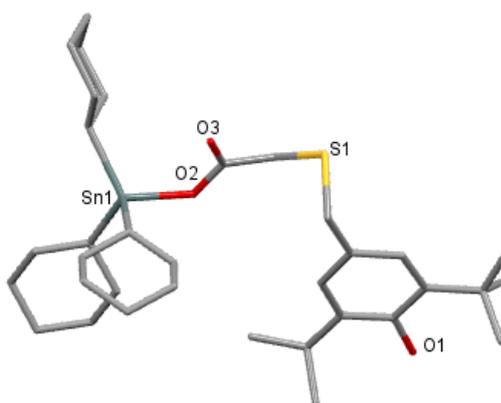


Рис. 44. Молекулярная структура соединения трициклогексил{2-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)сульфанилацетил] ацетато-О}олово(IV). Атомы водорода не показаны.

Соединение $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{OOC}(\text{H})\text{SCH}_2\text{R})]_n$, где $\text{R} = 3,5\text{-ди-}i\text{-трет-бутил-4-}$ гидроксифенил, включает две симметрично независимые молекулы трифенилолова (КЧ 5), которые связаны карбоксилатными мостиками в полимерную цепь (Рис. 45). Координационный полиэдр вокруг атома Sn(IV) – искаженная тригональная бипирамида. Наличие двух объемных *трет-бутильных* заместителей в фенольном кольце препятствует образованию каких-либо водородных связей с участием гидроксильных групп [135]. РСА показал наличие в структуре межмолекулярного короткого контакта, образованного карбоксильными группами соседних молекул, $\text{O5} - \text{O6} = 2.216 \text{ \AA}$.

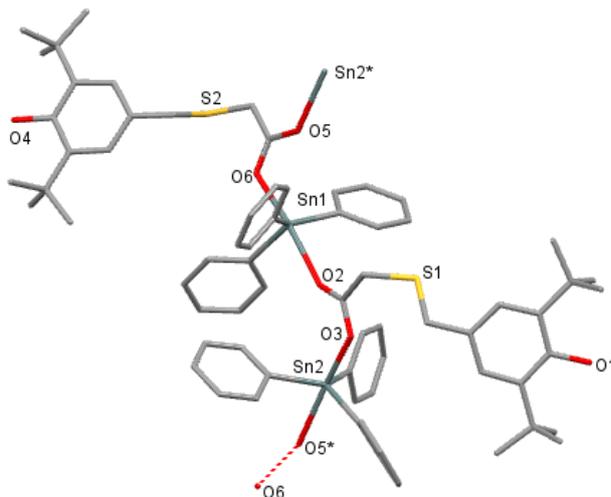


Рис. 45. Молекулярная структура координационного оловоорганического соединения, содержащего 3,5-ди-*трет-бутил*-4-гидроксифенильные группы. Атомы водорода не показаны.

Кристаллические структуры комплексов 2,6-ди-*трет-бутил*фенола с Au и РЗЭ до начала настоящей работы не были описаны в литературе и представляют большой интерес для изучения.

Таким образом, фрагменты 2,6-ди-*трет-бутил*фенола, связанные с металлом-комплексобразователем, преимущественно влияют на искажение координационного полиэдра в кристаллических структурах соединений. Данный аспект может представлять интерес при конструировании новых противоопухолевых препаратов, поскольку с увеличением степени доступности центрального атома открывается возможность взаимодействия атома металла с биомишенью и металл-индуцированного апоптоза раковых клеток.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Синтез координационных соединений Sn, Au и PЗЭ с антиоксидантными фенольными группами в лигандах

2.1.1. Соединения олова

Синтез соединений олова общей формулы $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (1), $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (2), $\text{R}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (3), Ph_3SnSR (4) (где $\text{R} = 3,5\text{-ди-}t\text{-бутил-4-гидроксифенил}$) на основе 2,6-ди-*tert*-бутил-4-меркаптофенола (L^1 , RSH) (Схема 1) был осуществлен по ранее описанным методикам [136, 137].

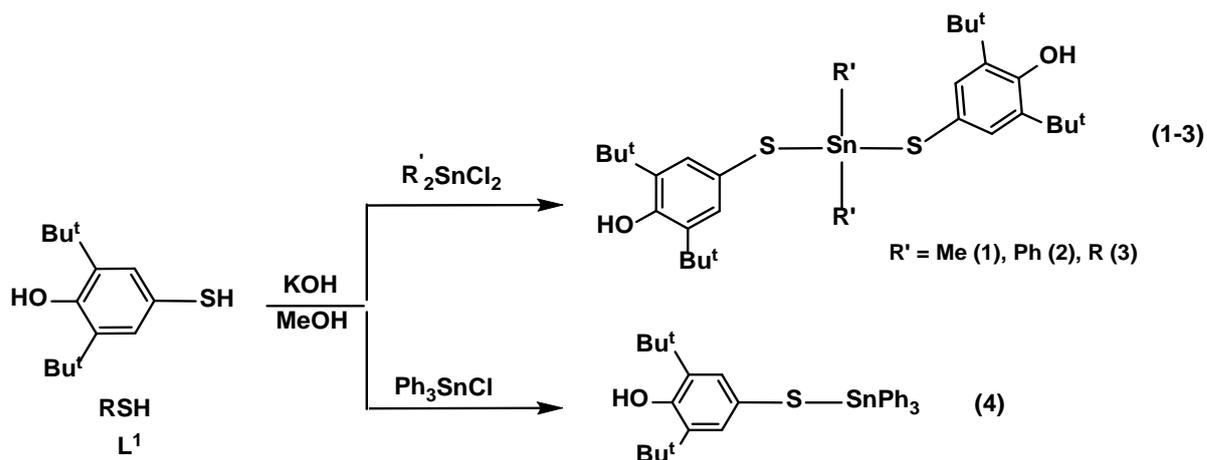


Схема 1.

Комплексы олова с эфирами фосфоновых кислот $\text{RCH}[\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]_2 \cdot 2\text{Me}_2\text{SnCl}_2$ (5), $\text{RC}[\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]_3 \cdot \text{Et}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6) (Схема 2) получены по ранее описанным методикам [138].

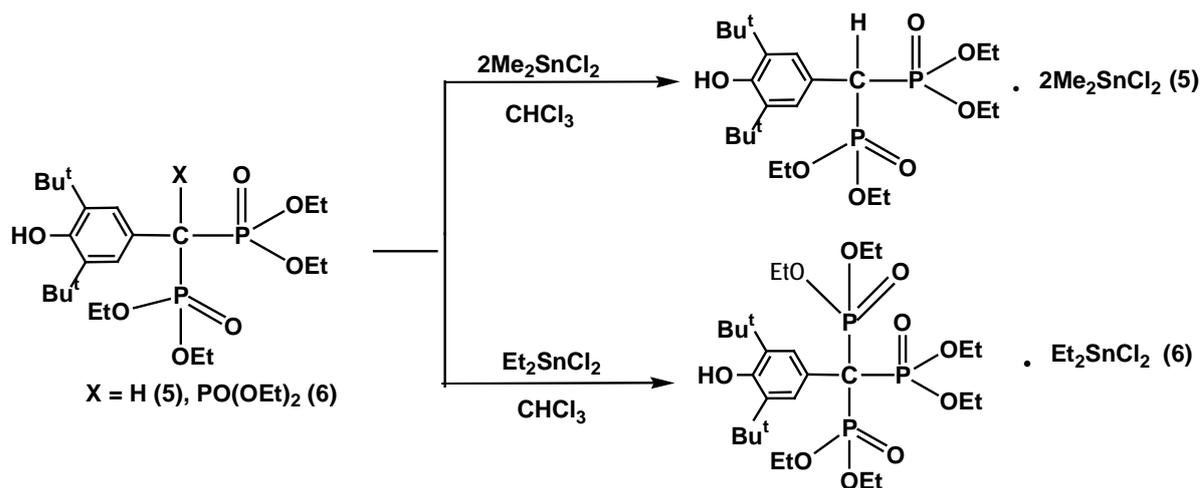


Схема 2.

В работе синтезированы новые комплексы олова **7**, **8** взаимодействием соответствующих оловоорганических хлоридов и основания Шиффа 2-(N-3',5'-ди-*tert*-бутил-4'-гидроксифенил)иминометилфенола (L^2 , $RN=C(H)ArOH$) в ацетоне (Схема 3) [139].

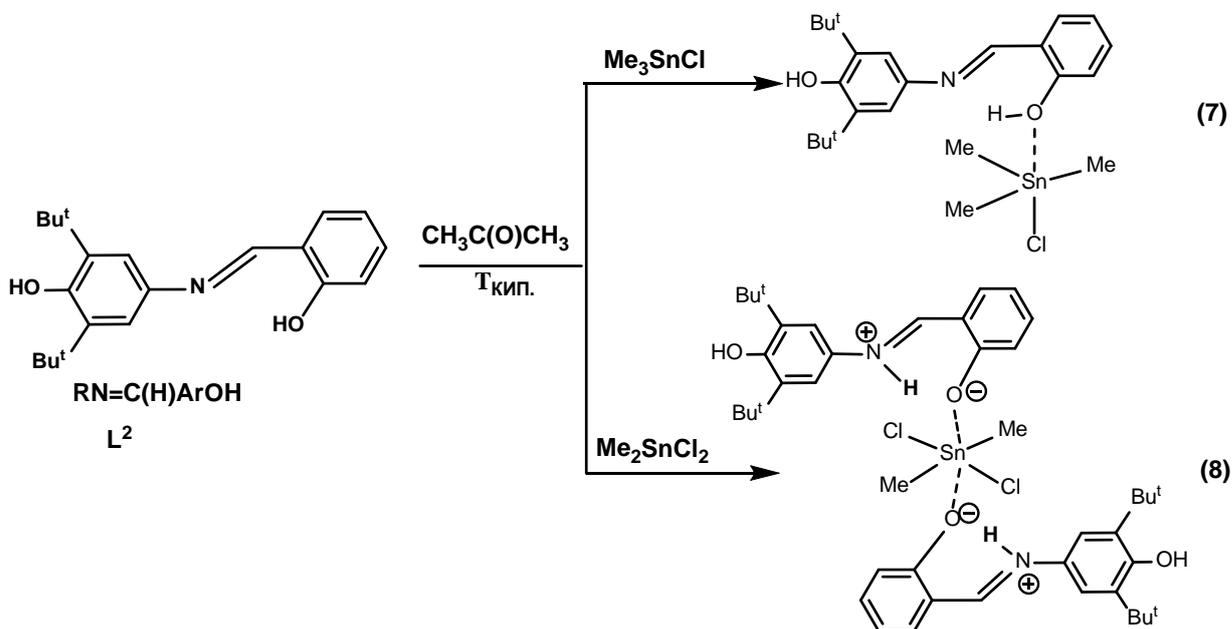


Схема 3.

Бензоаты олова **9**, **10** получены взаимодействием соответствующих оксидов олова с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзойной кислотой (L^3 , $RCOOH$) в бензоле (Схема 4). . Впервые данные соединения упоминаются в патенте 1970 г. в качестве стабилизаторов полимеров [140], однако методики синтеза и спектральные характеристики этих соединений не приводятся.

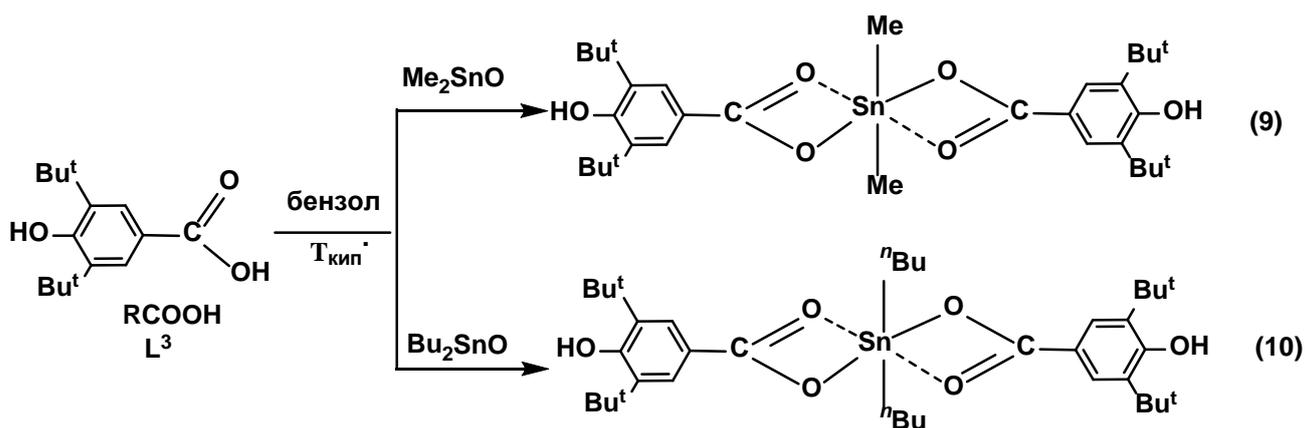


Схема 4.

Состав и чистота оловоорганических соединений **1-10** подтверждены по данным ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, элементного анализа, молекулярные структуры установлены методом рентгеноструктурного анализа (РСА)*.

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

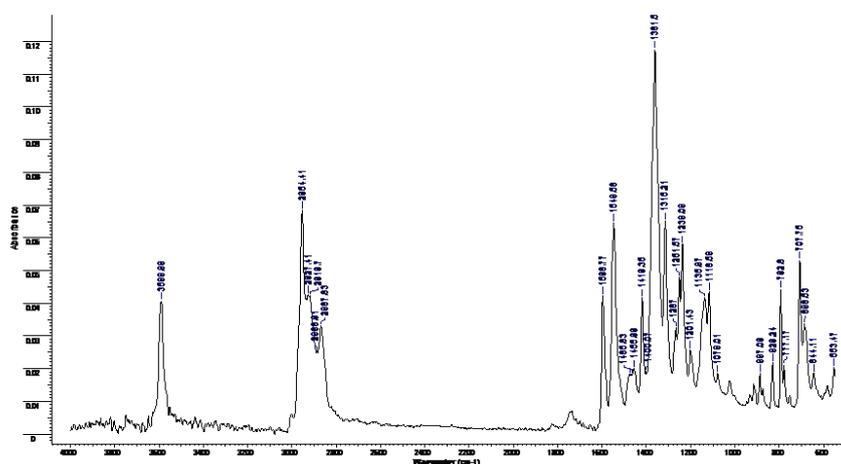
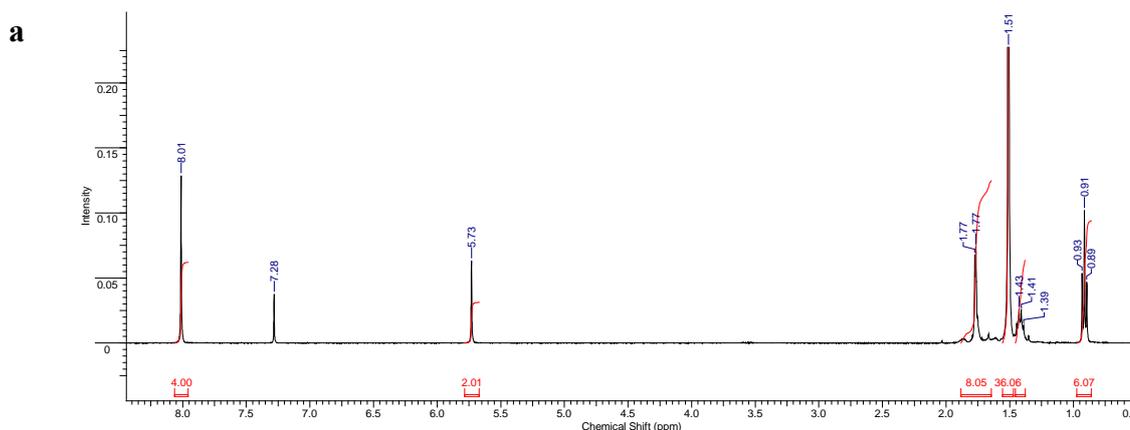


Рис. 1. ИК-спектр соединения **10**.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **7-10** в 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)



* Детальные спектральные характеристики соединений **1-4** и **5,6** приведены в работах [136, 137] и [138] соответственно.

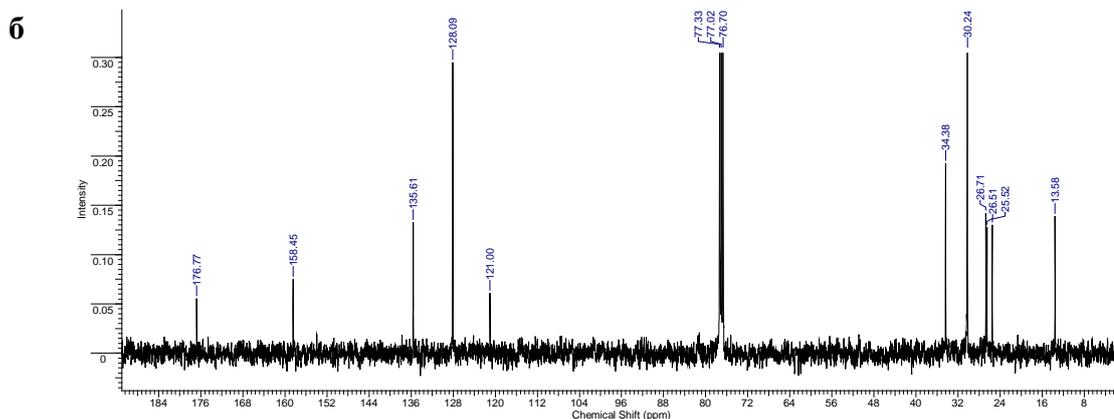


Рис. 2. Спектры ЯМР ^1H (а), ^{13}C (б) соединения **10** (CDCl_3).

2.1.2. Соединения золота

Соединения золота (I) Ph_3PAuSR (**11**), $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_2\text{SR}]_2(\text{BF}_4)_2$ (**12**) (Схема 5) получены из соответствующих прекурсоров Ph_3PAuCl и $(\text{Ph}_3\text{PAu})_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ и 2,6-ди-*tert*-бутил-4-меркаптофенола (**L**¹) в тетрагидрофуране (ТГФ) [141].

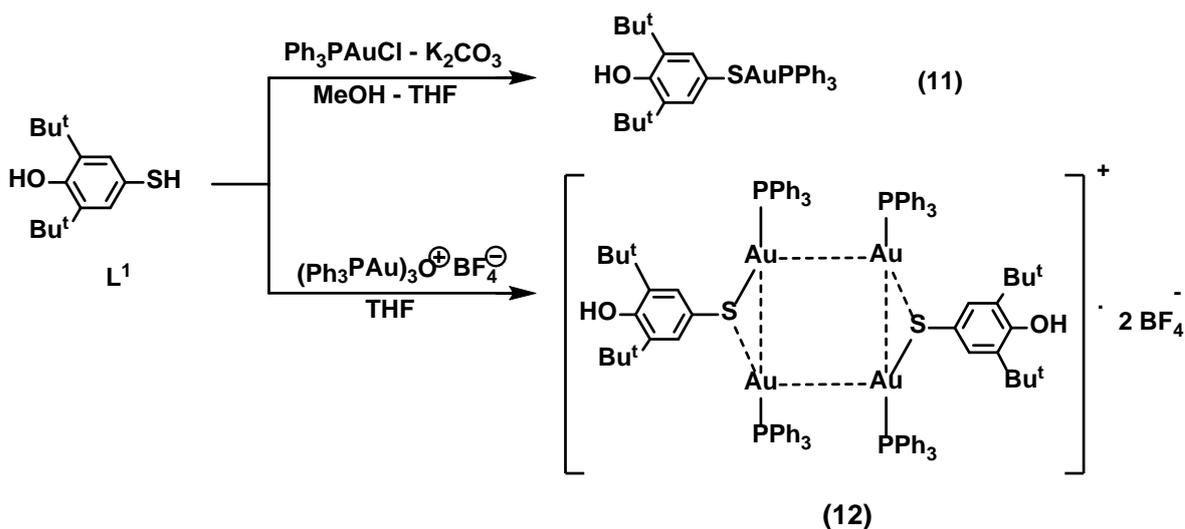


Схема 5.

Состав и чистота соединений **11**, **12** подтверждены по данным ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, элементного анализа, строение установлено методом РСА.

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

В спектрах ЯМР ^1H соединений **11**, **12** в CDCl_3 сигналы протонов *tert*-бутильных групп наблюдаются в области 1.51 м.д., а протон фенольной группы в области 4.88-5.33 м.д.

Никаких сигналов для SH-протонов в спектрах не наблюдалось. В спектрах ^{31}P сигналы координированных фрагментов PPh_3 для соединений **11** (38.52 м.д.) и **12** (35.04 м.д.) сдвинуты по сравнению с исходным PPh_3AuCl (33.30 м.д.).

Исследование стабильности соединений олова и золота

Раковая опухоль имеет повышенную кислотность в отличие от нормальной ткани и организм защищается от неё фиброзной оболочкой, у которой pH лежит в щелочной области. Норма pH мочи 6.0-6.4. Значение pH ниже 5.0 может быть косвенным свидетельством наличия раковых клеток в организме. В связи с этим изучена стабильность соединения олова **4** и золота **11** в водном растворе (фосфатный буфер, pH = 5.0 для моделирования процесса гидролиза в раковых клетках, в которых среда является кислой) спектрофотометрически в диапазоне 210-800 нм. Регистрировали спектры поглощения растворов соединений (диапазон концентраций 6–60 μM) в течение 10 ч. Полоса поглощения соединения олова **4** в фосфатном буфере при 228-230 нм и видимой области с течением времени практически не менялась (Рис. 3). В спектре поглощения соединения золота **11** наблюдается незначительное уменьшение оптической плотности с течением времени (Рис. 4), что, вероятно, связано с гидролизом комплекса, протекающим с крайне низкой скоростью даже в кислой среде.

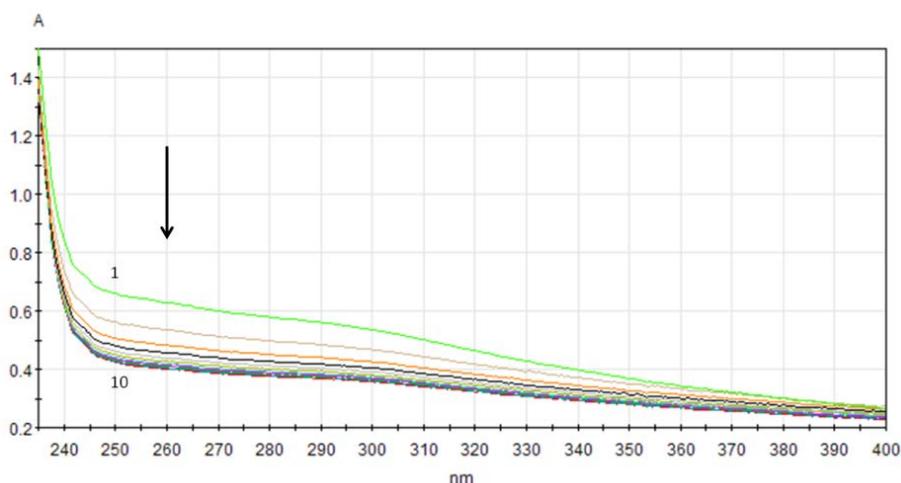


Рис. 3. Изменение спектра поглощения соединения олова Ph_3SnSR (**4**) (фосфатный буфер, pH 5.0).

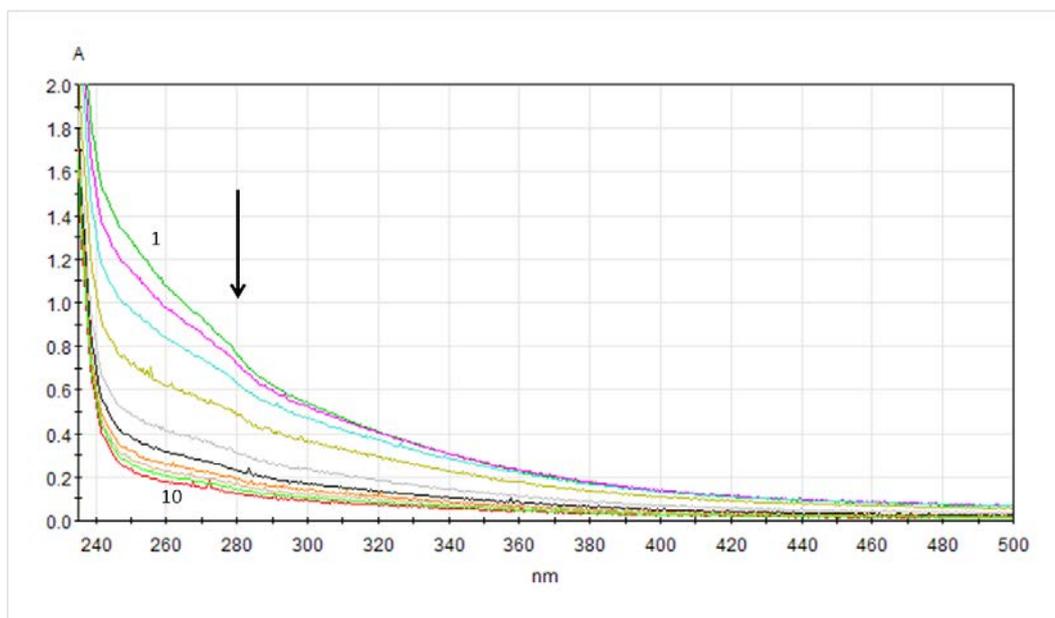


Рис. 4. Изменение спектра поглощения соединения золота Ph_3PAuSR (**11**) (фосфатный буфер, pH 5.0).

2.1.3. Соединения редкоземельных элементов

Получены бензоаты редкоземельных элементов **13-17** общей формулы $\text{M}(\text{RCOO})_3$ ($\text{M} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Tb}, \text{Er}$) (Схема 6) [142].

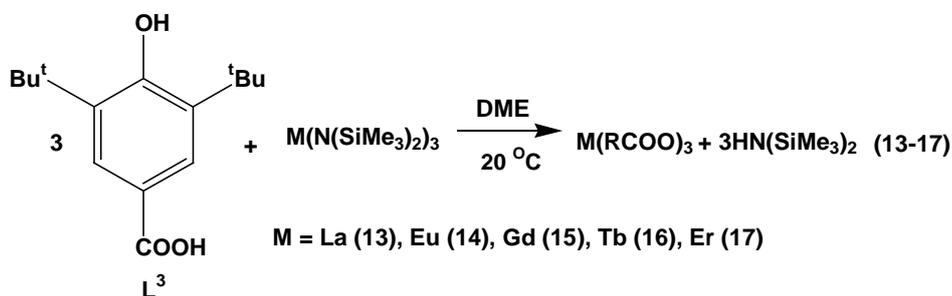


Схема 6.

Соединения **13**, **15**, **17** были впервые опубликованы в патенте США в 1965 году в качестве стабилизаторов для полимерных олефиновых смол [143]. Комплексы были синтезированы из ацетатов La, Gd, Er и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты в ксилоле в атмосфере азота с отгонкой азеотропа ксилол – уксусная кислота. Полученные бензоаты были охарактеризованы только методом ИК-спектроскопии.

В настоящей работе с целью предотвращения образования олигомеров неуточненного состава и для повышения выхода чистого продукта для получения бензоатов редкоземельных элементов в качестве исходных веществ использовали трисилиламида

соответствующих лантанидов $M(N(SiMe_3)_2)_3$ и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойная кислота (L^3 , RCOOH) (Схема 6).

Состав, чистота и строение соединений РЗЭ доказано с помощью методов ИК и ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии, данных элементного анализа, а также масс-спектрометрии.

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

Таблица 1. Полосы колебаний (cm^{-1}) в ИК-спектрах лиганда L^3 (RCOOH) и соединений **13-17**.

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

Согласно данным масс-спектрометрии MALDI-TOF 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 5.

Для карбоксилатов РЗЭ довольно типичны димерные и полимерные формы, содержащие η^2 -хелатные карбоксилатные группы. Наличие в спектрах MALDI-TOF пиков соответствующих катионных фрагментов, содержащих один и два атома металла, указывает на димерную природу комплексов в твердом состоянии, что позволяет предположить димерную структуру соединений $M_2(RCOO)_6$ с бидентатной μ_2 : η^1 - η^1 Z-Z координацией карбоксилатных групп [142].

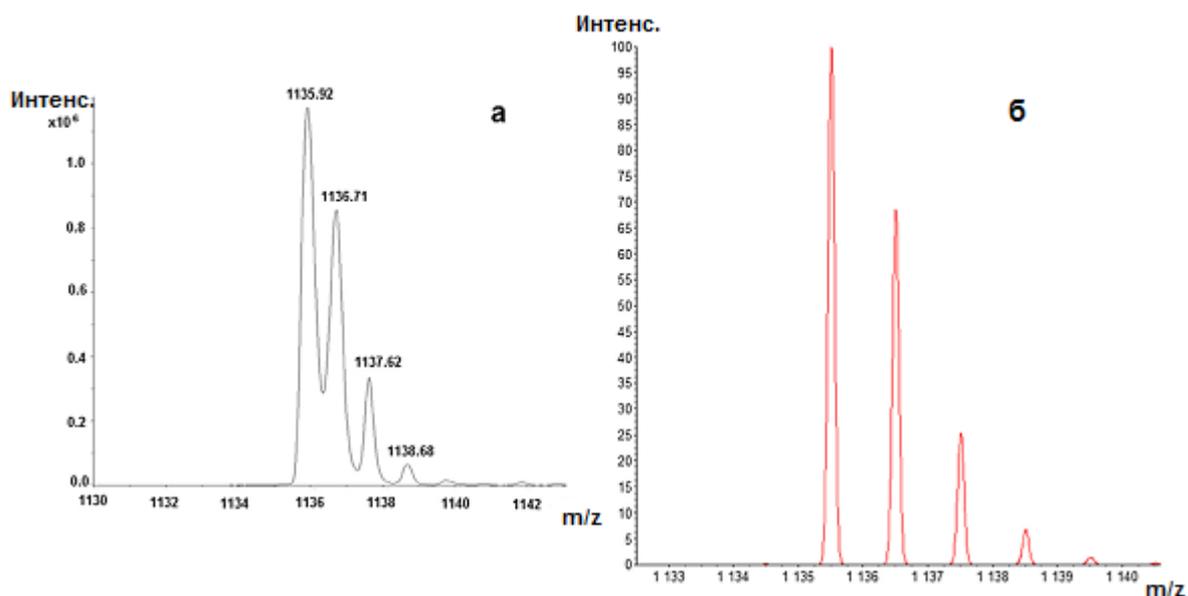


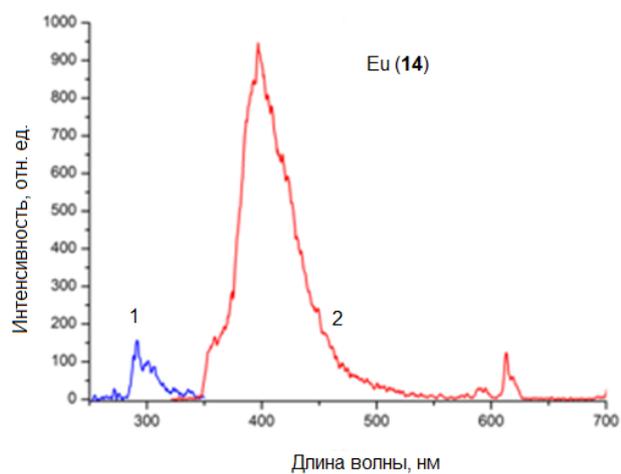
Рис. 5. Экспериментальный (а) и симулированный (б) масс-спектры иона $[\text{La}(\text{RCOO})_4]^-$.

Поскольку соединения лантанидов, обладающие люминесцентными свойствами, применяются в качестве биомаркеров, в данной работе были изучены фотолюминесцентные (ФЛ) свойства полученных бензоатов РЗЭ[†]. Обнаружено, что раствор $\text{RCOOH} (\text{L}^3)$ в ТГФ не люминесцирует, тогда как спектры бензоатов **13-17** содержат широкую единичную полосу лиганд-центрированной эмиссии с пиком при 398 нм. Спектры ФЛ комплексов **13** (La), **15** (Gd) и **17** (Er) содержат только данную полосу (Рис. 6б), спектр соединения **16** (Tb) включает узкие полосы переходов $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_6$, $^7\text{F}_5$ при 490 и 550 нм, характерные для иона Tb^{3+} (Рис. 6в). В случае соединения **14** (Eu) возбуждение при 350 нм дает только лиганд-эмиссию, близкую к эмиссии комплексов **13** и **15**, но коротковолновое возбуждение при 300 нм вызывает также слабую эмиссию иона Eu^{3+} на 618 нм (Рис. 6а) [142].

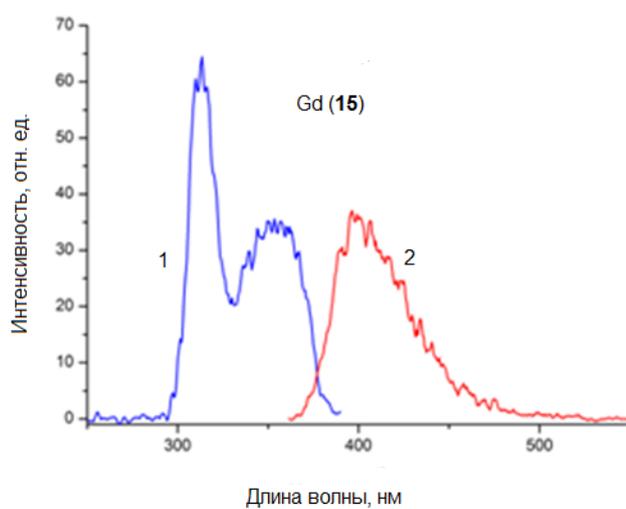
Умеренная металл-центрированная эмиссия в случае комплекса Tb и слабая люминесценция в случае комплекса Eu объясняется, по-видимому, несоответствием энергетической щели между триплетным уровнем лигандов (21350 cm^{-1} , полученные из ФЛ спектров Gd комплекса **15** при 77 К [144]) и резонансными уровнями Tb^{3+} ($^5\text{D}_4$ 20500 cm^{-1} [145]) и Eu^{3+} ($^5\text{D}_0$ 17264 cm^{-1} [146]) при оптимальном значении $1500\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$ [147].

[†] Синтез и исследование ФЛ свойств соединений **13-17** выполнены совместно с д.х.н., проф. М.Н. Бочкаревым, к.х.н. Т.В. Балашовой (Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Нижний Новгород).

а



б



в

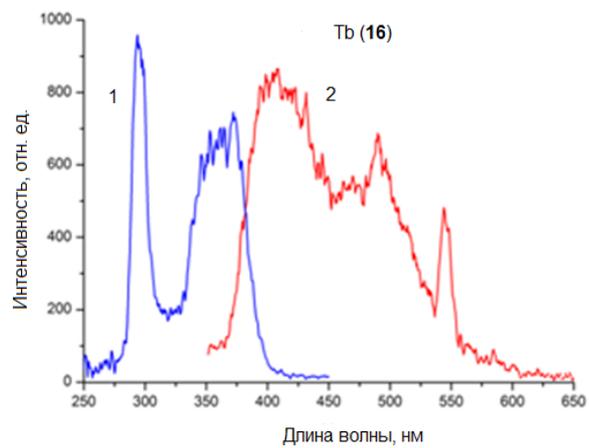


Рис. 6. Спектры возбуждения (1) и испускания (2) комплексов 14-16.

2.2. Исследование кристаллических и молекулярных структур полученных соединений методом рентгеноструктурного анализа

В данной работе методом рентгеноструктурного анализа (РСА)[‡] исследованы кристаллические и молекулярные структуры комплексов олова и золота с O-, N-, S-донорными лигандами на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. В таблицах 2, 3, 4 приведены кристаллографические характеристики, детали эксперимента и уточнения структуры соединений **1-12**.

Таблица 2. Кристаллографические характеристики, детали эксперимента и уточнения структуры соединений **1-4**.

Соединение	1	2	3	4
Формула	C ₃₀ H ₄₈ O ₂ S ₂ Sn	C ₄₀ H ₅₂ O ₂ S ₂ Sn	C ₅₆ H ₈₄ O ₄ S ₂ Sn	C ₃₂ H ₃₆ OSSn
Мол. масса	623.5	747.68	1004.1	587.4
Простр. группа	<i>P2₁nb</i>	<i>C2/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>Pbca</i>
Сингония	Орторомб.	Монокл.	Монокл.	Орторомб.
<i>a</i> (Å)	9.1556(2)	20.2290(8)	10.7347(2)	15.5175(19)
<i>b</i> (Å)	11.4783(3)	6.5670(2)	10.5189(2)	19.188(3)
<i>c</i> (Å)	30.9541(10)	28.8757(12)	50.3571(8)	20.050(3)
β (°)	90.00	90.271(3)	95.463(2)	90.00
<i>V</i> (Å ³)	3252.99(15)	3835.9(2)	5660.36(18)	5969.9(15)
<i>Z</i>	4	4	4	8
<i>F</i> ₀₀₀	1320	1512	2136	2368
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (e/Å ³)	0.375/-0.569	1.130/-0.698	1.092/-1.298	0.459/ -0.672
Излучение	MoK α	MoK α	CuK α	MoK α
μ (мм ⁻¹)	0.938	0.805	4.582	0.946
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>))	0.0354/0.0834	0.0536/0.1226	0.0562/0.1354	0.0444/0.1047
GOOF	0.482	0.525	0.928	0.362
Диапазон углов θ (°)	2.92 - 29.80	2.82 - 27.83	5.29 – 69.00	2.83 - 28.84
Диапазон индексов <i>h, k, l</i>	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 5 -15 ≤ <i>k</i> ≤ 15 -38 ≤ <i>l</i> ≤ 43	-25 ≤ <i>h</i> ≤ 26 -8 ≤ <i>k</i> ≤ 6 -31 ≤ <i>l</i> ≤ 37	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 0 ≤ <i>k</i> ≤ 12 0 ≤ <i>l</i> ≤ 60	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 5 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -37 ≤ <i>l</i> ≤ 42
Размеры кристалла (мм)	0.05 x 0.1 x 0.1	0.1 x 0.1 x 0.05	0.05 x 0.1 x 0.1	0.1 x 0.1 x 0.1
Число измеренных рефлексов	6115	4453	7890	7626
Число независимых рефлексов	2718	1548	5380	1042
Количество уточняемых параметров	331	101	592	322

[‡] РСА был выполнен под руководством сотрудников лаборатории структурной химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова к.х.н., с.н.с. Тафеенко В.А; к.х.н., н.с. Альбова Д.В.

Таблица 3. Кристаллографические характеристики, детали эксперимента и уточнения структуры соединений **5-8**.

Соединение	5	6	7	8·C₆H₁₄
Формула	C ₂₇ H ₅₄ Cl ₄ O ₇ P ₂ Sn ₂	C ₃₁ H ₆₂ Cl ₂ O ₁₁ P ₃ Sn	C ₂₄ H ₃₆ ClNO ₂ Sn	C ₅₀ H ₇₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ Sn
Мол. масса	931.82	894.31	525.15	956.72
Простр. группа	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>
Сингония	Монокл.	Монокл.	Монокл.	Монокл.
<i>a</i> (Å)	19.1507(13)	12.1008(4)	18.674(2)	9.59070(10)
<i>b</i> (Å)	10.3675(5)	20.1990(6)	6.4194(5)	11.92310(10)
<i>c</i> (Å)	21.3362(16)	18.9684(6)	22.600(3)	22.3955(4)
β (°)	97.330(6)	107.773(2)	111.546(8)	98.9550(10)
<i>V</i> (Å ³)	4201.6(5)	4415.1(2)	2519.8(4)	2529.73(6)
<i>Z</i>	4	4	2	2
<i>F</i> ₀₀₀	1880	1864	494	1008
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (e/Å ³)	1.309/ -0.595	1.270/ -1.107	0.544/ -0.918	0.829/ -1.199
Излучение	CuK α	CuK α	MoK α	CuK α
μ (мм ⁻¹)	12.806	7.148	0.566	5.312
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>))	0.0599/0.1382	0.0928/0.2274	0.0390/0.0546	0.0463/0.1181
GOOF	0.861	0.929	0.678	0.856
Диапазон углов θ (°)	4.18 – 70.00	3.87 – 66.00	2.61 – 30.88	4.00 – 72.81
Диапазон индексов	-23 ≤ <i>h</i> ≤ 22	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 13	-26 ≤ <i>h</i> ≤ 24	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 11
	-8 ≤ <i>k</i> ≤ 12	-23 ≤ <i>k</i> ≤ 13	-5 ≤ <i>k</i> ≤ 9	-14 ≤ <i>k</i> ≤ 12
<i>h, k, l</i>	-25 ≤ <i>l</i> ≤ 26	-22 ≤ <i>l</i> ≤ 20	-32 ≤ <i>l</i> ≤ 32	-27 ≤ <i>l</i> ≤ 25
Размеры кристалла (мм)	0.2 x 0.2 x 0.2	0.1 x 0.1 x 0.1	0.1 x 0.1 x 0.2	0.1 x 0.1 x 0.1
Число измеренных рефлексов	7703	7653	6814	4961
Число независимых рефлексов	3019	4090	1694	3174
Количество уточняемых параметров	394	457	276	285

Таблица 4. Кристаллографические характеристики, детали эксперимента и уточнения структуры соединений **9-12**.

Соединение	9	10	11·Me₂CO	12·2C₆H₆
Формула	C ₃₂ H ₄₈ O ₆ Sn	C ₃₈ H ₆₀ O ₆ Sn	C ₃₅ H ₄₂ AuO ₂ PS	C ₁₁₂ H ₁₁₄ Au ₄ B ₂ F ₈ O ₂ P ₄ S ₂
Мол. масса	647.39	732.34	754.68	2641.56
Простр. группа	<i>Pbca</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>Cc</i>
Сингония	Орторомб.	Монокл.	Монокл.	Монокл.
<i>a</i> (Å)	12.04740(10)	17.7439(8)	9.9105(3)	29.6336(8)
<i>b</i> (Å)	22.3535(3)	11.8190(6)	34.4406(8)	19.0655(6)
<i>c</i> (Å)	28.1077(5)	18.9931(9)	10.9126(3)	19.9074(6)
β (°)	90.00	104.141(4)	112.992(2)	94.062(2)
<i>V</i> (Å ³)	7569.45(18)	3862.4(3)	3428.83(16)	11219.0(6)
<i>Z</i>	8	4	4	4
<i>F</i> ₀₀₀	2704	1608	1512	6030
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$ (e/Å ³)	0.346/ -0.769	0.461/ -0.523	1.818/-2.443	2.99/-2.50
Излучение	CuK α	CuK α	MoK α	CuK α
μ (мм ⁻¹)	5.637	5.634	4.425	10.977
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>))	0.0415/0.1110	0.0396/0.0868	0.0448/0.1004	0.0708/0.1747
GOOF	0.881	0.873	0.634	0.649
Диапазон углов θ (°)	3.96 – 74.92	4.45 – 68.22	2.69 – 31.00	4.45 – 72.00
Диапазон индексов <i>h, k, l</i>	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 15 -27 ≤ <i>k</i> ≤ 7 -35 ≤ <i>l</i> ≤ 35	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 17 -11 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -22 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 14 -49 ≤ <i>k</i> ≤ 49 -9 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-30 ≤ <i>h</i> ≤ 36 0 ≤ <i>k</i> ≤ 23 -24 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Размеры кристалла (мм)	0.1 x 0.1 x 0.1	0.2 x 0.2 x 0.2	0.1 x 0.1 x 0.1	0.1 x 0.1 x 0.1
Число измеренных рефлексов	7658	3511	9028	10376
Число независимых рефлексов	5436	2288	3067	3389
Количество уточняемых параметров	374	428	372	384

Перекристаллизация комплексов **1-4** из CH₃CN позволила получить бесцветные монокристаллы, использованные для проведения рентгеноструктурного анализа. Молекулярные и кристаллические структуры комплексных соединений **1-4** представлены на рисунках 7-10. В таблице 5 приведены значения отдельных длин связей и углов в структурах полученных комплексных соединений (использованная операция симметрии (i): 1-*x, y, 1.5-z*). Тепловые колебания эллипсоидов приведены с 50%-й вероятностью для **1, 2, 4** и 30%-й вероятностью для **3**. Установлено, что все соединения в твердом состоянии

являются мономерами с искаженной тетраэдрической геометрией вокруг Sn центра (КЧ = 4); 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенольные фрагменты координированы за счет образования связи Sn-S. Расстояния между связями Sn-S в соединениях **1-4** лежат в диапазоне от 2.4033(15) до 2.4228(15) Å [137]. Длины связей меньше, чем соответствующие длины связей в аналогичных комплексах олова(IV) [61]: {R₂Sn(PMT)₂} (Sn1-S2= 2.4616(14) Å и Sn2-S3= 2.4631(14) Å, PMTH= 2-меркаптопиримидин), {R₂Sn(MPMT)₂} (Sn1-S1= 2.4664(8), Sn1-S2= 2.4265(8) Å, MPMTH= 2-меркапто-4-метилпиримидин), {R₂SnCl(PYT)} (Sn1-S1= 2.4504(8) Å и Sn2-S2= 2.4543(8) Å, PYTH = 2-меркаптопиридин) и {R₂SnCl(MBZT)} (Sn1-S1= 2.4796(10) Å, MBZTH= 2-меркаптобензотиазол).

Таблица 5. Значения отдельных длин связей (Å) и углов (°) для комплексов **1-4**. Операция симметрии i: 1-x, y, 1.5-z.

Соединение, длины связей (Å)							
1		2		3		4	
Sn-C30	2.119(7)	Sn-C15	2.126(5)	Sn-C61	2.081(7)	Sn-C21	2.116(9)
Sn-C29	2.137(8)	Sn-S1	2.4139(14)	Sn-C41	2.130(7)	Sn-C15	2.145(10)
Sn-S2	2.404(2)	S1-C1	1.794(5)	Sn-S1	2.4228(15)	Sn-C27	2.159(12)
Sn-S1	2.4119(18)	O1-C4	1.375(6)	Sn-S2	2.4033(13)	Sn-S1	2.413(3)
S1-C1	1.801(7)			S1-C1	1.773(5)	S1-C1	1.782(10)
O1-C4	1.381(8)			O1-C4	1.387(6)	O1-C4	1.374(11)
S2-C15	1.783(7)			S2-C21	1.765(7)		
O2-C18	1.382(8)			O2-C24	1.375(8)		
				O3-C44	1.352(9)		
Углы(°)							
C30-Sn-C29	117.8(4)	C15-Sn-C15 ⁱ	112.1(3)	C61-Sn-C41	107.3(3)	C21-Sn-C15	114.2(5)
C30-Sn-S1	111.3(2)	C15-Sn-S1	111.15(13)	C61-Sn-S1	114.25(18)	C21-Sn-C27	114.0(5)
C29-Sn-S1	101.2(3)	C15-Sn-S1 ⁱ	106.24(13)	C41-Sn-S1	114.85(16)	C15-Sn-C27	109.0(3)
C30-Sn-S2	103.4(4)	S1-Sn-S1 ⁱ	109.97(7)	C61-Sn-S2	111.97(14)	C21-Sn-S1	102.0(2)
C29-Sn-S2	114.3(3)			C41-Sn-S2	110.23(15)	C15-Sn-S1	109.5(4)
S1-Sn-S2	108.93(10)			S1-Sn-S2	98.07(5)	C27-Sn-S1	107.8(4)

В соединении **1** атом олова связан с двумя метильными группами, так же, как и с двумя 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенольными лигандами (Рис. 7). Валентные углы вокруг Sn(IV) лежат в интервале 101.2(3) и 117.8(4)°.

комплексов **1-4**. В структуре обнаружена водородная связь O4–H4···S1ⁱⁱ (операция симметрии ii: x+1, y, z) с расстоянием H4···S1ⁱⁱ = 2.936 Å. Валентные углы вокруг Sn(IV) лежат в интервале 98.0(7) и 114.85(16)°, что указывает на искаженное тетраэдрическое окружение атома Sn.

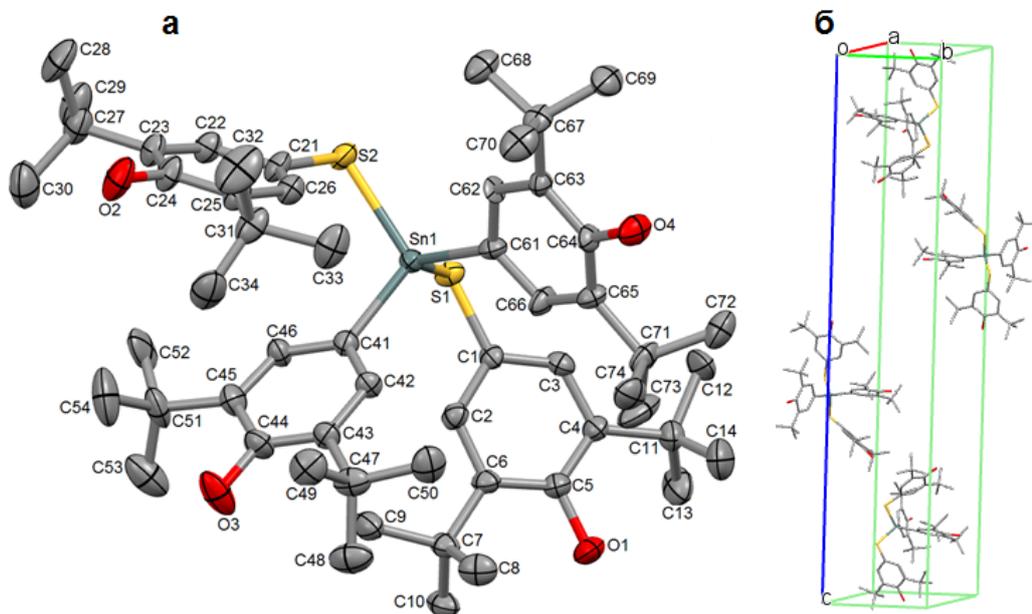


Рис. 9. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **3** (а); элементарная ячейка кристалла **3** (б). Атомы водорода не показаны.

В соединении **4** (Рис. 10) валентные углы вокруг Sn лежат в интервале 102.0(2) и 114.2(5)° [137].

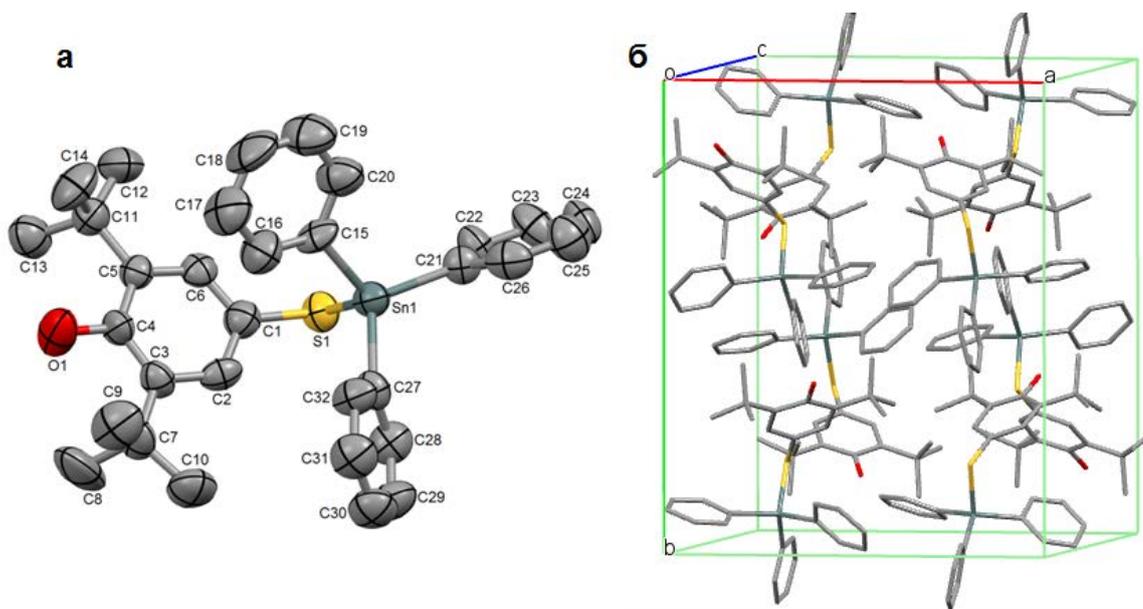


Рис. 10. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **4** (а); элементарная ячейка кристалла **4** (б). Атомы водорода не показаны.

Анализ молекулярных структур комплексов **1-4** показывает возможность дополнительного взаимодействия атома Sn с другими лигандами, например, с координирующими группами, входящими в состав биомишеней. Это объясняется низким для атома Sn(IV) координационным числом 4: координационные числа 5 и 6 для атома Sn(IV) распространены не только в промежуточных, но и в основных состояниях.

Перекристаллизация комплексов олова **5** и **6** из MeCN позволила получить монокристаллы, которые были использованы для рентгеноструктурного анализа. Молекулярные и кристаллические структуры соединений **5** и **6** представлены на рисунках 11, 12. Тепловые колебания эллипсоидов приведены с вероятностью 50% для **5** и 30% для **6**. В таблице 6 приведены значения отдельных длин связей и углов в структурах полученных комплексных соединений [138].

Таблица 6. Значения отдельных длин связей (Å) и углов (°) для соединений **5** и **6**.

Длины связей (Å)			
	5		6
Sn1–C24	2.167(5)	Sn1–C16	2.117(5)
Sn1–C25	2.122(6)	Sn1–C18	2.142(5)
Sn1–O3	2.369(4)	Sn1–O2	2.426(3)
Sn1–Cl1	2.4525(19)	Sn1–O11	2.420(3)
Sn1–Cl2	2.3404(17)	Sn1–Cl1	2.4717(14)
Sn2–C26	2.121(8)	Sn1–Cl2	2.4662(13)
Sn2–C27	2.110(9)		
Sn2–O6	2.434(4)		
Sn2–Cl3	2.3520(17)		
Sn2–Cl4	2.439(2)		
Углы (°)			
C24–Sn1–C25	130.9(3)	C16–Sn1–C18	165.1(2)
C24–Sn1–Cl2	110.63(19)	C16–Sn1–O2	84.96(13)
C25–Sn1–Cl2	115.62(19)	C18–Sn1–O2	83.10(18)
C24–Sn1–O3	85.2(2)	C16–Sn1–O11	80.16(17)
C25–Sn1–O3	84.3(2)	C18–Sn1–O11	89.07(14)
Cl2–Sn1–O3	83.63(11)	O2–Sn1–O11	80.09(9)
C24–Sn1–Cl1	96.80(19)	C16–Sn1–Cl1	93.98(15)
C25–Sn1–Cl1	95.8(2)	C18–Sn1–Cl1	94.15(13)
Cl2–Sn1–Cl1	93.81(6)	O2–Sn1–Cl1	86.74(7)
O3–Sn1–Cl1	177.19(11)	O11–Sn1–Cl1	165.97(7)
C27–Sn2–C26	135.7(4)	C16–Sn1–Cl2	96.59(10)
C27–Sn2–Cl3	108.9(3)	C18–Sn1–Cl2	94.40(17)
C26–Sn2–Cl3	112.1(3)	O2–Sn1–Cl2	173.88(7)
C27–Sn2–Cl4	95.7(3)	O11–Sn1–Cl2	94.31(7)
C26–Sn2–Cl4	96.7(3)	Cl1–Sn1–Cl2	99.04(5)
Cl3–Sn2–Cl4	95.15(8)		
C27–Sn2–O6	83.1(3)		
C26–Sn2–O6	83.3(3)		
Cl3–Sn2–O6	86.45(12)		
Cl4–Sn2–O6	178.24(14)		

«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 апикальных положениях каждой тригональной бипирамиды располагается один атом Cl и один атом O тетраэтил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метилendifосфонатной группы (Рис. 11), а экваториальные положения занимают две метильные группы и атом хлора».

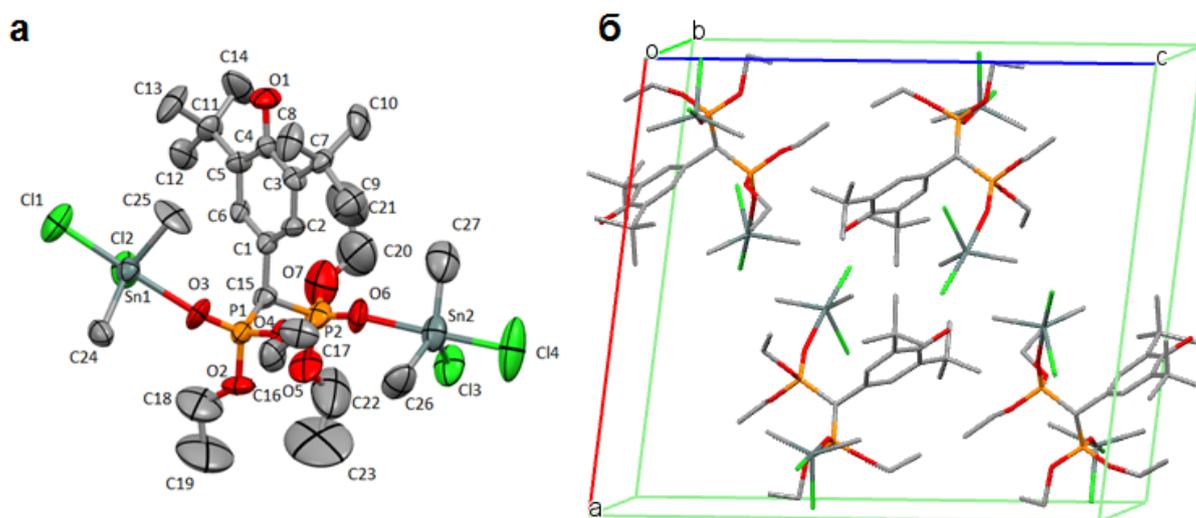


Рис. 11. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **5** (а); элементарная ячейка кристалла **5** (б). Атомы водорода не показаны.

«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 (Рис. 12а, б). Во внутренней координационной сфере атома олова атомы углерода этильных групп находятся в *транс*-положении друг к другу. В *транс*-положении к одному из двух атомов хлора, расположенных в вершинах координационного полиэдра, находится атом O фосфонатной группы, а к другому - атом O молекулы воды. Один из атомов водорода H_2O образует внутримолекулярную водородную связь $\text{O11-H11B} \cdots \text{O10}$ с расстоянием $\text{H11B} \cdots \text{O10} = 2.603 \text{ \AA}$, а другой – межмолекулярную водородную связь $\text{O11-H11B} \cdots \text{O5}$ с расстоянием $\text{H11B} \cdots \text{O5} = 1.919 \text{ \AA}$ » (Рис. 12б) [138].

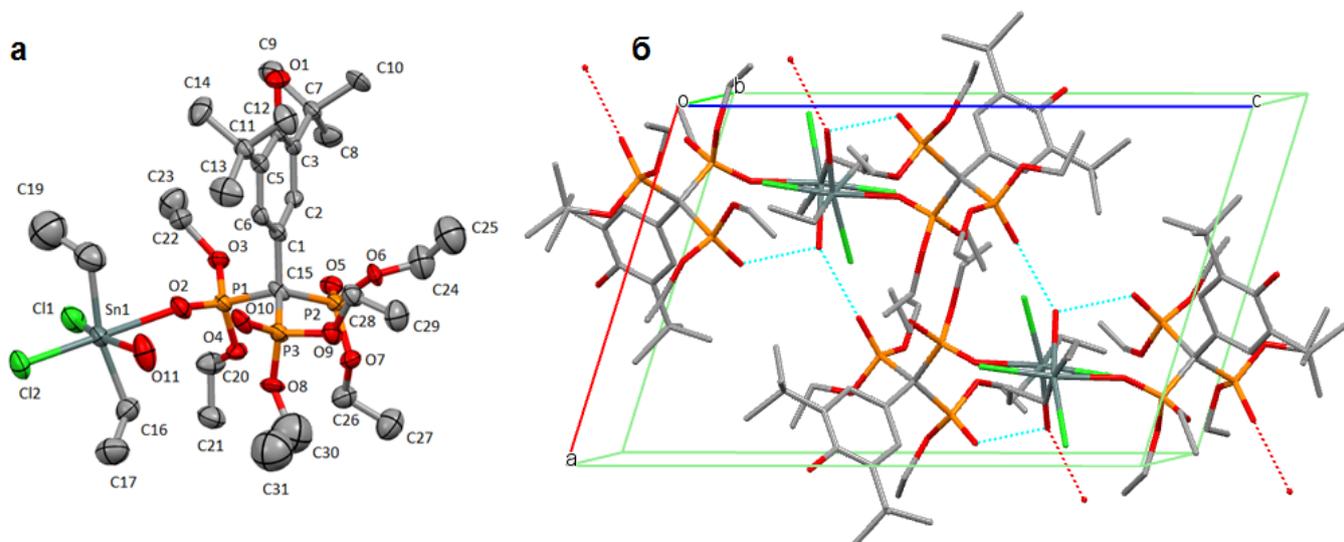


Рис. 12. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **6** (а); водородные связи в элементарной ячейке кристалла **6** (б). Атомы водорода не показаны.

«Таким образом, в обеих исследованных структурах атом кислорода ОН группы фенола не принимает участия в координации атомов олова, что определяется экранированием ОН- группы *трет*-бутильными фрагментами. Структуры двух исследованных соединений отличаются друг от друга тем, что при наличии двух фрагментов $P(O)(OEt)_2$ в структуре соединения **5** оба концевых атома кислорода фосфонатных групп образуют связи с атомами олова, а в структуре соединения **6** при наличии трех фрагментов $P(O)(OEt)_2$ два из трех концевых атомов кислорода (O6 и O10) фосфонатных групп не участвуют в координации атомов олова, кроме того, во внутреннюю сферу атома олова входит молекула воды» [138].

Таким образом, показано, что в случае фосфонатных комплексов атом Sn полностью блокирован лигандным окружением, что, с одной стороны, затрудняет его дополнительные координационные возможности. Но, с другой стороны, позволяет оказывать стабилизирующее влияние на свойства феноксильных радикалов, образующихся при окислении фенольных групп, ответственных за антиоксидантную активность.

Перекристаллизация комплексов из ацетона (**7**) и гексана (**8**) позволила получить монокристаллы, использованные для рентгеноструктурного анализа (Рис. 13, 14). Тепловые колебания эллипсоидов приведены с вероятностью 50%. В таблице 7 приведены значения отдельных длин связей и углов в структурах для **7**, **8** [139].

Таблица 7. Значения отдельных длин связей (Å) и углов (°) для соединений **7** и **8**.

Длины связей (Å)			
7		8	
Sn1–C15	2.093(5)	Sn1–C22	2.126(4)
Sn1–C23	2.096(5)	Sn1–O1	2.234(3)
Sn1–C19	2.121(11)	Sn1–Cl1	2.5777(11)
Sn1–Cl1	2.4465(18)		
C15–Sn1	2.093(5)		
Углы (°)			
C15–Sn1–C23	115.6(2)	C22–Sn1–C22	180.000(1)
C15–Sn1–C19	119.2(2)	C22–Sn1–O1	87.30(16)
C23–Sn1–C19	118.0(2)	C22–Sn1–O1	92.70(16)
C15–Sn1–Cl1	99.04(17)	O1–Sn1–O1	180.000(1)
C23–Sn1–Cl1	97.86(16)	C22–Sn1–Cl1	89.62(13)
C19–Sn1–Cl1	100.26(17)	C22–Sn1–Cl1	90.38(13)
		O1–Sn1–Cl1	86.75(8)
		O1–Sn1–Cl1	93.25(8)
		C22–Sn1–Cl1	90.38(13)
		C22–Sn1–Cl1	89.62(13)
		O1–Sn1–Cl1	93.25(8)

В соединении $RN=C(H)ArOH \cdot Me_3SnCl$ **7** (КЧ = 4, координационный полиэдр – тетраэдр) лиганд удерживается во внешней координационной сфере комплекса за счет электростатического взаимодействия и образования контактов $Sn1-O2 = 2.805 \text{ \AA}$, $O2-C19 = 3.192 \text{ \AA}$, $O2-C23 = 3.168 \text{ \AA}$. Фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола повернут относительно связи $N1-C16$ (Рис. 13а, б). В структуре обнаружена внутримолекулярная водородная связь $O2-H2 \cdots N1$ с расстоянием $H2 \cdots N1 = 1.375 \text{ \AA}$ (Рис. 13б).

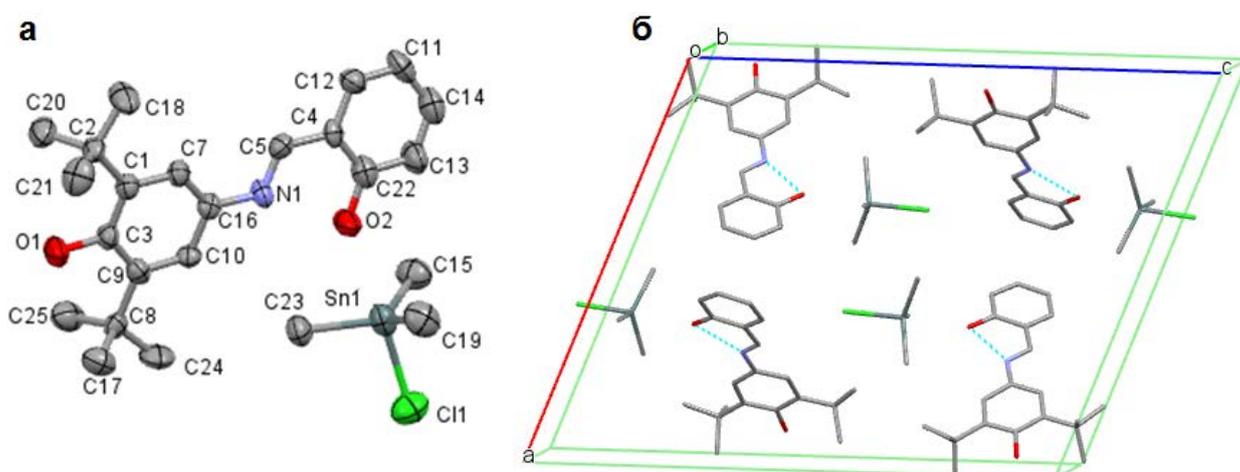


Рис. 13. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **7** (а); водородные связи в элементарной ячейке кристалла **7** (б). Атомы водорода не показаны.

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 равно 6, координационный полиэдр – октаэдр. Во внутренней координационной сфере атома олова атомы углерода метильных групп, атомы хлора, а также атомы кислорода незатрудненной фенольной группы находятся в *транс*-положении по отношению друг к другу (Рис. 14а, б). В результате переноса протона с атома кислорода O1 на атом азота N1 в структуре образуются две внутримолекулярные водородные связи N1–H1 \cdots O1 с расстоянием H1 \cdots O1 = 1.859 Å. Кроме того, обнаружены межмолекулярные контакты C11 \cdots H2–O2 и C11 \cdots H15C–C15, образованные каждым из атомов хлора с гидроксильной и с *трет*-бутильной группами; значения Cl \cdots H составляют 2.611 и 2.833 Å соответственно (Рис. 14б). Также во внешнюю координационную сферу комплекса входит одна молекула гексана [139].

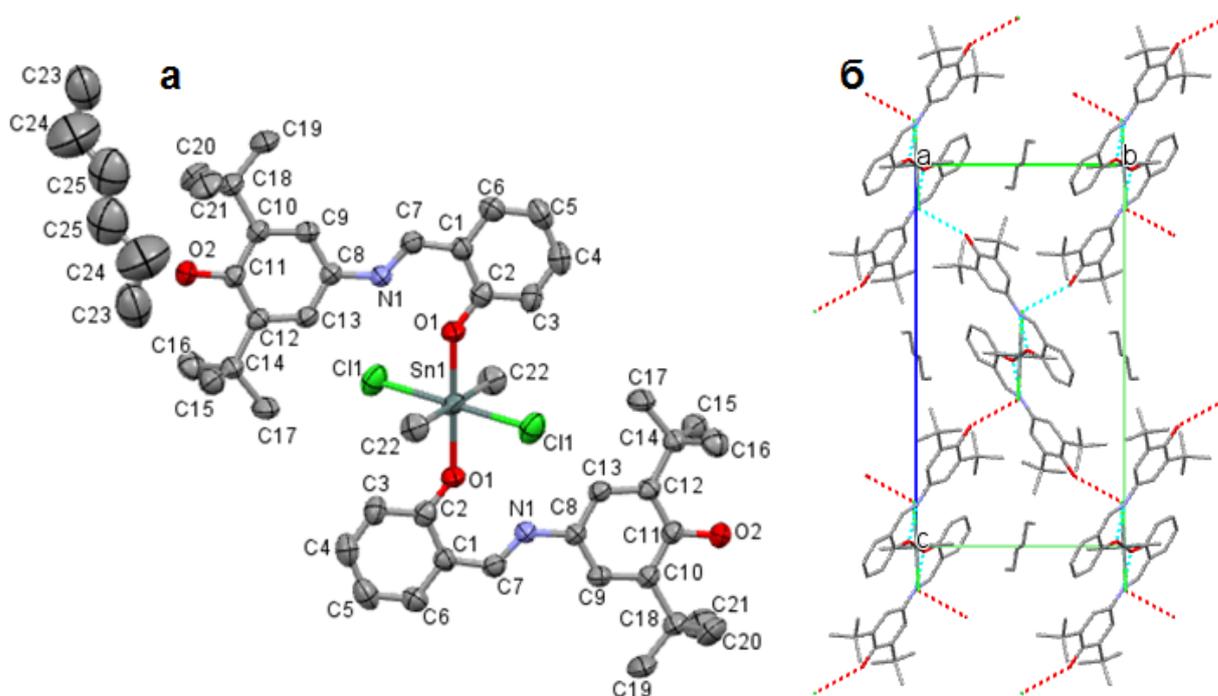


Рис. 14. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **8** (а); водородные связи в элементарной ячейке кристалла **8** (б). Атомы водорода не показаны.

Перекристаллизация комплексов **9** и **10** из бензола позволила получить монокристаллы, которые были использованы для рентгеноструктурного анализа. Молекулярные и кристаллические структуры комплексных соединений **9** и **10** представлены на рисунках 15 и 16. Тепловые колебания эллипсоидов приведены с вероятностью 50% для **9** и 30% для **10**. В таблице 8 приведены значения отдельных длин связей и углов в структурах полученных комплексных соединений **9** и **10**.

Таблица 8. Значения отдельных длин связей (Å) и углов (°) для соединений **9** и **10**.

Длины связей (Å)			
9		10	
Sn1–C31	2.076(4)	Sn1–C35	2.126(7)
Sn1–C32	2.077(4)	Sn1–O4	2.131(4)
Sn1–O3	2.127(2)	Sn1–C31	2.141(7)
Sn1–O1	2.137(2)	Sn1–O2	2.172(4)
Sn1–O2	2.426(3)	Sn1–O1	2.431(6)
Sn1–C15	2.669(3)	Sn1–C15	2.664(7)
Углы (°)			
C31–Sn1–C32	148.46(17)	C35–Sn1–O4	102.6(3)
C31–Sn1–O3	104.23(14)	C35–Sn1–C31	152.3(3)
C32–Sn1–O3	99.11(15)	O4–Sn1–C31	97.6(3)
C31–Sn1–O1	99.39(14)	C35–Sn1–O2	98.2(2)
C32–Sn1–O1	103.97(13)	O4–Sn1–O2	84.49(19)
O3–Sn1–O1	83.87(9)	C31–Sn1–O2	102.5(2)
C31–Sn1–O2	86.70(14)	C35–Sn1–O1	86.9(3)
C32–Sn1–O2	88.65(14)	O4–Sn1–O1	140.51(17)
O3–Sn1–O2	140.50(8)	C31–Sn1–O1	89.5(3)
O1–Sn1–O2	56.74(8)	O2–Sn1–O1	56.10(16)
C31–Sn1–C15	91.66(14)	C35–Sn1–C15	91.4(3)
C32–Sn1–C15	98.67(14)	O4–Sn1–C15	112.76(18)
O3–Sn1–C15	112.67(10)	C31–Sn1–C15	98.1(3)
O1–Sn1–C15	28.80(10)	O2–Sn1–C15	28.27(18)
O2–Sn1–C15	28.04(9)	O1–Sn1–C15	27.89(18)

Известно, что координационный полиэдр вокруг Sn(IV) центра в карбоксилатах олова может быть описан как сильно искаженный октаэдр, двухшапочный тетраэдр или искаженная трапециевидная бипирамида с алкильными группами в апикальных позициях [148-150].

Методом РСА установлено, что соединения **9** и **10** в твердом состоянии являются мономерами, карбоксильные группы координированы бидентатно через атомы O. Конформация молекул такова, что атомы Sn(IV) неравномерно окружены лигандами. В структуре комплекса **9** (Рис. 15) валентные углы вокруг атома олова(IV) лежат в диапазоне между 28.04(9) и 148.46(17)° для O2–Sn1–C15 и C31–Sn1–C32, соответственно. Обнаружены межмолекулярные контакты O4–Sn1 = 2.990 Å, O4–C31 = 3.186 Å, O4–C32 = 3.136 Å.

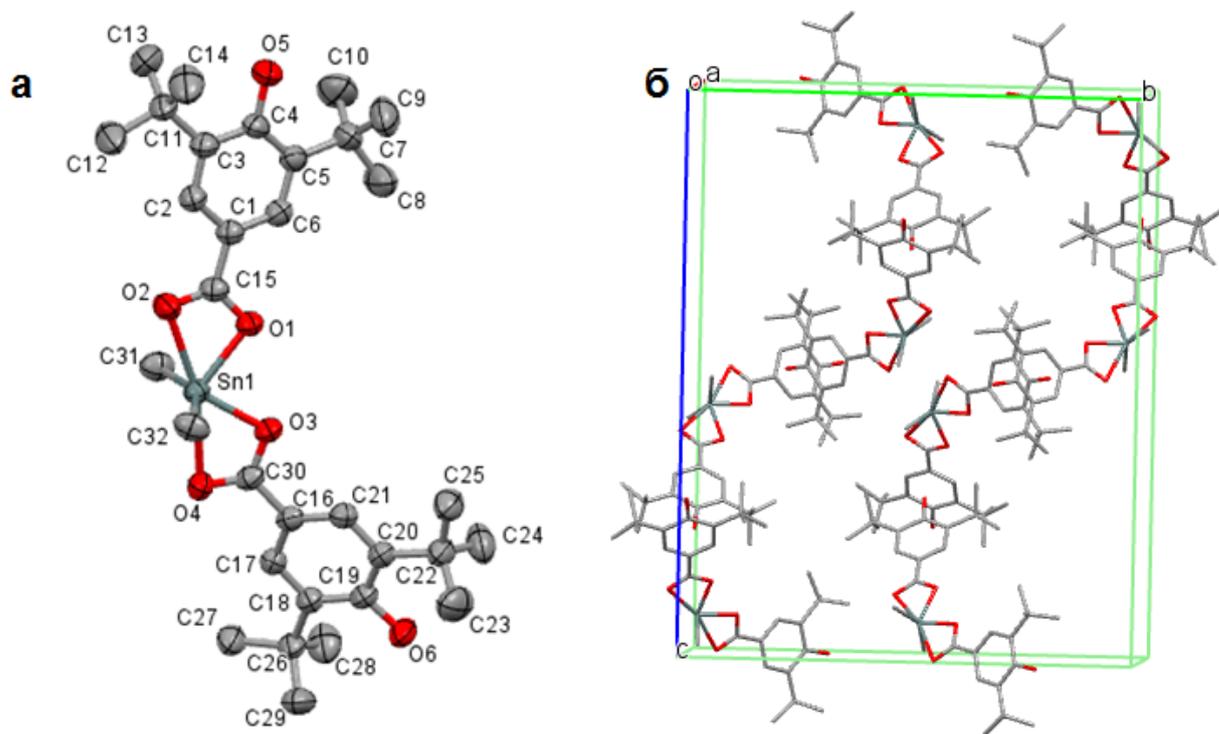


Рис. 15. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **9** (а); элементарная ячейка кристалла **9** (б). Атомы водорода не показаны.

В структуре комплекса **10** (Рис. 16) валентные углы вокруг атома олова(IV) лежат в диапазоне между $28.27(18)$ и $152.3(3)^\circ$ для $O1-Sn1-C15$ и $C35-Sn1-C31$ соответственно. Найдены межмолекулярные контакты $O3-Sn1 = 2.929 \text{ \AA}$, $O4-C31 = 3.158 \text{ \AA}$.

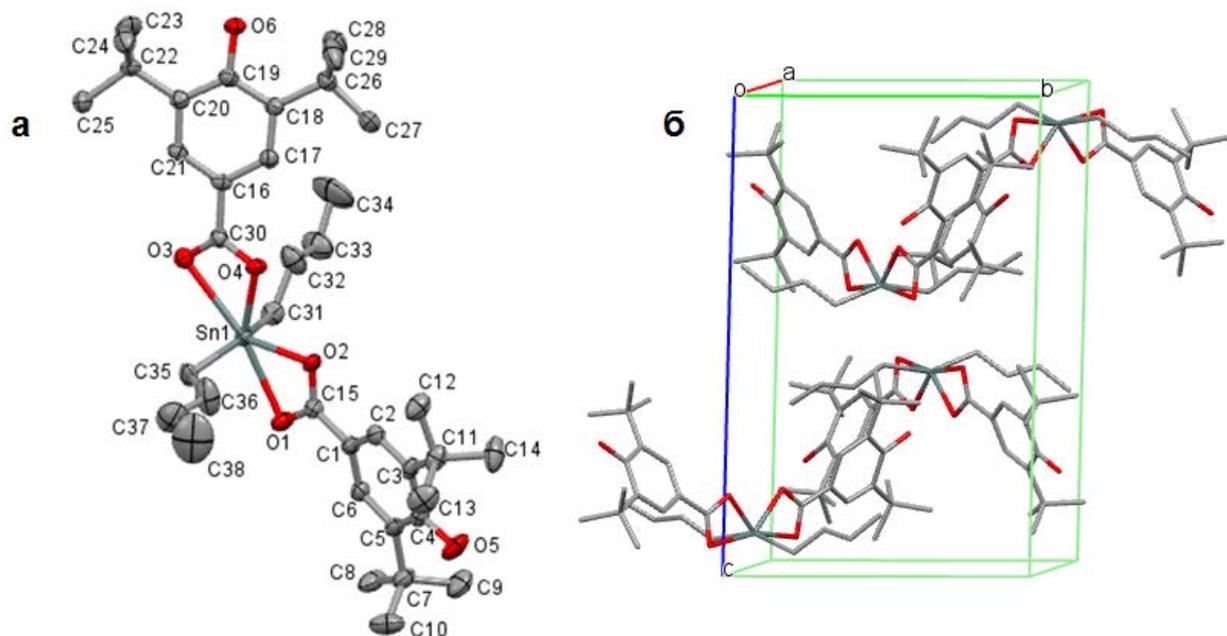


Рис. 16. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре **10** (а); элементарная ячейка кристалла **10** (б). Атомы водорода не показаны.

Методом РСА исследованы кристаллические и молекулярные структуры комплексов золота, содержащих фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Перекристаллизация комплексов золота из ацетона (**11**) и бензола (**12**) позволила получить монокристаллы, которые были использованы для рентгеноструктурного анализа. Молекулярные и кристаллические структуры комплексов Ph₃PAuSR (**11**) и [(Ph₃PAu)₂SR]₂(BF₄)₂ (**12**) представлены на рисунках 17, 18. Тепловые колебания эллипсоидов приведены с 30%-й вероятностью для комплекса **11**. В таблице 9 приведены значения отдельных длин связей и углов в структуре соединения **12** [141].

Таблица 9. Значения отдельных длин связей (Å) и углов (°) для соединения **12**.

Длины связей (Å)		Углы (°)			
Au1–Au2	3.200(2)	P1–Au1–S1	178.4(4)	P3–Au3–S2	172.6(3)
Au1–Au3	3.064(2)	P1–Au1–Au3	107.0(3)	P3–Au3–Au1	101.6(2)
Au2–Au4	3.260(3)	S1–Au1–Au3	73.1(2)	S2–Au3–Au1	85.70(13)
Au1–P1	2.214(9)	P1–Au1–Au2	131.7(3)	P3–Au3–Au4	131.1(3)
Au1–S1	2.371(9)	S1–Au1–Au2	46.6(2)	Au1–Au3–Au4	104.44(7)
Au2–P2	2.244(9)	Au3–Au1–Au2	78.95(6)	P4–Au4–S2	171.8(3)
Au2–S1	2.332(8)	P2–Au2–S1	172.8(4)	P4–Au4–Au3	126.5(3)
Au3–P3	2.315(9)	P2–Au2–Au1	139.5(3)	P4–Au4–Au2	113.5(3)
Au4–P4	2.276(10)	S1–Au2–Au1	47.6(2)	S2–Au4–Au2	73.16(14)
		P2–Au2–Au4	88.0(3)	Au3–Au4–Au2	77.47(5)
		S1–Au2–Au4	91.7(2)		
		Au1–Au2–Au4	97.99(6)		

РСА показал наличие в структуре соединения **11** одного атома золота (КЧ = 2), координирующего одну молекулу трифенилфосфина через атом фосфора и один 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенольный фрагмент через атом серы (Рис. 17а, б). Значения длин связей составляют: Au1–P1 = 2.256(2) Å, Au1–S1 = 2.287(2) Å, что соответствует значениям длин аналогичных связей, обнаруженных в тиоамидах Au(I) [73]: {Au(PPh₃)(mtzd)} (Au1–P1 = 2.2557(17) Å и Au1–S1 = 2.2937(18) Å, mtzdH = 2-меркаптотиазолидин), {Au(PPh₃)(mbzt)} (Au1–P1 = 2.2559(11) Å и Au1–S22 = 2.2960(13) Å, mbztH = 2-меркаптобензотиазол) и {Au(PPh₃)(Clmbzt)} (Au1–P1 = 2.259(3) Å и Au1–S22 = 2.296(3) Å, ClmbztH = 5-хлоро-2-меркаптобензотиазол). Атомы фосфора, золота и серы при этом лежат на одной прямой, отклонений соответствующих атомов от плоскости P1Au1S1 не наблюдается, угол S1–Au1–P1 равен 176.94(9)°. Кроме того, во внешней сфере комплекса присутствует одна молекула ацетона, которая образует с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенольным фрагментом водородную связь O1–H1…O40 с расстоянием H1…O40 = 2.288 Å (Рис. 17б).

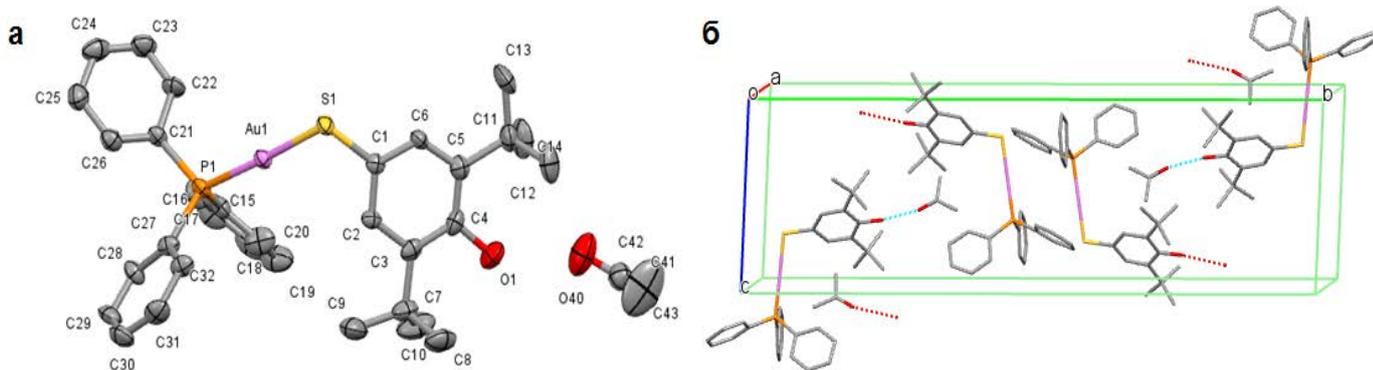


Рис. 17. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов в структуре соединения **11** (а); водородные связи в элементарной ячейке кристалла **11** (б). Атомы водорода не показаны.

РСА показал наличие в кристаллической структуре соединения **12** четырехатомных почти плоских ромбовидных кластеров золота (Рис. 18) с длинной диагональю Au1–Au4 = 4.874 Å и короткой диагональю - Au2–Au3 = 3.983 Å. Отклонение атомов золота от плоскости Au1Au2Au3Au4 равно 0.112, 0.104, 0.117 и 0.109 Å соответственно. Двугранные углы между плоскостями Au1Au2Au3Au4 и S2Au3Au4, а также Au1Au2Au3Au4 и S12Au1Au2 равны 74.89° и 80.69°, 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. Атомы фосфора трифенилфосфиновых групп и атомы серы 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенольных групп лежат на одной прямой с атомами золота (углы S1–Au1–P1, S1–Au2–P2, S2–Au3–P3, S2–Au4–P4 составляют 178.35°, 172.79°, 172.61° и 171.82° соответственно). Атомы P1 и P2 отклонены от плоскости S12Au1Au2 на 0.001 и 0.033 Å. Отклонение атомов P3 и P4 от плоскости S2Au3Au4 составляет 0.284 и 0.249 Å соответственно. 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 F3–O2 = 2.903 Å, F6–O1 = 2.627 Å [141].

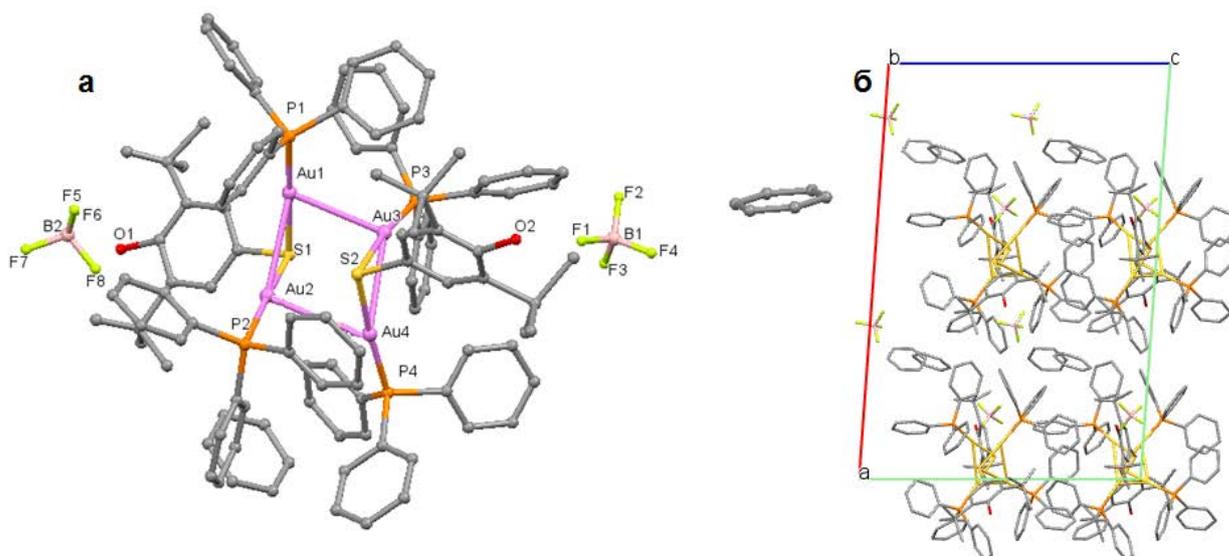


Рис. 18. Молекулярная структура соединения **12** (а); элементарная ячейка кристалла **12** (б). Атомы водорода и номера атомов углерода не показаны.

Таким образом, анализ различных типов координационных соединений Sn, Au, проведенный по результатам PCA, позволяет сделать несколько заключений:

(1) в молекулах всех соединений присутствуют два функциональных сайта: 2,6-ди-*трет*-бутилфенольная группа (ответственная за антиоксидантную активность) и атом металла с лигандным окружением, способный взаимодействовать с биомолекулами;

(2) дополнительные координационные возможности определяются природой атома металла и типом его координационного полиэдра;

(3) во всех молекулярных структурах комплексов Sn и Au 2,6-ди-*трет*-бутилфенольный фрагмент не участвует в комплексообразовании за счет OH-групп, что обеспечивает возможность проявления соединениями антиоксидантных свойств;

(4) в комплексе **7** атом олова связан с лигандом за счет электростатического взаимодействия, что может обеспечить диссоциацию комплекса в биологической среде и независимую активность 2,6-ди-*трет*-бутилфенольного фрагмента и атома металла.

2.3. Биологическая активность полученных соединений

В работе проведен комплексный скрининг биологической активности полученных соединений **1-4**, **7-17**, а также исходных лигандов **L¹**, **L²**, **L³** с использованием различных модельных тест-систем, *in vitro* и *in vivo* исследований с целью установления вклада антиоксидантной фенольной группы и атома металла в механизм потенциальной фармакологической активности.

2.3.1. Биологическая активность соединений олова

CUPRAC-тест

При исследовании антиоксидантных свойств соединений олова изучена их активность в реакции переноса электрона с использованием CUPRAC-теста. В методе CUPRAC [151] используется неocupроин (2,9-диметил-1,10-фенантролин), который образует комплекс с Cu^{2+} в присутствии антиоксидантов, имеющий максимум поглощения при 450 нм (Схема 7).

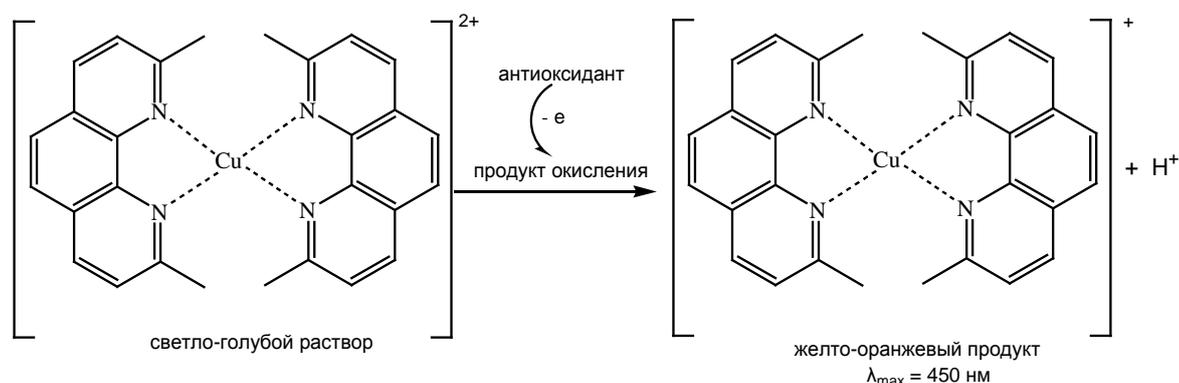


Схема 7.

Эксперимент проводили методом спектрофотометрии по увеличению оптической плотности раствора комплекса при длине волны λ_{max} 450 нм. Показано, что комплексы с меркаптофенолом **1-4**, соединения **7**, **8**, содержащие основание Шиффа, и бензоаты **9**, **10** являются более активными, чем исходные лиганды RSH (**L¹**), $\text{RN}=\text{C}(\text{H})\text{ArOH}$ (**L²**), RCOOH (**L³**) и тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), используемый в качестве стандарта в данном методе. Результаты представлены в таблицах 10 и 11 в тролокс-эквивалентах (ТЕАС) [137, 139].

Таблица 10. Значения ТЕАС для лиганда **L¹** и соединений **1-4**.

	Тролокс	L¹	1	2	3	4
ТЕАС	1.00±0.03	1.24±0.03	2.63±0.13	2.72±0.10	1.93±0.16	1.69±0.13

Таблица 11. Значения ТЕАС для лигандов L^2 , L^3 и соединений 7-10.

	Тролокс	L^2	7	8	L^3	9	10
ТЕАС	1.00±0.03	0.81±0.03	1.17±0.08	1.31±0.07	1.56±0.07	1.93±0.07	1.85±0.07

Показано, что наиболее активными по результатам данного метода являются комплексы $Me_2Sn(SR)_2$ (**1**), $Ph_2Sn(SR)_2$ (**2**), активность которых в ~ 3 раза выше, чем для стандарта – тролокса. Особо следует отметить, что соединение $R_2Sn(SR)_2$ (**3**), содержащее четыре антиоксидантные группы, менее активно. Этот факт подтверждается также данными, полученными с использованием спектроскопии ЭПР [137][§], об образовании монадикальных продуктов окисления соединений **1-4** в резонаторе ЭПР спектрометра в толуоле при действии PbO_2 . Образование би- или полирадикальных продуктов зарегистрировано не было. Таким образом, в качестве донора электрона в соединениях **1-4** выступает одна фенольная группа, а значения ТЕАС определяются электронодонорным вкладом как остальных органических фрагментов, так и атома металла.

Однако важно подчеркнуть, что введение атома Sn в целом существенно повышает антиоксидантную активность 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных соединений, что также, по-видимому, определяется повышением стабильности образующегося фенокисильного радикала.

ДФПГ-тест

Одним из способов оценки антиоксидантной активности фенольных соединений является их способность к восстановлению стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ) путем переноса атома водорода (Схема 8) [152].

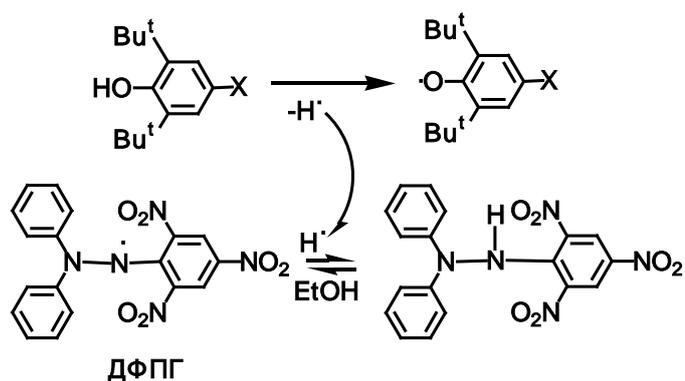


Схема 8.

[§] Исследования методом ЭПР выполнены сотрудником кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова к.х.н., с.н.с. Шпаковским Д.Б.

Активность соединений **1-4**, **7-10** в ДФПГ-тесте, а также исходных лигандов RSH (**L¹**), RN=C(H)ArOH (**L²**) и RCOOH (**L³**) проводили методом спектрофотометрии, измеряя уменьшение оптической плотности ДФПГ при длине волны 517 нм в течение 30 мин. Значение параметра EC₅₀, характеризующего эффективную концентрацию соединения, необходимую для уменьшения концентрации радикала ДФПГ на 50%, определяли графически (Рис. 19) по зависимости содержания оставшегося ДФПГ (в %) от начальной концентрации соединений (0.01-0.1 мМ). Значения EC₅₀ представлены в таблицах 12 и 13 [137, 139].

Реакция соответствует кинетическому уравнению 2-го порядка. Константы скорости *k* (для каждой концентрации) получены из графической зависимости 1/[ДФПГ] от времени. Скорость реакции возрастает с числом фенольных групп в комплексе.

Антиоксидантная активность полученных комплексов **1-4**, **7-10** выше, чем для исходных органических лигандов, что может быть также связано с увеличением стабильности радикалов, как было установлено ранее методом ЭПР [137].

Таблица 12. Значения EC₅₀ и констант скорости реакции *k* в ДФПГ-тесте (EtOH, 20 °C) в присутствии лиганда **L¹** и соединений **1-4**.

Соединение	L¹	1	2	3	4
EC ₅₀ , μМ	55±10	12±2	12±2	8±1	15±4
<i>s</i>	1.18	0.24	0.24	0.16	0.30
<i>s</i> ⁻¹	0.9	4.1	4.1	6.2	3.3
	<i>k</i> (л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹)				
C	0.08 мМ	*	*	*	114
	0.06 мМ	*	*	*	255
	0.04 мМ	5.1	29	*	134
	0.02 мМ	1.6	8.6	17.7	32.7
	0.01 мМ	0.5	1.8	3.2	15.1

$s = 2 \cdot EC_{50} / C_{0(ДФПГ)}$ – количество молей соединения, необходимое для восстановления 1 моля ДФПГ; *s*⁻¹ – количество молей ДФПГ, восстановленных 1 молем соединения; начальная концентрация ДФПГ 0.1 мМ.

* - параметр не определен ввиду высокой скорости реакции.

Таблица 13. Значения EC_{50} и констант скорости реакции k в ДФПГ-тесте (EtOH, 20 °C) в присутствии лигандов L^2 , L^3 и соединений **7–10**.

Соединение	L^2	7	8	L^3	9	10
EC_{50} , μM	36 ± 7	29 ± 4	26 ± 3	79 ± 3	64 ± 4	53 ± 6
s	0.72	0.58	0.52	1.6	1.28	1.06
s^{-1}	1.39	1.72	1.92	0.6	0.78	0.94
$C = 0.06$ мМ	k (л моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$)					
	10.9	18.3	26.1	2.2	1.7	2.6

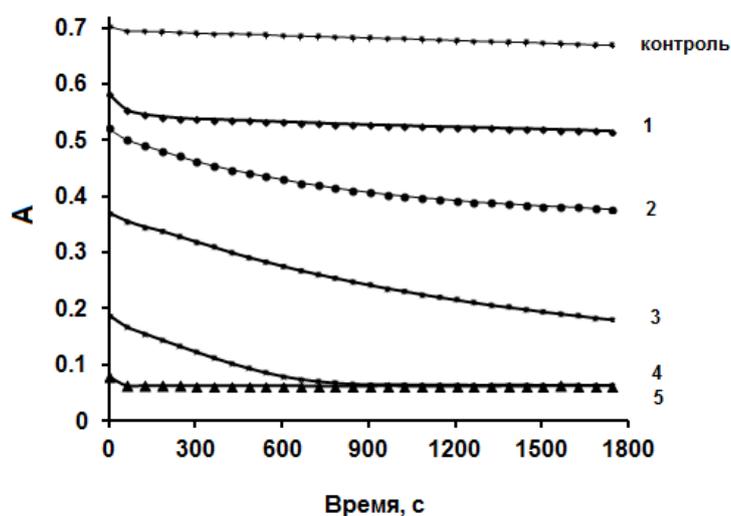


Рис. 19. Уменьшение оптической плотности раствора ДФПГ в присутствии различных концентраций соединения **8** при длине волны 517 нм (1 – 0.01 мМ; 2 – 0.02 мМ; 3 – 0.04 мМ; 4 – 0.06 мМ; 5 – 0.08 мМ; EtOH, 20 °C).

Исследование антиоксидантной активности соединений **5**, **6** проведено также с помощью электрохимического ДФПГ-теста [138]**. Установлено, что комплексы **5**, **6** реагируют с ДФПГ с меньшей скоростью, по сравнению с исходными органическими фенолами. Выдвинуто предположение о том, что это обусловлено электроноакцепторным эффектом иона металла и приводит к уменьшению стабильности образующегося феноксильного радикала.

** Электрохимические исследования проведены доцентом кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, к.х.н. Тюриным В.Ю.

Ферментативное генерирование супероксид анион-радикала $O_2^{\cdot-}$ в системе ксантин/ксантинооксидаза

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). Так, например, в настоящей работе оценку способности соединений реагировать с супероксид анион-радикалом $O_2^{\cdot-}$, генерируемым в ферментативной системе ксантин/ксантинооксидаза, проводили по изменению скорости восстановления тетразолия синего до формазана. Результаты представлены в значениях IC_{50} (Таблица 14) [139].

Показано, что соединения **8**, **9**, **10** и L^3 неактивны. Остальные соединения в той или иной степени проявляют активность, из них наиболее активными ингибиторами являются соединения **4** и **7**. Кинетические кривые накопления формазана представлены на рисунке 20.

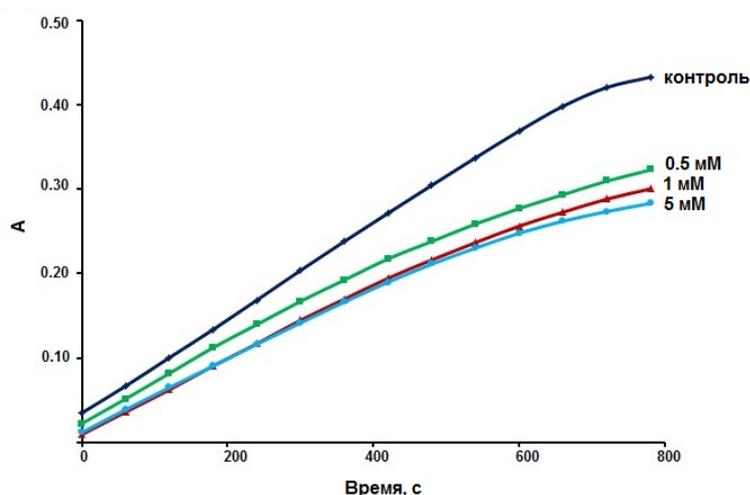


Рис. 20. Кинетические кривые накопления формазана в присутствии соединения **7**.

Таблица 14. Значения IC_{50} для реакции генерирования супероксид анион-радикала $O_2^{\cdot-}$ в системе ксантин/ксантинооксидаза в присутствии лигандов L^1 , L^3 и соединений **1-4**, **7-10** с $O_2^{\cdot-}$.

Соединение	$IC_{50}, \mu M$
L^1 (RSH)	150 ± 6
1	119 ± 5
2	>100
3	136 ± 10
4	76 ± 10
L^2 (RN=C(H)ArOH)	163 ± 9
7	47 ± 2
8	неактивно
L^3 (RCOOH)	неактивно
9	неактивно
10	неактивно

Наиболее эффективным антиоксидантом в этом методе является соединение **7** с основанием Шиффа, активность которого в ~ 3 раза превышает таковую для исходного лиганда. 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 лигандов [139].

Цитотоксичность соединений олова по отношению к раковым клеткам in vitro

Выживаемость клеточных линий рака предстательной железы человека РС-3 оценивали в присутствии комплексов **1-4, 7, 8** и определяли IC₅₀ – концентрацию данных соединений, при которой наблюдается 50%-я гибель раковых клеток (Таблица 15) ^{††}.

Таблица 15. Значения IC₅₀ для соединений **1-4, 7, 8** против раковых клеток РС-3.

Соединение	1	2	3	4	7	8	цисплатин
IC ₅₀ , μM	>16.04	13.6±0.5	>10.0	0.16±0.02	4.0±0.3	17.49	2.25±0.82 [153]

Показано, что комплексы **1, 2, 3** и **8** обладают умеренной цитотоксичностью по отношению к клеточной линии РС-3, тогда как комплексы **4** и **7** проявляют более высокую активность. В связи с полученными результатами в дальнейшем была исследована цитотоксичность соединений **2, 4, 7** на клеточных линиях различных типов рака (Таблица 16) [139].

Таблица 16. Значения IC₅₀ для соединений **2, 4, 7** против различных раковых клеточных линий.

Соед.	IC ₅₀ , μM						
	МCF-7	НСТ-116	SNB-19	A-498	M-14	NCI-H332M	CaCo-2
2	3.4±0.3	>50	>50	>50	6.7±0.2	>50	>50
4	0.09±0.01	0.06±0.01	0.06±0.03	0.04±0.01	0.15±0.03	0.10±0.01	0.09±0.02
7	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 [153]	6.5 [154]	0.81±0.03 [155]	17.53±1.21 [153]	10.8±4.5 [156]	2.65±0.35 [157]	62.3±1.2 [158]

МCF-7 – клеточная линия аденокарциномы молочной железы человека;

^{††} Исследования проведены сотрудниками НОЦ Фармацевтики Казанского Федерального университета под руководством д.х.н. Штырлина Ю.Г.

HCT-116 – клеточная линия рака толстой кишки человека;
SNB-19 – клеточная линия астроцитомы человека;
A-498 – клеточная линия карциномы почек человека;
M-14 – клеточная линия меланомы человека;
NCI-H332M – клеточная линия рака легких человека;
CaCo-2 – клеточная линия гетерогенной эпителиальной колоректальной аденокарциномы человека.

Результаты исследования показали, что соединение **2** проявляет селективность по отношению к клеточным линиям MCF-7 и NCI-H332M; соединение **4** проявляет селективность по отношению к клеточным линиям MCF-7, HCT-116 и CaCo-2; соединение **7** проявляет селективность по отношению к клеточной линии SNB-19. Среди соединений **2**, **4**, **7** наибольшую активность против клеточных линий проявляет соединение 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 [139].

Цитотоксичность соединений по отношению к клеточным линиям HCT-116 и здоровых клеток фибробластов оценивали в присутствии комплексов **9**, **10** и определяли значения IC_{50} (Таблица 17)^{††}. Активность соединений сравнивали с действием цисплатина. Примеры концентрационных зависимостей выживаемости клеток представлены на рисунке 21. Значение IC_{50} для цисплатина соответствует литературной величине $6.5 \mu M$ [154].

Установлено, что производное дибутилолова **10** проявляет более высокую токсичность, чем аналогичное соединение диметилолова **9**.

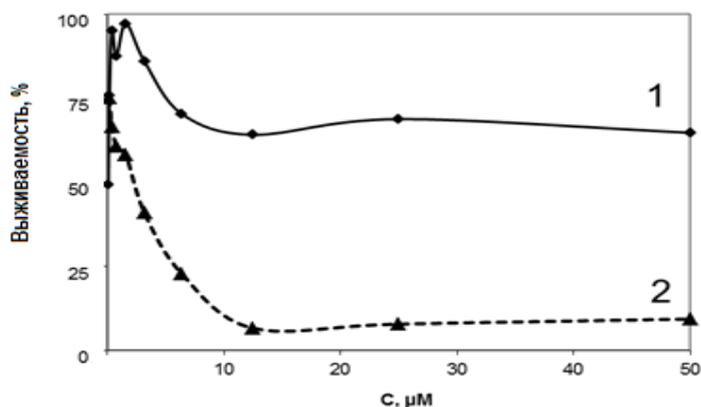


Рис. 21. Зависимость выживаемости раковых клеток линии HCT-116 в присутствии различных концентраций соединения **9** (кривая 1) и цисплатина (кривая 2).

^{††} Исследования проведены под руководством сотрудников кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова к.б.н., с.н.с. Харитонашвили Е.В., к.х.н., н.с. Грачевой Ю.А.

Таблица 17. Значения IC_{50} для соединений **9**, **10** на раковых клетках НСТ-116 и здоровых клетках фибробластов.

Соединение	IC_{50} , μM	
	НСТ-116	Фибробласты
9	> 50	0.2±0.1
10	3±1	0.4±0.1
цисплатин	5±2	3±1

В то же время, исследуемые комплексы олова **9** и **10** обладают существенно разной токсичностью по отношению к линии клеток рака молочной железы MCF-7: значение IC_{50} для соединения **10** лежит в микромолярном диапазоне ($2.7 \pm 0.03 \mu M$), но соединение **9** даже при концентрации $30 \mu M$ снижает выживаемость клеток менее, чем на 30% (Рис. 22А)^{§§}. Для комплекса **10** также провели оценку цитотоксичности по отношению к двум другим раковым линиям - карциномы лёгких человека A549 и клеткам нейробластомы человека SH-SY5Y; значения IC_{50} составляют 7.15 ± 4.90 и $0.46 \pm 0.18 \mu M$ соответственно (Рис. 22Б, В). Значения IC_{50} для цисплатина против клеточных линий A549 и SH-SY5Y соответствуют литературным величинам $21.0 \pm 1.7 \mu M$ [159] и $7.6 \pm 0.3 \mu M$ соответственно [160].

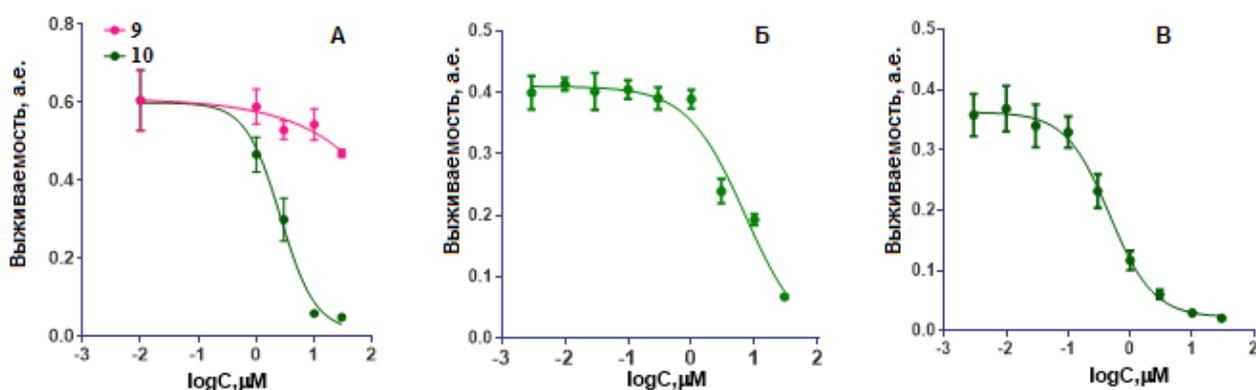


Рис. 22. Влияние соединений **9** и **10** на выживаемость линии клеток MCF-7 (А), влияние соединения **10** на выживаемость клеточных линий A549 (Б) и SH-SY5Y (В).

Взаимодействие с тубулином

В ряду противоопухолевых средств наиболее перспективными являются химические соединения, ингибирующие функцию митотического веретена [161]. Тубулин выбран как мишень для противораковых препаратов в связи с тем, что при его полимеризации образуются микротрубочки, ответственные за клеточное деление (пролиферацию). Изменение динамики микротрубочек может приводить к апоптотической гибели клеток.

^{§§} Исследования проведены в лаборатории биомолекулярного скрининга Института физиологически активных веществ РАН под руководством в.н.с., к.х.н. Шевцовой Е.Ф. и в.н.с., к.б.н. Шевцова П.Н.

Большинство противораковых агентов связываются с одним из трех сайтов тубулина (таксолный, колхициновый и винбластинный). Винбластинный сайт связывает алкалоиды винбластин, винкрестин и т.д.; колхициновый - колхицин и его аналоги (подофиллотоксин и т.д.). Известно, что соединения триалкилолова предотвращают полимеризацию тубулина и связываются с колхициновым сайтом [162]. Хлориды и дихлориды метил-, фенил- и трибутилолова ингибируют полимеризацию тубулина [163].

Кроме того, оловоорганические соединения легко образуют связи с сульфгидрильными группами белков [164, 165]. Обнаружено, что цитотоксические оловоорганические комплексы на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола могут взаимодействовать с SH-группами тубулина [136, 137]. Можно предположить, что противоопухолевый эффект оловоорганических соединений может быть связан с нарушением сборки микротрубочек за счет ингибирования полимеризации тубулина.

В настоящей работе изучена активность комплексов оловоорганических соединений с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенолом на полимеризацию тубулина методом флуоресцентного анализа^{***}. Влияние соединений **1-4** и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола (RSH, L^1) на скорость полимеризации тубулина представлено на рисунке 23 [166].

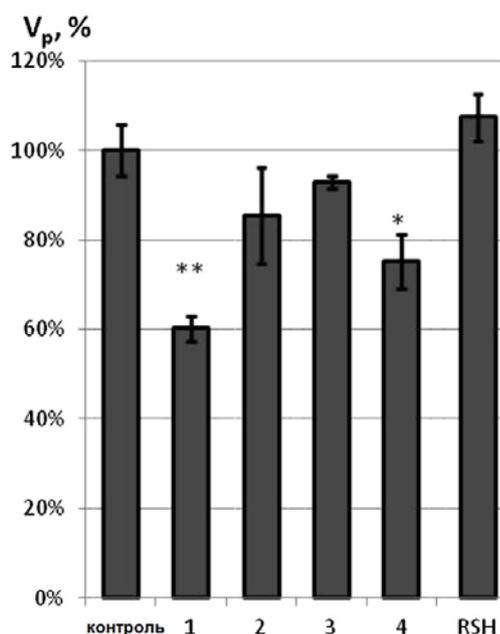


Рис. 23. Влияние соединений **1-4** и RSH (L^1) на скорость полимеризации тубулина (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; $V_p = dF_{(480/355)}/dt$).

^{***} Исследования проведены в лаборатории биомолекулярного скрининга Института физиологически активных веществ РАН под руководством в.н.с., к.х.н. Шевцовой Е.Ф. и в.н.с., к.б.н. Шевцова П.Н.

Для соединений **2** и **4** изучена зависимость скорости полимеризации тубулина от концентрации соединений. Соединение **2** не вызывает значительного ингибирования полимеризации до 200 μM . Графики зависимости скорости полимеризации тубулина от концентрации соединения **4** представлены на рисунке 24. Установлено, что соединение **4** вызывает падение интенсивности флуоресценции в процессе полимеризации тубулина по доза-зависимому механизму, что свидетельствует об ингибировании процесса полимеризации тубулина. Изучение образцов микротрубочек методом электронной микроскопии позволяет убедиться в нормальной сборке микротрубочек, не отличимой от контроля в присутствии соединения **4** при концентрации 10-50 μM и резком снижении числа микротрубочек при концентрации 200 μM (Рис. 25) [166].

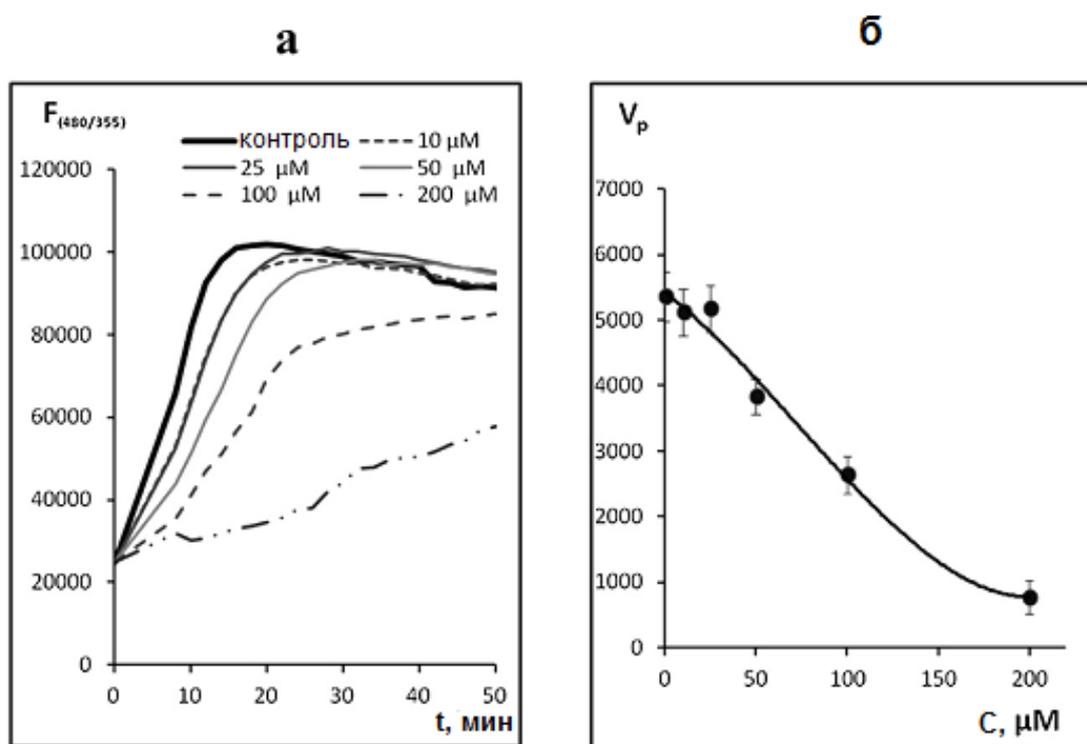


Рис. 24. Влияние соединения Ph_3SnSR (**4**) на полимеризацию тубулина; **а** - изменение интенсивности флуоресценции в процессе полимеризации тубулина в микротрубочки; **б** - зависимость скорости полимеризации тубулина от концентрации соединения **4**.

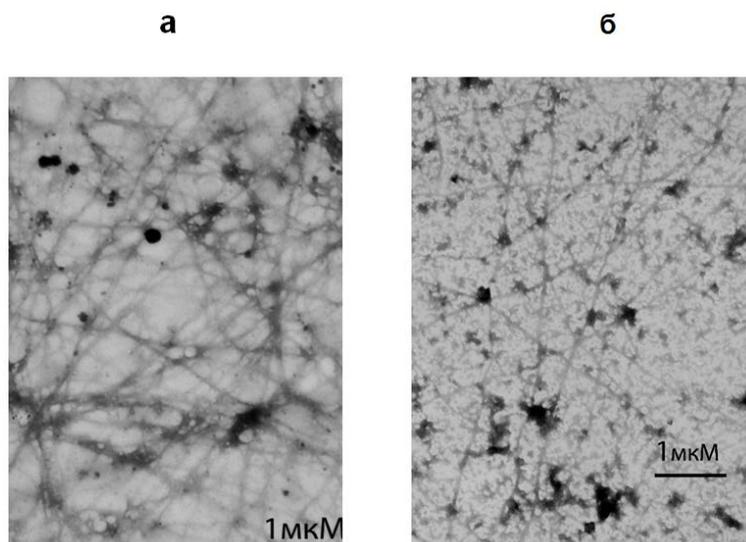


Рис. 25. Электронная микроскопия микротрубочек в присутствии соединения **4** (увеличение - $\times 10000$); **а** – контроль (ДМСО); **б** – $200 \mu\text{M}$ **4**.

Влияние комплексов **7**, **8**, содержащих основание Шиффа, на полимеризацию тубулина представлено на рисунке 26. Обнаружено, что данные комплексы индуцируют значительное снижение поглощения суспензий тубулина, что позволяет предположить ингибирующие действия исследуемых соединений на сборку микротрубочек.

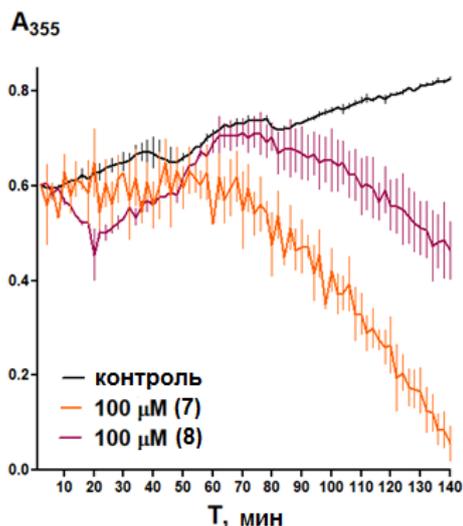


Рис. 26. Влияние соединений **7**, **8** на полимеризацию тубулина (кинетическая кривая полимеризации тубулина представлена как изменение поглощения суспензий).

Обнаружено, что бензоаты олова **9** и **10** доза-зависимо подавляют полимеризацию тубулина, увеличивая время инициации и скорость полимеризации. При этом, комплекс **10**, содержащий бутильные группы (Рис. 27а), более активен по сравнению с комплексом **9**, содержащим метильные группы (Рис. 27б).

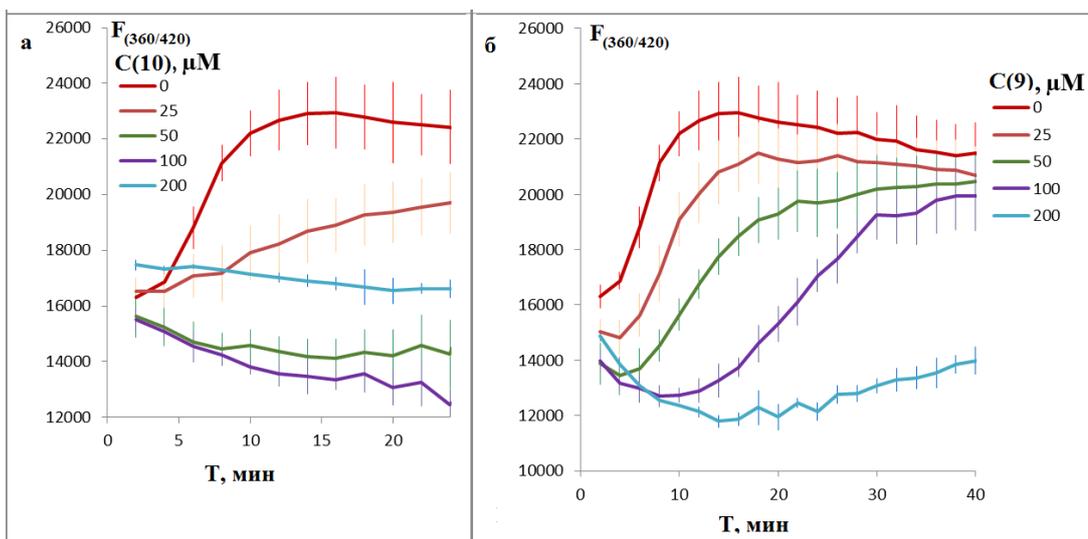


Рис. 27. Изменение интенсивности флуоресценции в процессе полимеризации тубулина в микротрубочки в присутствии соединений **10** (а) и **9** (б).

Молекулярный докинг

Для выяснения механизма взаимодействия оловоорганических соединений с тубулином проведен молекулярный докинг взаимодействий между установленными колхициновым, винбластиновым и паклитакселевым сайтами тубулина^{†††}. Основной вклад в энергию связывания вносят ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Значительный размер молекул соединений делает маловероятным взаимодействие с колхициновым сайтом. Моделирование взаимодействия соединений **1** и **4**, которые являются наиболее эффективными ингибиторами полимеризации, обнаружило возможность их эффективного взаимодействия с паклитакселевым (таксольным) и винбластиновым сайтами тубулина (Рис. 28) [166].

^{†††} Молекулярный докинг проведен сотрудниками кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова в.н.с., к.х.н. Палюлиным В.А. и н.с., к.х.н. Осолодкиным Д.И.

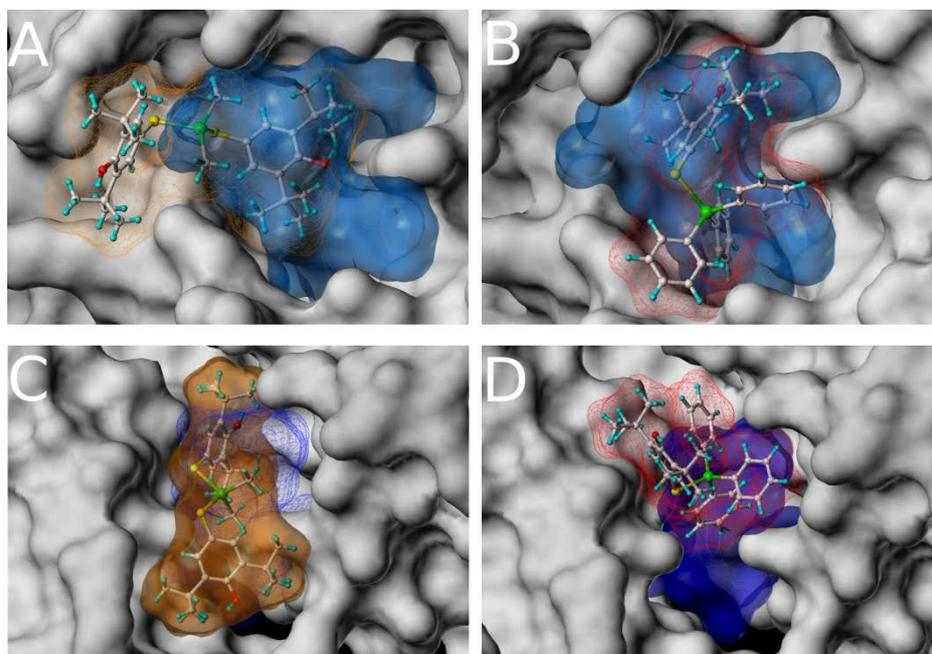


Рис. 28. Примеры наиболее выгодных ориентаций соединений **1** и **4** в активных сайтах тубулина **1** (A, C) и **4** (B, D). Паклитакселевый (A, B) и винбластиновый (C, D)] сайты показаны в виде синих поверхностей (прозрачные на A, B, D, сетка на C).

В связи с тем, что атом Sn легко образует ковалентные связи с SH-группами белков, изменяя их структуру, возможно взаимодействие пространственно-доступных SH-групп цистеина на поверхности белка тубулина с атомом олова в оловоорганических соединениях (Рис. 29), которое может привести к образованию устойчивых ковалентных связей, препятствующих полимеризации тубулина [166].

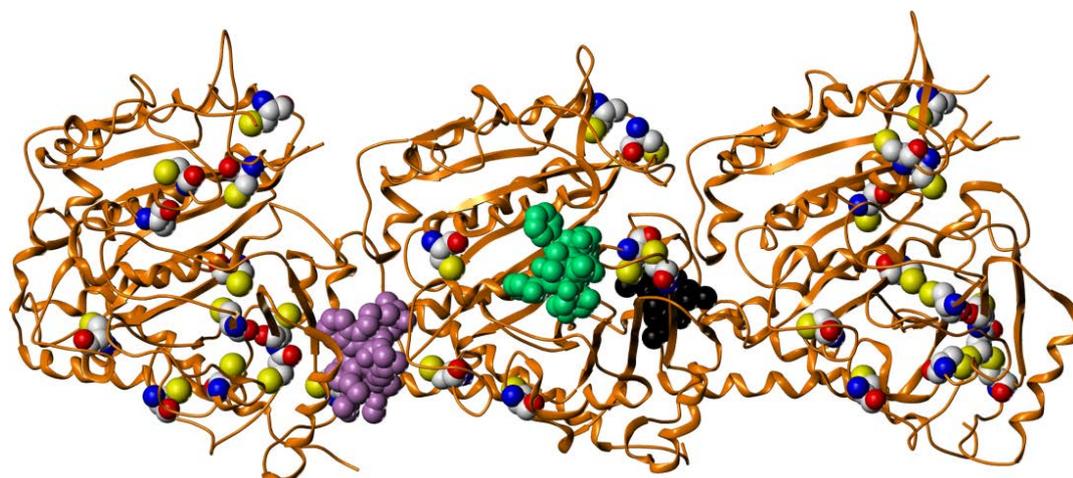


Рис. 29. Расположение цистеиновых остатков в тубулине. Таксольный сайт показан зелено-голубым цветом, колхициновый - черным, винбластиновый - фиолетовым. Цистеиновые остатки представлены в виде моделей Кори-Полинга-Колтуна (англ. CPK models - схема цветового обозначения атомов различных химических элементов в молекулярных моделях).

Таким образом, методом молекулярного докинга доказана возможность связывания оловоорганических соединений с таксолиным и винбластиновым сайтами тубулина.

Функции митохондрий ^{†††}

Митохондрии играют ключевую роль в каскадном апоптозе, выступая в качестве конвергентного центра апоптотических сигналов. Известны, по крайней мере, три основных механизма апоптоза:

1) нарушение электронного транспорта, окислительного фосфорилирования и выработки аденозинтрифосфата (АТФ); 2) высвобождение цитохрома С и других медиаторов апоптоза; 3) нарушение окислительного потенциала и образование пероксидов.

Об изменениях в мембранном потенциале митохондрий в присутствии оловоорганических тиолатов сообщалось ранее [136]. Для подтверждения участия митохондрий в клеточном апоптозе – клеточной гибели – как одного из возможных механизмов проявления цитотоксической активности оловоорганических соединений, которые могут влиять на биоэнергетическую функцию митохондрий, в работе исследовано влияние полученных соединений на митохондриальный потенциал и мембранную проницаемость. Митохондриальный потенциал определяется с помощью потенциал-зависимого флуоресцентного зонда сафранин О, а кальций-вызванное набухание, характеризующее процесс скачка митохондриальной проницаемости, измеряется как снижение светопоглощения при 620 нм суспензии митохондрий.

Установлено, что в ряду оловоорганических соединений Ph_3SnSR (**4**) значительно деполяризует митохондрии при концентрации 0.2 мМ. Однако, механизм индуцирования каскадной гибели митохондриальных клеток связан с процессом изменения митохондриальной проницаемости, происходящим из-за открытия неспецифических митохондриальных пор переходной проницаемости. Соединение **4** также вызывает увеличение митохондриальной проницаемости, индуцирует набухание митохондрий (Таблица 18) и вызывает раскрытие митохондриальных пор, что может приводить к гибели клеток. Слабая деполяризация митохондрий обнаружена в случае соединения $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (**1**) при той же концентрации [166].

Обнаружено, что соединения **7**, **8** также деполяризуют митохондрии (Рис. 30А), но не влияют на митохондриальную проницаемость (Рис. 30Б) [139].

^{†††} Исследования проведены в лаборатории биомолекулярного скрининга Института физиологически активных веществ РАН под руководством в.н.с., к.х.н. Шевцовой Е.Ф.

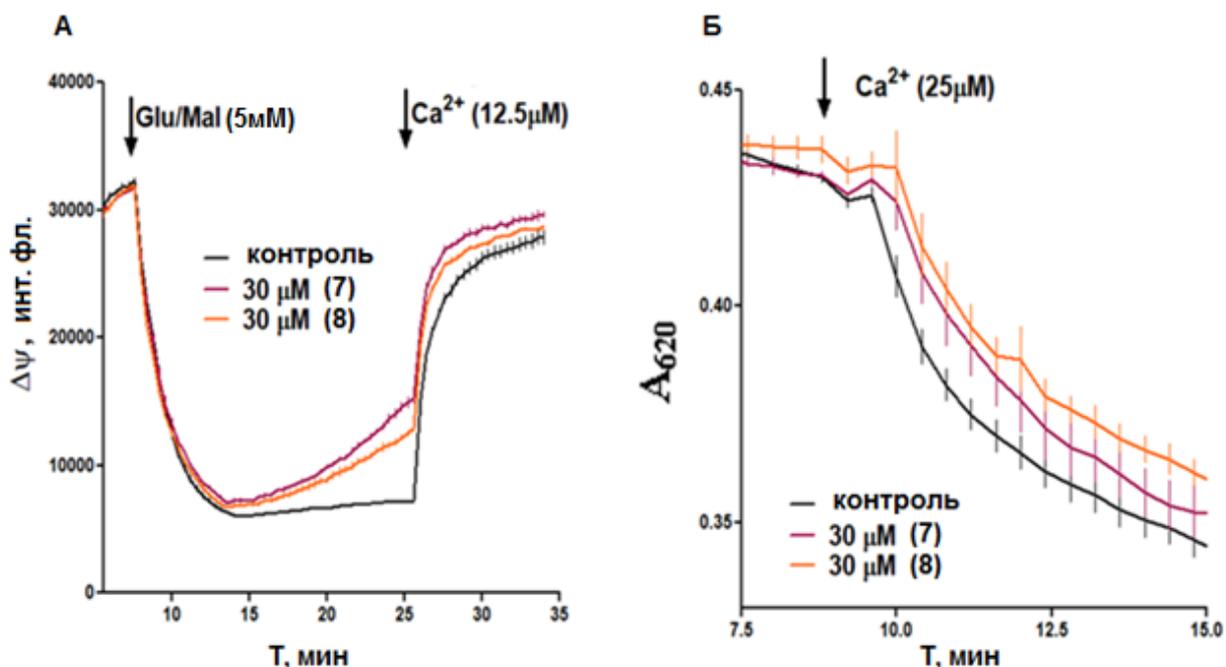


Рис. 30. Влияние соединений 7, 8 на mitochondrialный потенциал (А) и кальций-индуцированное набухание (Б) изолированных митохондрий печени крысы.

Обнаружено, что комплексы 9 и 10 вызывают слабую, но нарастающую во времени деполаризацию митохондрий (Рис. 31А), но не изменяют характеристик кальций-индуцированного набухания митохондрий, т.е. не влияют на процесс скачка митохондриальной проницаемости (Рис. 31Б).

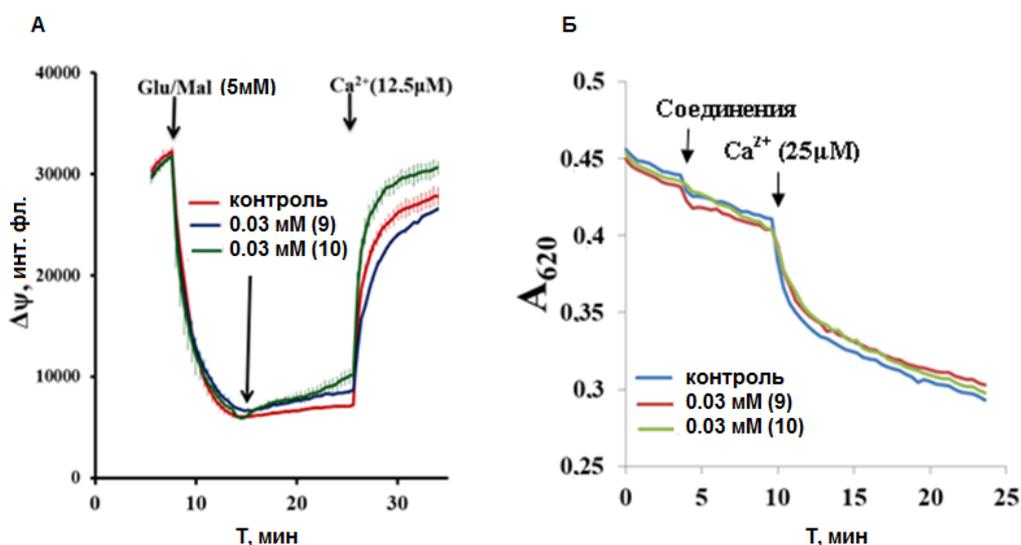


Рис. 31. Влияние комплексов 9 и 10 на mitochondrialный потенциал (А) и кальций-индуцированное набухание (Б) изолированных митохондрий печени крысы.

Цитотоксичность соединений оценивали с помощью стандартного МТТ-теста [167]. Комплексы олова, за исключением соединения 3, показали значительную токсичность по отношению к культурам клеток нейронов при концентрации 3 μM (Таблица 18).

Таблица 18. Влияние оловоорганических комплексов **1-4** и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола (RSH, L^1) на биологические мишени: полимеризацию тубулина, митохондриальные функции и выживание первичных культур нейронов.

Соединение	1	2	3	4	RSH (L^1)
Полимеризация тубулина, V_p , %	60 ^{**} ±3	85±11	93±1	75 [*] ±6	107±5
Митохондриальный потенциал	деполяризация	н	н	значительная деполяризация	деполяризация
Набухание митохондрий	н	н	н	вызывает набухание митохондрий	н
Выживаемость нейронов, %	48±9	42±3	77±10	35±3	45±5
Пероксидное окисление липидов, IC_{50} , μM	1.0±0.7	0.3±0.3	0.1±0.1	3.1±2.4	0.2±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

Окислительный стресс связан с аномальным уровнем активных метаболитов кислорода (АМК). Эти промежуточные продукты биологического окисления, обладающие высокой реакционной способностью, взаимодействуют с такими внутриклеточными структурами, как белки, нуклеиновые кислоты, липиды, мембраны, митохондрии и вызывают окисление биомолекул с последующим повреждением клеток [168, 169]. Известно, что окислительный стресс участвует в патогенезе опухолей, причем АМК принимают участие на всех этапах канцерогенеза [170].

Для замедления процессов окисления в организме действуют природные антиоксиданты, такие как витамины группы Е, аскорбиновая кислота, глутатион и т.д. Известно несколько механизмов антиоксидантного действия, зависящих от взаимодействия антиоксидантов с различными АМК: диспропорционирование супероксид анион-радикала при действии супероксиддисмутазы, взаимодействие с гидроксильными либо с пероксильными радикалами, с гидропероксидами липидов, возникающих в цепном радикальном процессе пероксидного окисления липидов [171].

2,6-диалкилфенолы являются эффективными антиоксидантами в процессах окислительной деструкции различных субстратов. Степень эффективности определяется природой группы в *para*-положении ароматического кольца, которая влияет на стабильность образующихся феноксильных радикалов.

Тем не менее, синтетические антиоксиданты следует использовать ограниченно, поскольку их эффект зависит от дозы и при высоких концентрациях они могут выступать в качестве прооксидантов [172]. Применение антиоксидантов для терапии онкологических заболеваний представляется в настоящее время весьма перспективным [14].

В настоящей работе изучено пероксидное окисление липидов (ПОЛ) гомогенатов митохондрий печени крыс линии Wistar с последующим определением ТБК-зависимых продуктов окисления (ТБК - тиобарбитуровая кислота). Все исследованные соединения олова являются эффективными ингибиторами ПОЛ со значениями IC_{50} от 0.1 до 3 μM (Таблица 18). Следует отметить, что антиоксидантная активность соединений **1-4** имеет концентрационную зависимость U-типа и уменьшается с увеличением концентрации соединения [166]. Этот эффект наблюдается, скорее всего, из-за наличия атома Sn (IV) в их структурах, что согласуется с результатами ранних работ [173, 174].

В работе исследовано влияние соединений **7, 8** на ПОЛ гомогенатов мозга крыс, значения IC_{50} составляют 5.06 ± 1.11 и 3.91 ± 1.12 μM соответственно (Рис. 32А), тогда как для гомогенатов митохондрий печени значения IC_{50} составляют 0.84 ± 0.07 и 0.80 ± 0.05 μM соответственно (Рис. 32Б). Показано, что оба соединения являются эффективными ингибиторами ПОЛ [139].

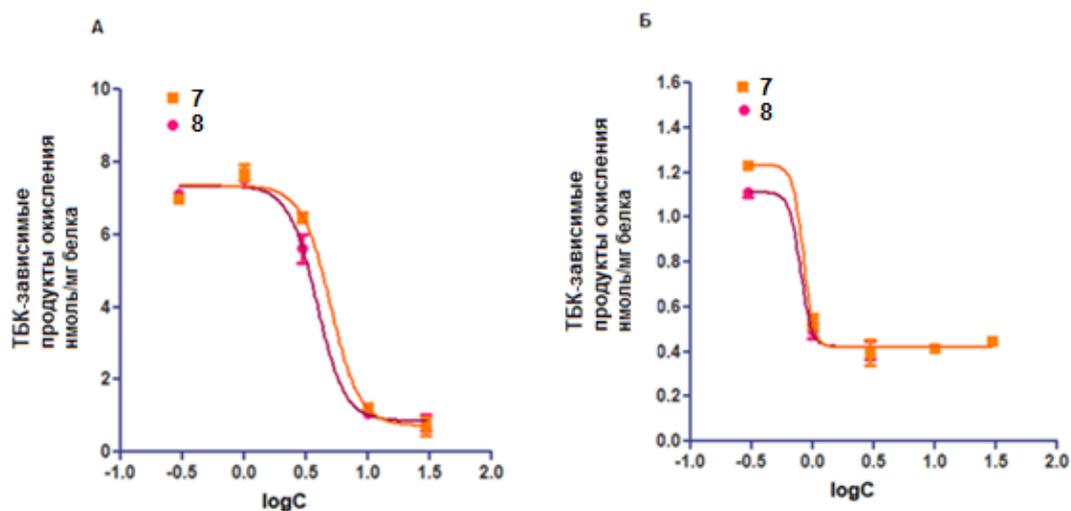


Рис. 32. Влияние соединений **7, 8** на ПОЛ гомогенатов мозга крыс (А) и гомогенатов митохондрий печени крыс (Б).

Обнаружено, что карбоксилаты олова **9** и **10** практически не влияют на Fe³⁺-индуцированное ПОЛ ни в гомогенате мозга крыс, ни на изолированных митохондриях печени крыс (Рис. 33).

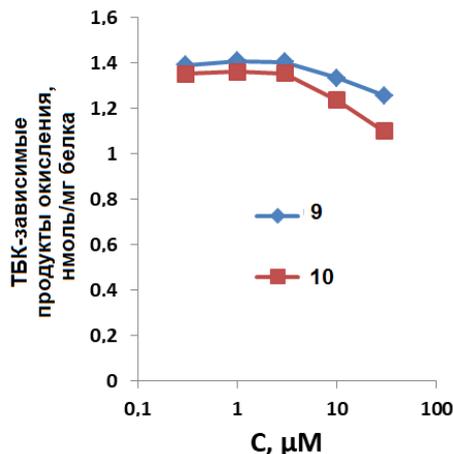


Рис. 33. Влияние соединений **9**, **10** на ПОЛ гомогенатов митохондрий печени крыс.

Таким образом, комплексы оловоорганических соединений с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола являются не только антиоксидантами в модельных процессах, но и эффективными ингибиторами индуцированного ПОЛ *in vitro*. В результате проведенных МТТ-тестов установлено, что введение пространственно-затрудненных фенольных групп уменьшает цитотоксичность комплексов.

Таким образом, на основании результатов, полученных различными методами, можно сделать важный вывод: несмотря на крайне высокую токсичность по отношению к большому числу клеточных линий рака человека (значения IC₅₀ для соединения **4**, например, лежат в наномолярном диапазоне), оловоорганические комплексы с лигандом на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола обладают низкой токсичностью по отношению к нормальным клеткам мозга и являются эффективными антиоксидантами пероксидного окисления липидов митохондрий, изолированных из нормальных клеток мозга и печени животных. Полученные результаты открывают возможность разработки новых противоопухолевых препаратов, которые могут обладать более низкой нежелательной токсичностью по отношению к нормальным клеткам.

2.3.2. Исследование биологической активности соединений золота

CUPRAC-тест

При исследовании антиоксидантных свойств полученных соединений золота методом CUPRAC установлено, что соединение Ph₃PAuSR (**11**) является менее активным, чем исходный лиганд RSH (L¹), и тролокс [175], тогда как кластер **12** в ~ 2.5 раза более

активен. Этот факт можно объяснить, по-видимому, наличием двух антиоксидантных фрагментов. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19. Значения ТЕАС для лиганда **L¹** и соединений **11**, **12**.

	Тролокс	L¹	11	12
ТЕАС	1.00±0.03	1.24±0.03	1.05±0.03	2.44±0.05

ДФПГ-тест

При исследовании антиоксидантных свойств соединений золота методом ДФПГ найдено, что значения EC_{50} для соединений **11** (Рис. 34) и **12** составляют 46 ± 5 μM и 31 ± 2 μM соответственно [141], тогда как активность **L¹** оказалась существенно ниже ($EC_{50} = 55 \pm 10$ μM) [137]. Реакция восстановления ДФПГ соответствует кинетическому уравнению 2-го порядка. Константы скорости k (для каждой концентрации) получены из графической зависимости $1/[\text{ДФПГ}]$ от времени. Скорость реакции соединений **11**, **12** в 0.1 мМ ДФПГ была ниже, чем в случае с **L¹**. Скорость реакции возрастает с числом фенольных групп в комплексе. Таким образом, значения k для **11**, **12** составляют 36.1 ± 1.0 и 327 ± 51 ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) соответственно. Скорость реакции с 0.1 мМ **L¹** была слишком высокой, чтобы ее можно было определить, так как реакция завершалась в течение нескольких секунд.

Значения s для соединений **11** и **12** составляют 0.92 и 0.62 соответственно, тогда как значения s^{-1} равны 1.08 и 1.61. В том случае, когда реакция восстановления ДФПГ включает только перенос атома водорода от антиоксиданта, стехиометрия эквивалентна числу гидроксильных групп. В противном случае механизм является более сложным. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что высокая антиоксидантная активность комплексов золота с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольным фрагментом связана не только с образованием феноксильного радикала.

Таким образом, введение атома Au в молекулы 2,6-ди-*трет*-бутилфенола приводит к увеличению антиоксидантной активности соединений. Результаты показали, что активность зависит от наличия атомов золота и числа фенольных групп.

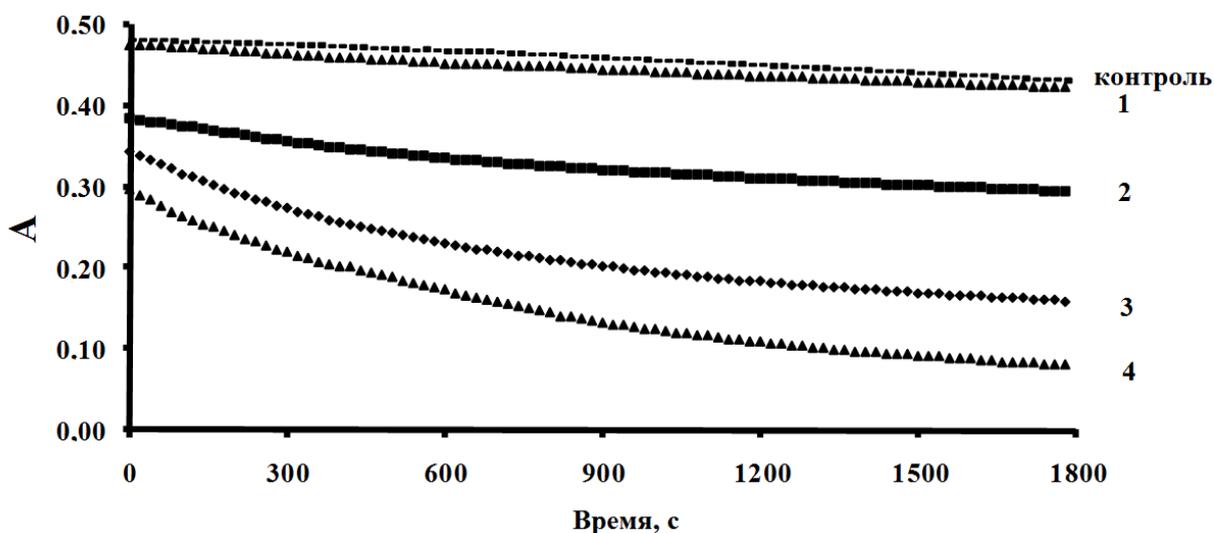


Рис. 34. Уменьшение оптической плотности раствора ДФПГ при различных концентрациях соединения **11** (1 - 0.01 мМ; 2 - 0.02 мМ; 3 - 0.06 мМ; 4 - 0.1 мМ. EtOH, 20°C).

Ферментативное генерирование супероксид анион-радикала $O_2^{\cdot -}$ в системе ксантин/ксантинооксидаза

Результаты теста показали, что соединения золота **11**, **12** являются практически неактивными ингибиторами, значения $IC_{50} > 100 \mu M$.

Пероксидное окисление липидов митохондрий

Исследовано влияние комплексов золота **11**, **12** и их прекурсоров RSH (L^1) и $AuPPh_3Cl$ на пероксидное окисление липидов изолированных митохондрий мозга крысы. Уровень пероксидного окисления липидов в митохондриальной суспензии оценивали спектрофотометрически (λ_{max} 530 нм) по накоплению ТБК-зависимых продуктов окисления, которые вступают в реакцию с тиобарбитуровой кислотой [176]. ПОЛ индуцировали с помощью *трет*-бутилгидропероксида ($tBHP$) или ионов Fe^{3+} . Концентрации исследуемых соединений в реакционной смеси изменяли в диапазоне 0.01-100 μM . В отличие от $AuPPh_3Cl$, RSH и комплексы **11**, **12** снижают концентрацию ТБК-зависимых продуктов при $tBHP$ and Fe^{3+} -индуцированном ПОЛ (Рис. 35) [141]. Несмотря на различные механизмы индуцирования ПОЛ, тенденция к снижению ТБК-зависимых продуктов окисления в присутствии фенолсодержащих комплексов золота и RSH позволяет предположить важную роль фенольного фрагмента в механизме антиоксидантного действия.

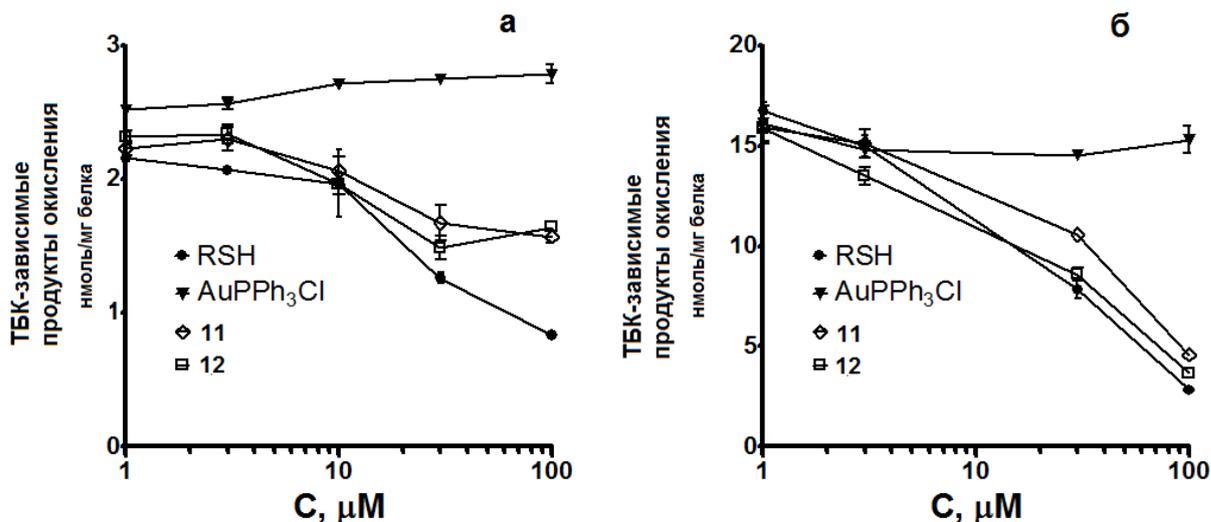


Рис. 35. Влияние комплексов золота **11**, **12** и их прекурсоров RSH и AuPPh₃Cl на пероксидное окисление липидов изолированных митохондрий мозга крыс, индуцированных H₂O₂ (а) и Fe³⁺ (б).

Ингибирование фермента тиоредоксинредуктаза

Тиоредоксинредуктаза (TrxR) - фермент оксидоредуктаза, который контролирует баланс между про- и антиоксидантными состояниями клетки. Влияние комплекса золота **11** на ингибирование TrxR млекопитающих, как валидированной лекарственной мишени [177], было исследовано с использованием очищенной TrxR печени крысы^{§§§}. Обнаружено, что комплекс **11** ингибирует TrxR со значением IC₅₀ = 0.57±0.15 μM [175], что сопоставимо с другими изученными комплексами золота, включая соединения с фрагментами NHC [178]. Следует отметить, что ауранофин и исходный AuPPh₃Cl показали более высокую активность (значения IC₅₀ равны 0.016±0.003 [179] и 0.14±0.04 μM [180] соответственно), тогда как RSH не оказывал влияния на величину до 10 μM (данные не показаны). Эти результаты подтверждают целесообразность химической модификации соединений Au(I) с получением производного с ослабленной прооксидантной активностью.

Биораспределение в органах

Биораспределение комплекса **11** изучали на мышах линии Balb/c с использованием масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) для установления

^{§§§} Исследования проведены сотрудником кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ к.х.н., с.н.с. Назаровым А.А. в Институте медико-фармацевтической химии, Техническом университете Брауншвейга, Германия.

содержания золота в отдельных тканях****. Соединение **11** вводили в брюшную полость, значение дозы составляло 60 мг/кг. Печень, почки, легкие, мозг и кровь выделяли через 30 мин, 4 ч и 24 ч. Исследовали ранний (30 мин) временной интервал, а также более поздние интервалы, с целью контроля как начального, так и замедленного накопления золота в тканях. Выбранный временной диапазон охватывает до 24 ч периода присутствия препарата в организме. Образцы крови разделяли на плазму и клеточную фракцию центрифугированием. Как показано в таблице 20, быстрое накопление комплекса **11** в крови и печени за 30 мин сопровождалось перераспределением в другие органы. Тем не менее, через 24 ч большинство золота было обнаружено в печени и, в меньшей степени, в почках и клетках крови. Важно отметить, что содержание Au в мозге минимально, следовательно, комплекс **11** практически не проходит гематоэнцефалический барьер [175].

Таблица 20. Распределение комплекса **11** в органах мышей, нг/орган.

Ткань	30 мин	4 ч	24 ч
Печень	5.5	1.4	117.5
Почка	*	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.

Дальнейшие исследования проводили на крысах. Как показано в таблице 21, кормление крыс 5 мг/кг AuPPh₃SR (**11**) или RSH (**L**¹) (зонд суспензий в оливковом масле) в течение 14 дней не приводило к существенным изменениям гематологических и биохимических параметров по сравнению с контролем (крысы, которым не вводили данные соединения). Ежедневный осмотр также не выявил каких-либо изменений волосяного покрытия, поведения в питании, различия между весом контрольных животных и крысами, которым вводили соединениями **11** и **L**¹ (данные не показаны). Таким образом, установлено, что соединения **11** и **L**¹ нетоксичны и хорошо переносятся, по меньшей мере, в течение изученного временного интервала [175].

**** Исследования проведены сотрудниками аналитического центра Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН.

Таблица 21. Гематологические и биохимические показатели в крови крыс, получавших соединения **11** и **L¹**.

Параметр	Контроль	AuPPh ₃ SR (11)	L ¹
Гемоглобин, г/л	179.3±12.0	156.9±18.0	167.3±13.7
Красные кровяные клетки, 10 ¹² /л	3.4±0.3	3.5±0.4	3.2±0.2
Белые кровяные клетки, 10 ⁹ /л	14.6±6.7	17.0±7.7	14.1±5.1
Лимфоциты, %	79.2±3.8	74.8±3.4	80.5±3.2
Нейтрофилы, %	16.8±3.7	23.0±3.0	18.2±3.0
Моноциты, %	1.6±0.4	1.1±0.6	1.1±0.6
Эозинофилы, %	1.4±0.6	1.0±0.4	0.4±0.4
Белок общий, г/л	73.0±3.0	73.0±3.0	72.0±3.0
Альбумин, г/л	29.7±0.9	28.9±1.1	29.2±0.8
Глобулин, г/л	43.5±2.8	44.1±2.4	42.4±2.5
Альбумин/глобулин	0.69±0.06	0.66±0.03	0.69±0.04
ALT, Е/л	120±15	142±90	129±42
AST, Е/л	300±47	338±99	296±65
Кальций, г/л	2.47±0.07	2.55±0.14	2.53±0.1
Холинэстераза, Е/л	71±9	72±7	79±6
Холестерин, ммоль/л	1.49±0.16	1.28±0.19	1.28±0.13
Креатинин, ммоль/л	51±5	51±5	50±8
Глюкоза, ммоль/л	4.27±1.72	3.9±0.85	4.28±1.15
Магний, г/л	1.13±0.14	1.13±0.11	1.06±0.09
Билирубин общий, ммоль/л	1.22±0.22	1.39±0.34	1.46±0.55
Мочевина, ммоль/л	3.12±0.35	3.6±0.4	3.16±0.46
Триглицериды, ммоль/л	0.72±0.09	0.57±0.21	0.63±0.19

Далее проверяли способность соединений **11** и **L¹** модулировать спонтанное и аскорбат-индуцированное ПОЛ в гомогенатах органов крыс. Измеряли количество ТБК-зависимых продуктов окисления в легких, сердце, селезенке, печени, яичках, почках и головном мозге, недавно выделенных из необработанных крыс или животных, которым вводили AuPPh₃SR или RSH. В таблице 22 показано, что во всех тестируемых тканях комплекс **11** является ингибитором ПОЛ. По результатам исследования можно сделать предположение о том, что комплекс **11** участвует, главным образом, в процессе неферментативного окисления. Одной из причин этого наблюдения может быть накопление золотосодержащего агента в органах и присутствие соединения в свежеприготовленном гомогенате [175].

Таблица 22. Спонтанное и аскорбат-индуцированное пероксидное окисление липидов в органах крыс, нмоль.

Орган	Параметр	Контроль	11	L¹
Легкое	SpLP	0.19±0.08	0.08±0.06*	0.22±0.05
	AscLP	0.28±0.17	0.16±0.05	0.33±0.09
	ТБК	0.20±0.12	0.08±0.05	0.22±0.12
Сердце	SpLP	0.31±0.50	0.08±0.04	0.13±0.10
	AscLP	0.57±1.00	0.18±0.08	0.27±0.11
	ТБК	0.48±0.43	0.17±0.24	0.16±0.15
Селезенка	SpLP	0.65±0.17	0.37±0.10**	0.59±0.12
	AscLP	1.24±0.27	0.48±0.25**	0.81±0.17**
	ТБК	0.70±0.18	0.36±0.17**	0.62±0.16
Печень	SpLP	0.25±0.07	0.20±0.07	0.21±0.06
	AscLP	0.67±0.10	0.22±0.08**	0.29±0.09**
	ТБК	0.21±0.06	0.20±0.06	0.19±0.05
Тестикулы	SpLP	1.09±0.21	0.77±0.22*	0.68±0.16**
	AscLP	3.78±0.23	2.32±0.30**	2.54±0.55**
	ТБК	1.12±0.19	0.77±0.17**	1.81±2.81
Почка	SpLP	1.45±0.32	1.16±0.26	1.65±0.25
	AscLP	4.21±0.21	2.66±0.31**	3.80±0.50*
	ТБК	1.34±0.32	1.02±0.16*	1.42±0.29
Мозг	SpLP	0.78±0.09	0.54±0.09**	0.48±0.15**
	AscLP	1.75±0.18	1.32±0.28**	1.68±0.28
	ТБК	0.68±0.12	0.36±0.10**	0.37±0.17**

SpLP – спонтанное ПОЛ; AscLP – аскорбат-индуцированное ПОЛ;

* статистически значимый по сравнению с необработанным контролем ($p < 0.05$);

** $p < 0.001$ по сравнению с необработанными животными.

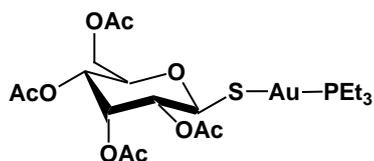
Таким образом, защитный эффект, оказываемый комплексом **11** на пероксидное окисление липидов, связан с его антиоксидантными свойствами, поскольку **L¹** – антиоксидант, используемый при синтезе **11**, вызывает подобное (иногда даже более выраженное) снижение уровня ТБК-зависимых продуктов окисления.

Цитотоксичность

Цитотоксичность *in vitro* комплексов золота и лиганда **L¹** изучена с помощью МТТ-теста на клетках мозжечка мозга крыс. При концентрации 10 μM соединения **11**, **12** демонстрируют значительную токсичность - более 40%, а при концентрации 1 μM наибольшую токсичность демонстрирует AuPPh₃Cl (53%). Введение антиоксидантных групп фенола значительно снижает цитотоксичность комплексов: до 26% и 28% для соединений **11** и **12** соответственно. Кроме того, при концентрации **L¹** 1 μM наблюдалось увеличение токсичности (на 25%). Установлено, что значения IC₅₀ увеличиваются в ряду: AuPPh₃Cl (3±1.7 μM) < **12** (16.1±4.3 μM) < **L¹** (24.5±9.5 μM) < **11** (27.6±7.4 μM) [141].

Поскольку тиолы обладают сильным сродством к золоту, то возможно взаимодействие свободных SH-групп цистеиновых фрагментов тубулина с атомом золота, которое может привести к увеличению токсичности. Исследовано влияние AuPPh₃Cl, L¹ и комплексов **11** и **12** на полимеризацию тубулина и сборку микротрубочек. Однако обнаружено, что исследуемые соединения Au не оказывают существенного влияния на полимеризацию тубулина и структуру микротрубочек, что предполагает иной тип механизма их действия [141].

Известно, что препарат ауранофин вызывает циклоспорин-зависимое набухание митохондрий в субмикромольных концентрациях [181].



Ауранофин

Другое предположение, которое следовало проверить, заключалось в том, что цитотоксичность **11**, **12** и AuPPh₃Cl, возможно, связана с влиянием на митохондриальные функции. Токсичность комплексов **11**, **12** может быть обусловлена изменением проницаемости митохондрий в присутствии соединений золота. В результате экспериментов обнаружено, что только исходный AuPPh₃Cl индуцирует набухание митохондрий в зависимости от концентрации и вызывает их деполяризацию при 30 μM. Напротив, для L¹ и комплексов **11** и **12** не наблюдалось какого-либо выраженного эффекта. Таким образом, токсичность **11** и **12**, содержащих антиоксидантные группы 2,6-ди-*tert*-бутилфенола, значительно ниже, чем для AuPPh₃Cl [141].

Для сравнения исследована цитотоксичность соединений олова **4** и золота **11**, содержащих один меркаптофенольный фрагмент, по отношению к различным раковым клеточным линиям. Исходя из данных по сравнению цитотоксичности (Таблица 23) соединений **4** и **11**, можно сделать вывод о том, что комплекс олова **4** на 2 порядка более цитотоксичен по отношению к исследованным клеточным линиям, что, по-видимому, связано с природой металла, которая определяет различие в механизме действия.

Таблица 23. Значения IC₅₀ для соединений **4**, **11** против различных раковых клеточных линий*.

Соединение (M)	IC ₅₀ , μM		
	HCT116	MCF7	K562
4 (Sn)	0.10±0.05	0.25±0.10	0.08±0.05
11 (Au)	12.5±1.5	>50	25±4

*НСТ116 - рак кишечника; MCF7 - карцинома молочной железы; K562 - хроническая миелоидная лейкемия.

Исследование острой токсичности соединений олова и золота ^{††††}

Эксперименты выполнены на белых мышах обоего пола (линия Balb/c) массой 18-20 г, возраст 8-10 недель. Соединения **4** и **11** вводили мышам в брюшную полость (в/б) в виде растворов в физиологическом буфере. Объем вводимых растворов 0.5 мл, объем растворителя (ДМСО) не превышал 125 мкл. В первоначальных экспериментах оценивали верхний предел переносимости вводимых доз (Таблица 24). Выбраны две дозы: 62.5 мг/кг и 125 мг/кг (1.25 мг/мышь и 2.5 мг/мышь соответственно). В каждой группе по 4 животных.

Таблица 24. Результаты наблюдения в 1-7 дни после в/б введения соединений **4** и **11**.

Соединение (M)	Доза, мг/кг	
	62.5	125
4 (Sn)	все живы	две умерли на 3-й день, две живы
11 (Au)	все живы	все умерли в 1-й день

Результаты первоначальной оценки показали, что для соединений **4** и **11** доза 125 мг/кг летальна. В следующих экспериментах животные получали дозы соединений **4** и **11** от 70 мг/кг до 110 мг/кг однократно в/б. В каждой группе по 6 мышей. Наблюдения продолжались 21 день. В таблице 25 приведены результаты изучения острой общерезорбтивной токсичности соединений **4** и **11**. Введение сопровождалось токсическими проявлениями (поведенческими - сгорбленность, оцепенение, иногда гиподинамия). При введении доз 70-80 мг/кг эти проявления продолжались от нескольких часов до 1 суток, после чего состояние животных восстанавливалось и в дальнейшем не отличалось от такового у интактных мышей.

Для соединений **4** и **11** введение доз > 80 мг/кг оказалось летальным для части животных. Таким образом, 80 мг/кг является предельно переносимой дозой.

Таблица 25. Выживаемость мышей Balb/c при в/б введении соединений **4** и **11**.

Соединение (M)	Доза, мг/кг				
	70	80	90	100	110
4 (Sn)	0/6	0/6	3/6	5/6	5/6
11 (Au)	0/6	0/6	3/6	5/6	6/6

^{††††} Эксперименты были выполнены в НИИ Канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина под руководством д.м.н. Штиля А.А.

По данным вскрытия (некропии) шерстный покров опытных животных имел опрятный вид, без очагов выпадения шерсти. Раздражения кожи, отеков или инфильтратов в месте введения не отмечалось. При макроскопическом исследовании внутренних органов погибших животных во время вскрытия каких-либо особенностей не выявлено. Внутренние органы расположены правильно, свободной жидкости в грудной и брюшной полостях не обнаружено. Мышца сердца без изменений, просвет трахеи свободен, ткань легких имеет розовый цвет, физиологическую воздушность. Слизистые покровы желудка и тонкого кишечника без изъязвлений и кровоизлияний, имеют серо-розовый цвет, печень, селезенка, почки естественной окраски и размера.

ЛД₅₀ - один из наиболее широко применяемых показателей опасности ядовитых и умеренно токсичных веществ, средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы. Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 21 дня после однократного в/б введения, а также данные некропии по определению ЛД₅₀ позволяют отнести соединения **4** и **11** к II классу токсичности [182].

Таким образом, диапазон переносимых доз позволяет отнести новые комплексы олова **4** и золота **11** к умеренно токсичным соединениям и открывает перспективы для их дальнейшего исследования в качестве противоопухолевых агентов.

2.3.3. Биологическая активность соединений РЗЭ

CUPRAC-тест

При исследовании антиоксидантных свойств комплексов $M(\text{RCOO})_3$ ($M = \text{La}$ (**13**), Eu (**14**), Gd (**15**), Tb (**16**), Er (**17**)) изучали активность полученных соединений в реакции переноса электрона с использованием CUPRAC-теста [151].

Показано, что соединения **13-17** являются более активными, чем исходная кислота RCOOH (L^3) и тролокс. Результаты представлены в таблице 26 [142].

Таблица 26. Значения ТЕАС для лиганда L^3 и соединений **13-17**.

	Тролокс	L^3	13 (La)	14 (Eu)	15 (Gd)	16 (Tb)	17 (Er)
ТЕАС	1.00±0.03	1.56±0.07	3.50±0.05	2.66±0.07	1.80±0.05	2.96±0.04	2.00±0.03

ДФПГ-тест

При исследовании антиоксидантной активности соединений РЗЭ методом ДФПГ [152] обнаружено, что в ряду соединений **13-17** наиболее активными являются **14** и **17** (Рис. 36). Активность лиганда L^3 выражена слабо. Значение параметра EC_{50} было определено графически (Рис. 37) по зависимости содержания оставшегося ДФПГ (в %) от начальной концентрации соединений (0.01-0.1 мМ) (Таблица 27) [142].

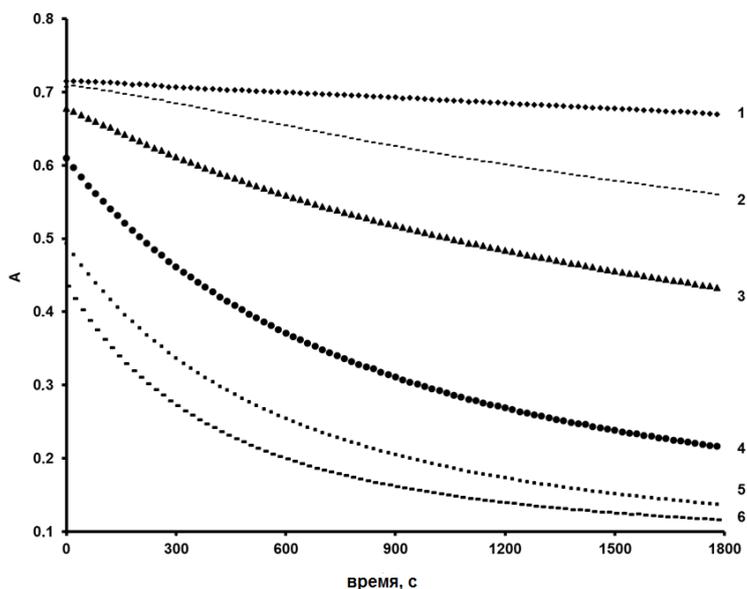


Рис. 36. Уменьшение оптической плотности раствора ДФПГ с различными концентрациями соединения **17** при длине волны 517 нм (1 – контроль; 2 – 0.01 мМ; 3 – 0.02 мМ; 4 – 0.06 мМ; 5 – 0.08 мМ; 6 – 0.1 мМ; EtOH , 20°C).

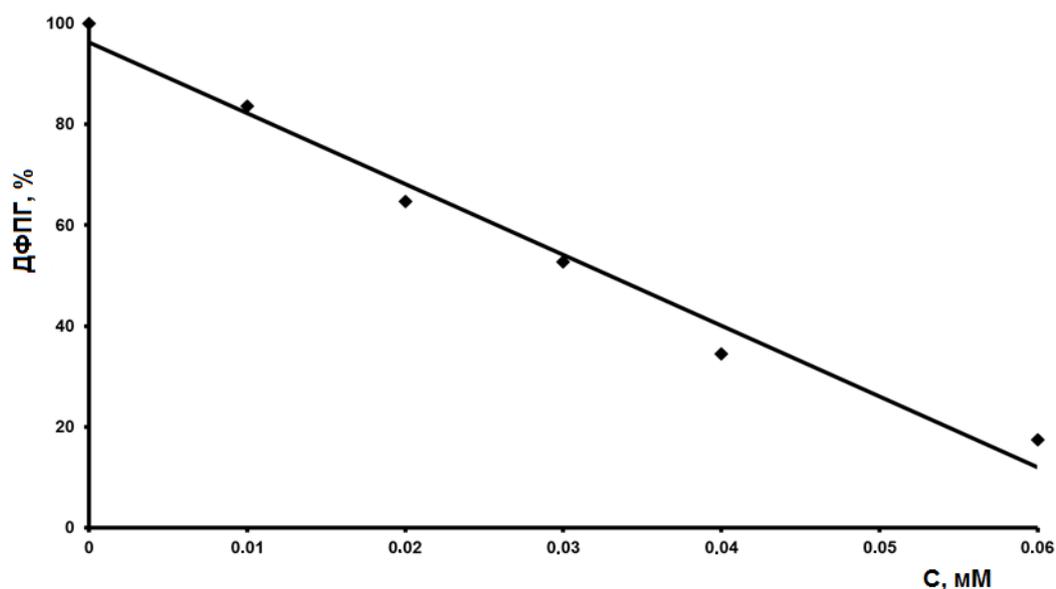


Рис. 37. Графическое определение EC_{50} для соединения **17**.

Реакция соответствует кинетическому уравнению 2-го порядка. Константы скорости k (для каждой концентрации) получены из графической зависимости $1/[ДФПГ]$ от времени (Рис. 38). Обнаружено, что константы скорости слабо зависят от природы металла в комплексе (Таблица 27).

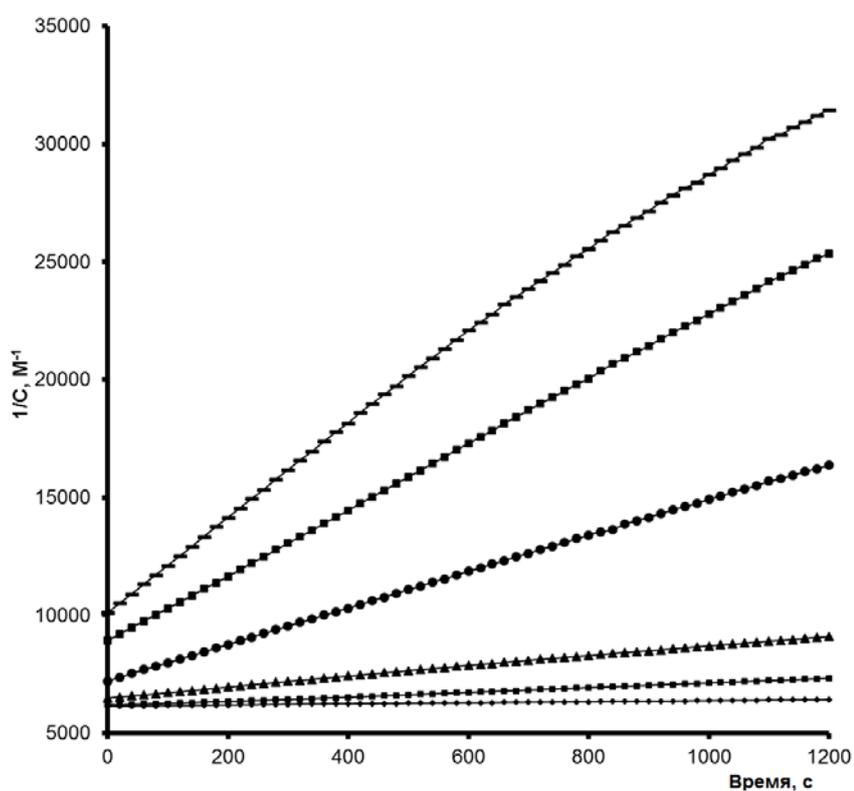


Рис. 38. Зависимость $1/[ДФПГ]$ от времени для реакции ДФПГ и **17** в EtOH (1 – контроль; 2 – 0.01 мМ; 3 – 0.02 мМ; 4 – 0.06 мМ; 5 – 0.08 мМ; 6 – 0.1 мМ; 20°C).

Таблица 27. Значения EC_{50} и констант скорости реакции k в ДФПГ-тесте (EtOH, 20 °C) в присутствии лиганда L^3 и соединений **13–17**.

Соединение	L^3	13 (La)	14 (Eu)	15 (Gd)	16 (Tb)	17(Er)
EC_{50} , μM	79 \pm 3	46 \pm 4	32 \pm 2	49 \pm 2	57 \pm 2	33 \pm 3
	k (л·моль ⁻¹ с ⁻¹)					
0.1 мМ	4.2	22.9	20.6	20.1	22.4	15.6
0.08 мМ	2.5	18.0	16.2	19.8	8	13.2
0.06 мМ	2.2	5.7	10.0	14.2	7.1	7.4
0.02 мМ	0.8	0.8	1.3	0.8	0.9	2.1
0.01 мМ	0.4	0.7	0.2	0.2	0.6	0.9
s	1.6	0.9	0.6	1.1	1.1	0.7
s ⁻¹	0.6	1.1	1.6	0.9	0.9	1.5

$s = 2 \cdot EC_{50} / C_{0(ДФПГ)}$ – количество молей соединения, необходимое для восстановления 1 моля ДФПГ; s^{-1} – количество молей ДФПГ, восстановленных 1 молем соединения. Начальная концентрация ДФПГ 0.1 мМ.

Ингибирование фермента липоксигеназы

Изучены антиоксидантные свойства соединений **13–17** в модельном процессе ферментативного окисления линолевой кислоты при действии липоксигеназы LOX 1-B *in vitro*. Данный фермент катализирует окисление ненасыщенных жирных кислот, в том числе и линолевой, до гидропероксидов. Основным субстратом липоксигеназы в живых организмах является арахидоновая кислота, в результате окисления которой образуются лейкотриены – медиаторы ряда воспалительных процессов. Также липоксигеназа может участвовать в деструкции биомембран. Таким образом, способность к ингибированию липоксигеназы свидетельствует о противовоспалительных и антиоксидантных свойствах изучаемых веществ. Определение активности липоксигеназы проводили спектрофотометрически. Измеряли содержание продукта окисления линолевой кислоты – соответствующих гидропероксидов при λ_{max} 234 нм. Результаты приведены в таблице 28.

Таблица 28. Степень ингибирования (I, %) липоксигеназы в присутствии соединений **13–16**.

Соединение*	I, %				
	33.3 μM	16.6 μM	8.3 μM	3.3 μM	0.8 μM
13	34.3	5.7	13.9	19.5	12.2
14	22.9	10	8.3	9.8	*
15	20.3	5.8	15.2	5.6	16.7
16	22.1	27.9	26.1	22.5	3.4

* - соединение неактивно при данной концентрации.

Обнаружено, что соединения **13–16** являются слабыми ингибиторами липоксигеназы, тогда как соединение **17** и лиганд L^3 неактивны (данные не показаны).

Степень ингибирования зависит от концентрации соединения. Комплекс La **13** оказался наиболее эффективным ингибитором липоксигеназы [142].

Таким образом, бензоаты лантанидов с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола могут быть использованы в качестве потенциальных низкотоксичных антиоксидантов и люминесцентных материалов. Результаты этого исследования открывают возможности в разработке новых низкотоксичных соединений на основе РЗЭ, которые могут служить в качестве контрастных реагентов или тканевых маркеров с антиоксидантным действием.

Исследование цитотоксичности

Выживаемость клеточных линий рака прямой кишки человека НСТ-116 оценивали в присутствии комплексов **13-17**. Результаты исследования показали, что полученные бензоаты лантанидов неактивны на данных клеточных линиях в сравнении с действием стандартного цисплатина, значения $IC_{50} > 50 \mu M$ (Рис. 39). Это связано, вероятно, с влиянием природы металла и затрудненным доступом к центральному атому металла.

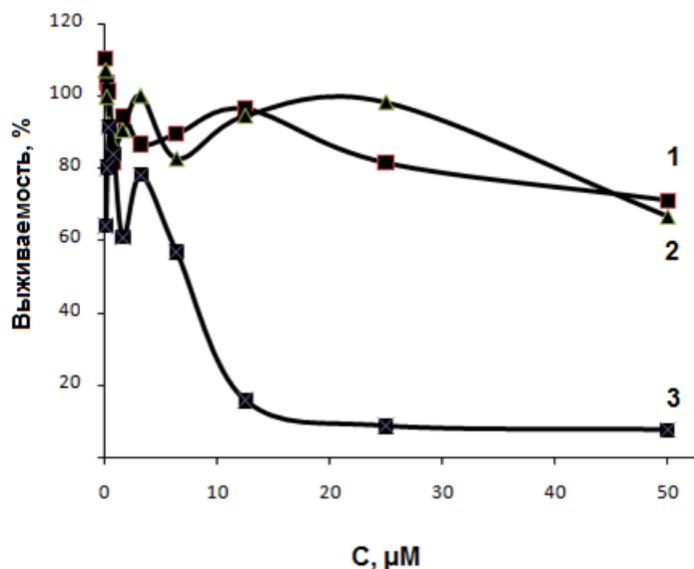


Рис. 39. Зависимость выживаемости раковых клеток НСТ-116 в присутствии различных концентраций соединений **13** (кривая 1), **15** (кривая 2) и цисплатина (кривая 3).

2.4. Сравнительный анализ активности соединений Sn, Au и PЗЭ с антиоксидантными фенольными группами в лигандах

Результаты исследования молекулярных структур оловоорганических комплексов $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (1), $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (2), $\text{R}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (3), Ph_3SnSR (4) методом PCA позволяют высказать предположение о том, что взаимодействие соединений 1-4 с биомолекулами возможно из-за низкого для атома Sn(IV) координационного числа.

Известно, что наиболее токсичными являются тризамещенные производные олова(IV) [39]. Исследование цитотоксичности полученных соединений Sn показало, что наиболее активным является комплекс трифенилолова 4, что согласуется с литературными данными. Обнаружено, что с увеличением в молекуле числа 2,6-ди-*трет*-бутилзамещенных фенольных групп цитотоксичность соединений уменьшается (Рис. 40).

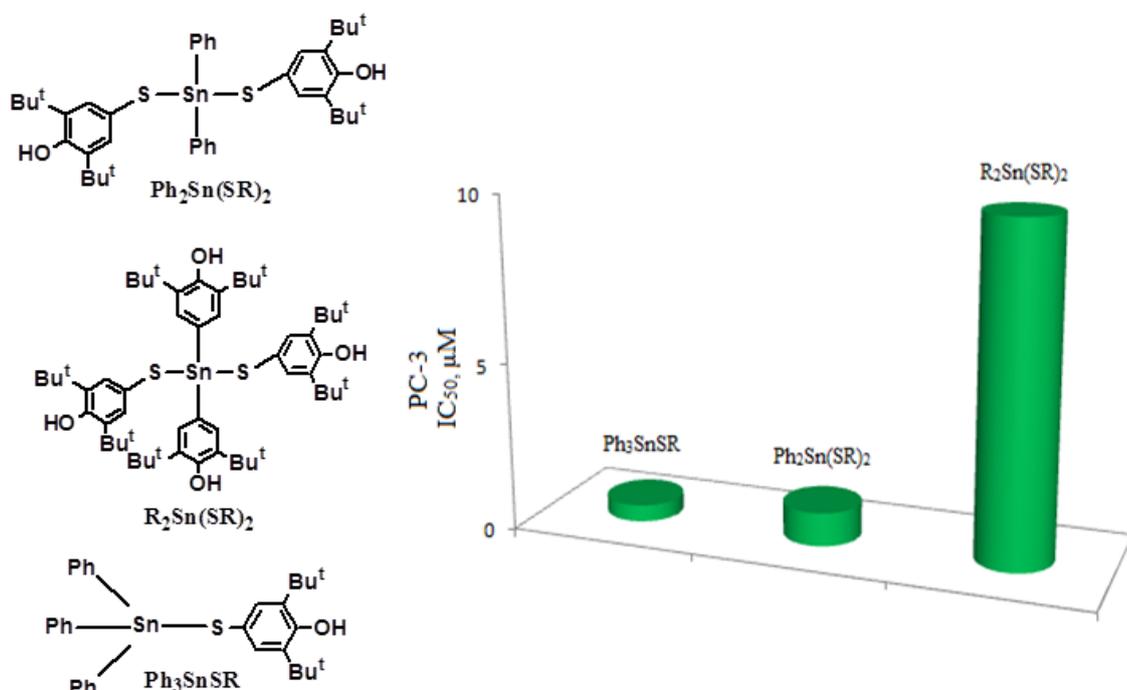


Рис. 40. Зависимость цитотоксичности по отношению к клеточной линии PC-3 комплексов олова с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенолом от числа антиоксидантных групп в молекуле.

Дальнейшие исследования цитотоксичности соединений 2 и 4 по отношению к различным клеточным линиям рака человека показали, что, в целом, комплекс 4 является более активным, а наличие одного пространственно-затрудненного фенольного фрагмента снижает его токсическое действие (Рис. 41).

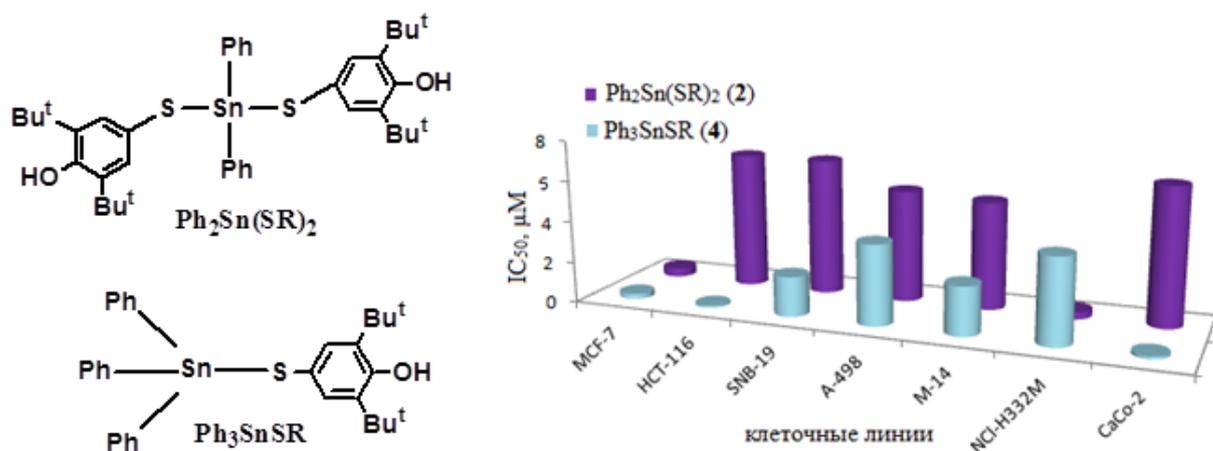


Рис. 41. Сравнение цитотоксичности соединений **2**, **4** на различных клеточных линиях рака человека.

В случае образования комплексов олова $RCH[P(O)(OEt)_2]_2 \cdot 2Me_2SnCl_2$ (**5**), $RC[P(O)(OEt)_2]_3 \cdot Et_2SnCl_2 \cdot H_2O$ (**6**) при взаимодействии исходных Me_2SnCl_2 и Et_2SnCl_2 с фосфонатами прооксидантный эффект R_2SnCl_2 изменяется на антиоксидантный. КЧ для атомов олова в структурах полученных соединений равны 5 и 6, соответственно. Увеличение координационного числа металла и наличие пространственно-затрудненных фенольных заместителей затрудняют доступ к центральному атому по сравнению с исходными оловоорганическими дихлоридами.

Согласно данным PCA, в структуре соединения $RN=C(H)ArOH \cdot Me_3SnCl$ (**7**) (КЧ 4) молекула 2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)-иминометилфенола удерживается во внешней сфере комплекса. Поэтому из-за низкого для атома Sn(IV) координационного числа взаимодействие комплекса с молекулами дополнительных лигандов (биолигандов) представляется возможным. В структуре соединения $[RN(H)C(H)ArO]_2 \cdot Me_2SnCl_2$ (**8**) центральный атом олова (КЧ = 6) равномерно окружен лигандами. Кроме того известно, что комплексы триалкилолова(IV) проявляют более высокую биологическую активность по сравнению с ди- и монооловоорганическими соединениями [47]. Этот факт подтверждают полученные данные по цитотоксичности для комплексов **7**, **8** (Рис. 42).

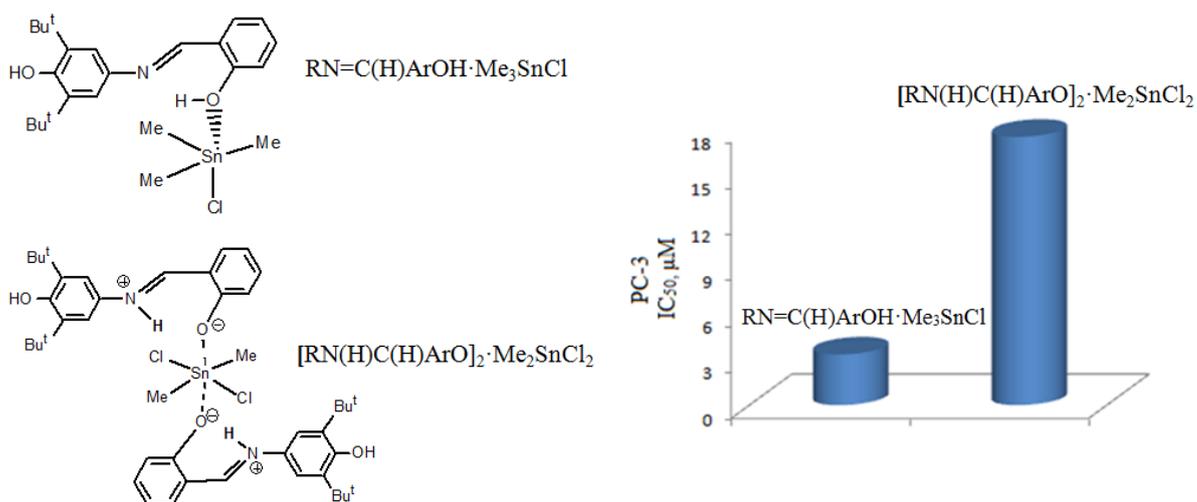


Рис. 42. Зависимость цитотоксичности комплексов **7** и **8** от числа антиоксидантных групп в молекуле.

По данным PCA в структурах соединений $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{RCOO})_2$ (**9**) и $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{RCOO})_2$ (**10**) карбоксильные группы координированы бидентатно через атомы O. Конформация молекул такова, что атомы Sn(IV) неравномерно окружены лигандами. Установлено, что производное дибутилолова **10** проявляет более высокую цитотоксичность, чем аналогичное соединение диметилолова **9** (Рис. 43).

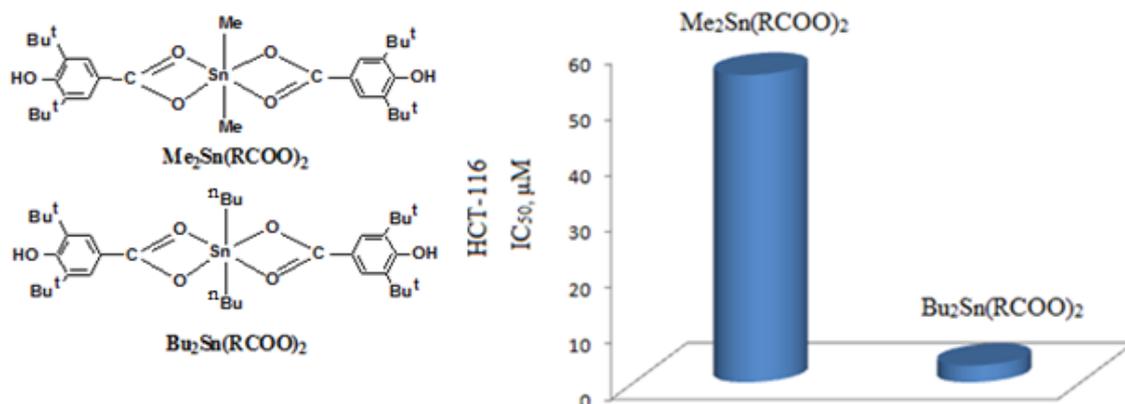


Рис. 43. Зависимость цитотоксичности по отношению к клеточной линии HCT-116 комплексов **9** и **10** от типа алкильных групп в молекуле.

В соответствии с кристаллическими и молекулярными структурами соединений золота Ph_3PAuSR (**11**) и $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_2\text{SR}]_2(\text{BF}_4)_2$ (**12**), в соединении **11** возможна координация центрального атома золота с активными группами в биологических системах, тогда как кластерная структура соединения **12** является довольно объемной и атом металла полностью блокирован лигандным окружением.

Соединения олова (**4**) и золота (**11**) содержат один антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола. При сравнении цитотоксичности данных соединений по отношению к различным раковым клеточным линиям обнаружено, что комплекс **11** проявляет гораздо более низкую цитотоксичность (Рис. 44). Эти результаты свидетельствуют о критической роли металла в механизме цитотоксического действия соединений.

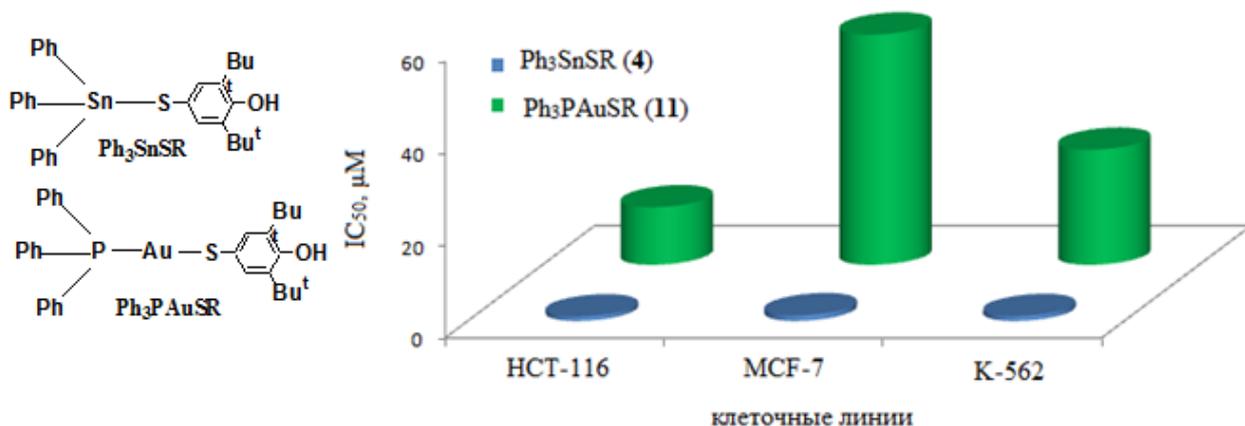


Рис 44. Сравнение цитотоксичности соединений **4**, **11** на различных клеточных линиях рака человека.

В случае соединений лантанидов **13-17** на основании данных ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии можно предположить димерную структуру соединений с бидентатной координацией карбоксильных групп (Рис. 45). Центральный атом металла окружен шестью атомами кислорода и, следовательно, не имеет доступа для координации дополнительных лигандов, что согласуется с полученными результатами по цитотоксичности для данных комплексов (на клеточных линиях HCT-116 значения IC₅₀ > 50 μM).

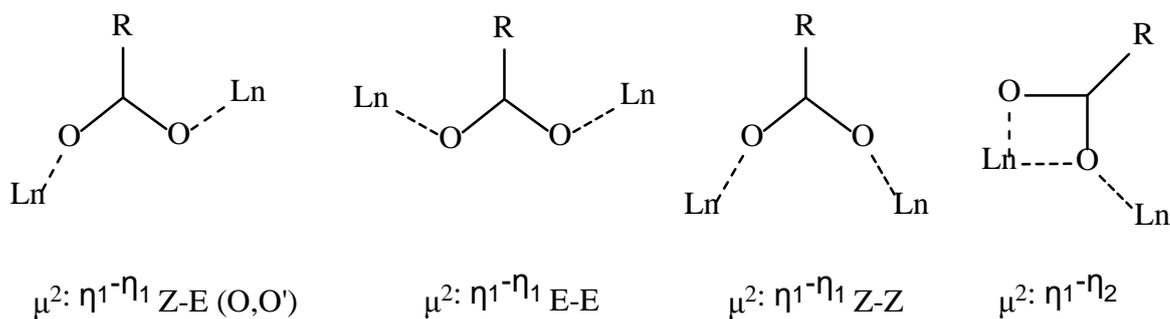


Рис. 45. Возможные варианты структур соединений **13-17**.

Таким образом, в ряду соединений олова наибольший интерес представляет комплекс **Ph₃SnSR (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 **Ph₃PAuSR (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.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оборудование

ИК спектры поглощения записывали на спектрофотометре “IR200 Thermo Nicolet” с преобразованием Фурье в таблетках KBr. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре “Bruker AMX-400” в CDCl₃ (¹H, 400 МГц; ¹³C, 100 МГц). Элементный анализ проводили в лаборатории биоэлементоорганической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова на анализаторе «Vario Micro Cube». Содержание лантанидов определяли методом комплексонометрического титрования [183]. Спектры возбуждения и испускания для соединений лантанидов регистрировали от 220 до 700 нм на флуоресцентном спектрометре Perkin Elmer LS-55. Регистрацию спектров возбуждения и испускания выполняли в 1 см флуоресцентной кварцевой кювете. MALDI-TOF-спектры получены с использованием масс-спектрометра Autoflex II (Bruker Daltonics). Образцы растворяли в этаноле. Исследования антиоксидантной активности соединений осуществляли с использованием планшетного (96 лунок) спектрофотометра Thermo Scientific Multiskan. МТТ-тест проводили на планшетном ридере Zenyth 2000rt при длине волны 570 нм.

Исходные вещества

Me₂SnCl₂, Me₃SnCl, Ph₂SnCl₂, Ph₃SnCl, Me₂SnO, Bu₂SnO, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойная кислота (Sigma-Aldrich, 99 %). Гексан, метанол, ацетон, хлороформ, бензол, диметоксиэтан, диметилсульфоксид марок хч, этанол (96%) использовали без дополнительной очистки. Липоксигеназа (LOX 1-B) (Sigma-Aldrich), борная кислота (х.ч.), ксантинооксидаза, линолевая кислота (Sigma-Aldrich 99 %), ацетат аммония (Sigma-Aldrich ≥ 98 %), хлорид меди(II) (х.ч.) использовались без дополнительной очистки.

Трисилиламидные комплексы M(N(SiMe₃)₂)₃ соответствующих лантанидов предоставлены сотрудниками лаборатории поляядерных металлоорганических соединений Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН в Нижнем Новгороде д.х.н. М.Н. Бочкаревым, к.х.н. Т.В. Балашовой.

2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)-иминометилфенол получен по методике [184]. Выход 57 %. T_{пл} 129-130 °С.

Тубулин (лиофилизированный порошок, 99 %, Cytoskeleton), ДТНБ (5'5'-дитиобис(2-нитробензойная кислота) (Sigma-Aldrich 99 %), pipes (пиперизин-N,N-бис(2-этансульфоная кислота) (Sigma-Aldrich ≥ 99 %), тролокс (Sigma-Aldrich 97 %), ДФПГ (2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил) (Sigma-Aldrich), неокупроин (2,9-диметил-1,10-фенантролин), ксантин (Sigma-Aldrich 99 %), тетразолий синий (Merck IVD %), бычий сывороточный альбумин (Sigma-Aldrich > 95 %), ксантинооксидаза (Sigma-Aldrich), DMEM,

МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразол) использовались без дополнительной очистки.

Синтез комплексов олова с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенолом^{**}**

Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (1)

Соединение получено по методике [136]. Выход 313 мг (55 %). $T_{пл}$ 115-118 °С.

Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) дифенилолова (2)

Соединение получено по методике [137]. Выход 323 мг (74.5 %). $T_{пл}$ 118-120 °С.

Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)олова (3)

Соединение получено по методике [137]. Выход 103 мг (60.6%). $T_{пл}$ 191-193 °С.

(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (4)

Соединение получено по методике [137]. Выход 222 мг (74.2 %). $T_{пл}$ 157-160 °С.

Синтез комплексов олова с эфирами фосфоновых кислот^{§§§§}

Тетраэтил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метилendifосфонат, комплекс 1 : 2 с диметилоловодихлоридом (5)

Соединение получено по методике [138]. Выход 68 мг (64%). $T_{пл}$ 55 °С.

(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)трис(диэтоксифосфорил)метан, комплекс 1 : 1 с диэтилоловодихлоридом (6)

Соединение получено по методике [138]. Выход 42 мг (34%). $T_{пл}$ 53 °С.

Синтез комплексов олова с 2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)-иминометилфенолом

Комплекс 2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)-иминометилфенола с триметилоловохлоридом (7)

Смесь 63 мг (0.32 ммоль) Me_3SnCl и 100 мг (0.85 ммоль) 2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)-иминометилфенола в 3 мл ацетона перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме до небольшого объема. Образовавшийся оранжевый осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и высушивали на воздухе в течение 24 ч. Выход 110 мг (66.3 %). $T_{пл}$ 112-118 °С.

^{****} Соединения получены совместно с к.х.н. Мухатовой Е.М.

^{§§§§} Соединения получены совместно с доцентом кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, к.х.н. Тюриным В.Ю.

Продукт перекристаллизовывали из ацетона. Полученные кристаллы использовали для проведения РСА [139].

Найдено, %: С 54.76; Н 6.54; N 2.57.

Вычислено, %: С 54.84; Н 6.91; N 2.67; $C_{24}H_{36}ClNO_2Sn$.

Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$): 0.69 (с, 9H, $Sn(CH_3)_3$, $^2J_{Sn-H} = 56$ Гц); 1.51 (с, 18H, $4C(CH_3)_3$); 5.30 (с, 1H, OH); 6.95 (дд, 1H, Ar, $^3J_{HH} = 7$ Гц, $^3J_{HH} = 7$ Гц); 7.04 (д, 1H, Ar, $^3J_{HH} = 8$ Гц); 7.17 (с, 2H, C_6H_2); 7.37 (дд, 1H, Ar, $^3J_{HH} = 7$ Гц, $^3J_{HH} = 8$ Гц); 7.42 (д, 1H, Ar, $^3J_{HH} = 7$ Гц); 8.62 (с, 1H, $CH=N$).

^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$): 0.95 ($Sn-CH_3$); 30.23 ($C(CH_3)_3$); 34.54 ($C(CH_3)_3$); 117.16; 117.90; 118.88; 119.55; 131.84; 132.45; 137.00; 140.16; 153.21; 159.83 (Ar); 161.08 ($CH=N$).

ИК-спектр (cm^{-1}): $\nu(OH)$ 3626 (с); $\nu(C-H)$ 2951-2852 (с) $\nu(C=N)$ 1638 (ср); 1537 (с); 1474; 1232; 1165 (ср); 764.

Комплекс 2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)-иминометилфенола с диметилоловодихлоридом (8)

Смесь 77 мг (0.35 ммоль) Me_2SnCl_2 и 284 мг (1.75 ммоль) 2-(N-3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)-иминометилфенола в 6 мл ацетона перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме до небольшого объема. Образовавшийся оранжевый осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и высушивали на воздухе в течение 24 ч. Выход 211 мг (69.2 %). $T_{пл}$ 115-120 °С. Продукт перекристаллизовывали из гексана. Полученные кристаллы использовали для проведения РСА [139].

Найдено (%): С 60.51; Н 6.83; N 3.17.

Вычислено (%): С 60.67; Н 6.95; N 3.22; $C_{44}H_{60}Cl_2N_2O_4Sn$.

Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$): 1.25 (с, 3H, CH_3 , $^2J_{Sn-H} = 70$ Гц); 1.51 (с, 36H, $6C(CH_3)_3$); 5.33 (с, 2H, 2OH); 6.94 (дд, 2H, Ar, $^3J_{HH} = 7$ Гц, $^3J_{HH} = 7$ Гц); 7.01 (д, 2H, Ar, $^3J_{HH} = 8$ Гц); 7.20 (с, 4H, $2C_6H_2$); 7.35-7.45 (м, 4H, 4Ar), 8.60 (с, 2H, $2CH=N$).

^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$): 7.70 ($Sn-CH_3$); 30.21 ($C(CH_3)_3$); 34.56 ($C(CH_3)_3$); 117.47; 117.86; 118.73; 119.15; 132.13; 133.04; 137.09; 140.92; 153.38; 159.57 ($C_{аром}$); 162.05 ($CH=N$).

ИК-спектр (cm^{-1}): ν (своб. OH) 3643 (сл); ν (связ. OH) 3496 (с); $\nu(C-H)$ 2952-2854 (с); $\nu(C=N)$ 1643 (ср); 1610; 1462; 1432; 1222; 1107 (с); 754.

Синтез бензоатов олова

Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзоат) диметилолова (9)

Смесь 50.4 мг (0.08 ммоль) Me_2SnO и 159.5 мг (0.57 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты в 10 мл бензола кипятили в течение 5 ч с насадкой Дина-Старка. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме, образовавшийся бесцветный порошок промывали петролейным эфиром и высушивали на воздухе в течение 24 ч. Выход 190.3 мг (96.2%). $T_{\text{пл}}$ 272-274 °С. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Полученные кристаллы использовали для проведения РСА.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 1.13 (с, 6H, $\text{Sn}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$, $^2J_{\text{SnH}} = 82$ Гц); 1.51 (с, 36H, 4 $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 5.76 (с, 2H, 2OH); 8.01 (с, 4H, 2 Ar).

^{13}C (δ , м.д., CDCl_3): 4.95 ($\text{Sn}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 30.20 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 34.37 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 120.53; 128.10; 135.75; 158.70; 176.42 (CO).

ИК-спектр (cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3612 (с); $\nu(\text{C}-\text{H})$ 2956-2873 (с); $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1672 (с); 1565; 1359; 1317 (с); 1238.

Найдено (%): 59.71% С; 7.41% Н.

Вычислено (%): 59.38% С; 7.42% Н; $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Sn}$.

Бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзоат) дибутилолова (10)

Смесь 80 мг (0.11 ммоль) Bu_2SnO и 163.6 мг (0.59 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты в 10 мл бензола кипятили в течение 5 ч с насадкой Дина-Старка. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме, образовавшийся бесцветный порошок промывали петролейным эфиром и высушивали на воздухе в течение 24 ч. Выход 252.4 мг (92.7%). $T_{\text{пл}}$ 206-208 °С. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Полученные кристаллы использовали для проведения РСА.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 0.92 (т, 6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7$ Гц); 1.38-1.47 (м, 4H, 2 CH_2); 1.51 (с, 36H, 4 $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 1.65-1.90 (м, 8H, SnCH_2CH_2); 5.73 (с, 2H, 2OH); 8.01 (с, 4H, 2Ar).

^{13}C (δ , м.д., CDCl_3): 13.58; 25.52; 26.51; 26.71; 30.24 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 34.38 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 121.00; 128.09; 135.61; 158.45; 176.77 (CO).

ИК-спектр (cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3589 (с); $\nu(\text{C}-\text{H})$ 2954-2868 (с); $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1596 (с); 1549; 1362; 1315 (с); 1238.

Найдено (%): С 61.95; Н 8.27.

Вычислено (%): С 62.39; Н 8.26; $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Sn}$.

Синтез комплексов золота с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенолом

(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилфосфинзолота (11)

Соединение получено по методике [141]. Выход 560 мг (80%). $T_{\text{разл}}$ 154-156 °С.

Найдено (%): С 55.44; Н 5.30; S 4.20.

Вычислено (%): С 55.17; Н 5.21; S 4.60; $C_{32}H_{36}AuOPS$.

Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$): 1.39 (с, 18H, $C(CH_3)_3$); 4.88 (с, 1H, OH); 7.43 (с, 2H, $2C_6H_2$); 7.45-7.61 (м, 15H, 3Ph).

^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$): 30.4 ($C(CH_3)_3$); 34.3 ($C(CH_3)_3$); 128.6; 129.2 (1, $^3J_{P-C}$ 11.5 Гц); 129.3; 129.7 (д, $^1J_{P-C}$ 57 Гц); 134.3 (д, $^2J_{P-C}$ 14.5 Гц); 135.9; 151.1.

^{31}P (δ , м.д., $CDCl_3$): 38.5 (PPh_3).

ИК-спектр (cm^{-1}): $\nu(OH)$ 3592 (сл); $\nu(C-H)$ 2954-2852 (с); 1435; 1421; 1229; 1101; 692; 537.

Тетрафторборат (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)- бис(трифенилфосфинзолото)сульфония (12)

Соединение получено по методике [141]. Выход 170 мг (80%). $T_{\text{пл}}$ 205-210 °С.

Найдено (%): С 48.44; Н 4.42; S 2.35.

Вычислено (%): С 48.32; Н 4.14; S 2.58; $C_{100}H_{102}Au_4B_2F_8O_2P_4S_2$.

Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$): 1.39 (с, 18H, $(CH_3)_3C$); 5.33 (с, 1H, OH); 7.38 (с, 2H, $2CH$ (Ar)); 7.40-7.47 (м, 25H); 7.55-7.63 (м, 5H).

^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$): 30.1 ($C(CH_3)_3$); 34.5 ($C(CH_3)_3$); 127.5 (д, $^1J_{P-C}$ 59.5 Гц); 128.3; 128.9; 129.8 (д, $^3J_{P-C}$ 12 Гц); 132.8; 133.9 (д, $^2J_{P-C}$ 13 Гц); 137.5; 154.2.

^{31}P (δ , м.д., $CDCl_3$): 35.0 (PPh_3).

ИК-спектр (cm^{-1}): $\nu(OH)$ 3625(сл); $\nu(C-H)$ 3000-2850(с); 1436.5; 1424; 1101; 1083; 1061.5; 748; 692.6; 537; 508.5.

Синтез бензоатов редкоземельных элементов

Исходными веществами являлись трисилиламида соответствующих лантанидов $M(N(SiMe_3)_2)_3$, предоставленные сотрудниками лаборатории полиядерных металлоорганических соединений института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН в Нижнем Новгороде к.х.н. Т.В. Балашовой, д.х.н. М.Н. Бочкаревым. Синтез проводили в атмосфере аргона взаимодействием 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензойной кислоты (3 ммоль) с трисилиламидом лантанида (1 ммоль) в сухом диметоксиэтаноле (DME) с последующей отгонкой образующегося бис-(триметилсилил)амин. Выпадение бензоатов наблюдалось сразу же. Осадок промывали гексаном и сушили в вакууме с получением

стабильных на воздухе порошкообразных продуктов [142]. Соединения **13-17** стабильны на воздухе.

Трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензоат) лантана (13)

Выход 152 мг (69.2%). Темп. разл. 290 °С.

Найдено, %: С 61.34; Н 7.06; La 15.04.

Вычислено, %: С 60.95; Н 7.16; La 15.66; C₄₅H₆₃LaO₉.

¹Н ЯМР (δ, м.д., DMSO-d₆): 1.39 (с, 18 Н, С(CH₃)₃); 7.73 (с, 2Н, С₆H₂).

¹³С ЯМР (δ, м.д., DMSO-d₆): 30.69 (С(CH₃)₃); 34.85 (С(CH₃)₃); 124.38; 125.96; 137.93, 157.06 (С-аром.); 177.11 (СО).

ИК-спектр (см⁻¹): ν(OH) 3636 (с), ν(CH) 2850-3005 (с), ν(COO) 1599 (ср), 1520 (с), 1387 (с), 1238 (с), 1159, 698.

Трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензоат) европия (14)

Выход 77 мг (66.1%). Темп. разл. 293 °С.

Найдено, %: С 59.94; Н 7.01; Eu 16.85.

Вычислено, %: С 60.06; Н 7.06; Eu 16.94; C₄₅H₆₃EuO₉.

ИК-спектр (см⁻¹): ν(OH) 3636 (с), ν(CH) 2850-3005 (с), ν(COO) 1600 (ср), 1560 (ср), 1389 (с), 1239 (с), 1159, 701.

Трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензоат) гадолиния (15)

Выход 64 мг (40.4%). Темп. разл. 290 °С.

Найдено, %: С 59.25; Н 7.26; Gd 17.43.

Вычислено, %: С 59.72; Н 7.02; Gd 17.39; C₄₅H₆₃GdO₉.

ИК-спектр (см⁻¹): ν(OH) 3635 (с), ν(CH) 2850-3005 (с), ν(COO) 1600 (ср), 1527 (с), 1398 (с), 1239 (с), 1159, 702.

Трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензоат) тербия (16)

Выход 87 мг (64.2%). Темп. разл. 292 °С.

Найдено, %: С 59.60; Н 6.93; Tb 17.35.

Вычислено, %: С 59.59; Н 7.00; Tb 17.53; C₄₅H₆₃TbO₉.

ИК-спектр (см⁻¹): ν(OH) 3637 (с), ν(CH) 2850-3005 (с), ν(COO) 1601 (ср), 1527 (с), 1398 (с), 1238 (с), 1159, 701.

Трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензоат) эрбия (17)

Выход 196 мг (63,3%). Темп. разл. 293 °С.

Найдено, %: С 58.78; Н 7.03; Er 18.22.

Вычислено, %: С 59.07; Н 6.94, Er 18.27; C₄₅H₆₃ErO₉.

ИК-спектр (cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3636 (с), $\nu(\text{CH})$ 2850-3005 (с), $\nu(\text{COO})$ 1602 (ср), 1526 (с), 1398 (с), 1238 (с), 1159, 687.

Кристаллографические характеристики, детали эксперимента и уточнения структуры соединений

Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений для комплексов олова и золота получали при температуре 293(2) К на дифрактометре «STOE StadiVari Pilatus100K» ($\lambda(\text{CuK}\alpha) = 1.5418 \text{ \AA}$, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование) [185]. Первичную обработку массива экспериментальных данных проводили по комплексу программ WinGX [186]. Все последующие расчеты выполняли в рамках комплекса программ SHELX-97 [187]. Кристаллическую структуру полученных соединений определяли прямыми методами с последующим уточнением позиционных и тепловых параметров в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Большинство атомов водорода вводили в вычисленные позиции и уточняли в изотропном приближении методом «наездника».

Строение комплексов показано на рисунках, полученных с использованием программы MERCURY CSD 3.1 [188]. Координаты атомов и другие параметры кристаллической структуры соединений олова 967799 (1), 967798 (2), 967801 (3), 967800 (4), 995571 (5), 995572 (6), 1576647 (7), 1576646 (8), 1576671 (9), 1576672 (10) и золота 1433025 (11), 1433026 (12) депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC).

Определение активности соединений в реакции переноса электрона с использованием CUPRAC-теста

Метод получил свое название от аббревиатуры CUPRAC – Copper Reducing Antioxidant Capacity – способность антиоксиданта восстанавливать ион меди (II) [151]. Данный метод основан на реакции восстановления меди в комплексе с неocupроином (2,9-диметил-1,10-фенантролин) и дает представление о способности исследуемого вещества выступать в качестве донора электрона. Мониторинг реакции восстановления Cu (II) до Cu (I) проводили спектрофотометрически по увеличению оптической плотности раствора в присутствии неocupроина и исследуемых соединений при длине волны λ_{max} 450 нм. Объем реакционной смеси составлял 0.2 мл и содержал 0.05 мл ацетатного буфера, 0.05 мл 10 мМ раствора CuCl_2 , 0.05 мл 7.5 мМ раствора неocupроина и 0.05 мл 2 мМ раствора исследуемых соединений в метаноле.

Результаты представляли в тролокс-эквивалентах (ТЕАС). Тролокс – стандартный эталон в CUPRAC-тесте. Значение тролокс-эквивалента определяли графически по величине оптической плотности с использованием калибровочного графика – концентрационной зависимости количества восстановленного комплекса меди (II) от содержания тролокса.

Исследование антиоксидантной активности соединений с помощью ДФПГ-теста

Методика основана на спектрофотометрическом измерении падения оптической плотности при 517 нм в результате реакции радикала 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ) с исследуемыми соединениями [152]. Готовили серию растворов заданной концентрации; реакционная смесь содержала 0.1 мл ДФПГ и 0.1 мл исследуемых веществ различной концентрации (0.02 мМ; 0.04 мМ; 0.08 мМ; 0.12 мМ; 0.16 мМ; 0.2 мМ). Измерения проводили при 20 °С в течение 30 мин.

Из полученных данных рассчитывали значение антиоксидантной активности в процентах (I, %) по формуле:

$$I, \% = (A_0 - A_1)/A_0 \cdot 100$$

где A_0 – оптическая плотность контрольного раствора ДФПГ,

A_1 – оптическая плотность раствора реакционной смеси.

Определение величин EC_{50} (эффективной концентрации) определяли путём аппроксимирования концентрационной зависимости логистической кривой общего вида:

$$I, \% = 100 \cdot (1/(1+[C]/EC_{50})),$$

где C – концентрация исследуемого вещества.

Ферментативное генерирование супероксид анион-радикала $O_2^{\cdot-}$ в системе ксантин/ксантинооксидаза.

Оценку способности соединений нейтрализовывать супероксид анион-радикал $O_2^{\cdot-}$, генерируемый в ферментативной системе ксантин/ксантинооксидаза, проводили по скорости восстановления тетразолия синего до формазана [189]. Реакционная смесь содержала 2.76 мл 40·мМ карбонатного буфера (рН 10.0, 0.1·мМ ЭДТА, 10·мМ ксантина, 0.03 мл 0.5% бычьего сывороточного альбумина, 0.03 мл 2.5·мМ тетразолия синего и 0.06 мл раствора исследуемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО). К смеси добавляли 0.002 мл ксантинооксидазы (0.04 ед) при 25 °С и измеряли оптическую плотность при λ_{max} 560 нм в течение 800 с. Контрольный эксперимент проводили с такими же объемами ДМСО без

исследуемых соединений. Для каждого вещества измерения проводили с использованием семи концентраций (0.05, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0 мМ). Все эксперименты проводили в трех параллелях. Результаты представляли в значениях IC_{50} .

Степень ингибирования определяли по формуле: $I (\%) = [(1 - A_i/A_0) \times 100\%]$, где A_i - поглощение в присутствии тестируемого соединения в конце реакции (800 с), A_0 - поглощение контрольного раствора, Значения IC_{50} определялись графически с использованием Microsoft Excel 2016 из зависимости значений I от концентрации соединения.

Определение влияния соединений на активность фермента липоксигеназы

Определение активности липоксигеназы (LOX 1-B) проводили спектрофотометрически. Измеряли содержание продуктов окисления линолевой кислоты – соответствующих изомерных гидропероксидов при λ_{max} 234 нм [190]. Анализируемый раствор содержал 2 мл раствора линолевой кислоты (0.3 мМ), 0.89 мл боратного буфера (рН 9.0) и 0.01 мл раствора соединения в ДМСО. Реакцию запускали добавлением 0.1 мл раствора фермента LOX 1-B (500 единиц), измерения проводили в течение 10 мин при 25 °С. Для каждого вещества эксперименты проводили при шести концентрациях. Все эксперименты проводили в трех параллелях.

Степень ингибирования липоксигензы (I , %) определяли по формуле:

$$I, \% = v_o (\text{раствор вещества})/v_o (\text{ДМСО}) \cdot 100\%$$

Определение связывания соединений с SH-группами тубулина

Определение влияния оловоорганических соединений на содержание (свободных) сульфгидрильных групп белка тубулина проводили спектрофотометрически с использованием планшетного спектрофотометра «Zenyth200rt» с длиной поглощающего слоя 0.817 см [191]. О связывании тиольных групп тубулина судили по увеличению оптической плотности ДТНБ, который поглощает при λ_{max} 412 нм. Рабочий раствор тубулина готовили разбавлением 0.05 М буфера pipes (рН 7.14). Концентрация тубулина в ячейке планшетного спектрофотометра составляла 2 мкМ. Порядок добавления реагентов следующий: в ячейку планшета вносили 144 мкл раствора тубулина, 6 мкл раствора исследуемого соединения в ДМСО, через 5 мин добавляли 15 мкл ДТНБ, измерение проводили в течение 30 мин при 25 °С. Все измерения проводили в трех повторностях.

Методика работы с клеточными культурами

Культивирование клеток

Культуры клеток НСТ 116 (рак толстого кишечника) и фибробластов культивировали в полной культуральной среде DMEM в стандартных условиях, пересевая их 2 раза в неделю в зависимости от плотности посева. Для посева клетки смывали со стенок флакона 2 мл раствора Версена (0.02 % ЭДТА), который хелатирует ионы кальция, необходимые для адгезии клеток, в результате чего происходит открепление клеток от подложки. Для более полного открепления клеточной массы флакон помещали в CO₂ – инкубатор на 15-20 мин (содержание CO₂ составляло 5 %, T 37°C, инкубатор Galaxy 170S, New Brunswick an erpendorf company, США). Часть клеточной массы, объемом около 100 мкл оставляли в культуральном флаконе, суспендировали в 7-8 мл среды DMEM и помещали в инкубатор для дальнейшего роста. Оставшуюся часть клеточной массы объемом 1.5-2 мл нейтрализовали добавлением 5 мл культуральной среды DMEM и осаждали клетки центрифугированием (2 мин, 2000 об/мин, центрифуга Universal 320R, Германия). После центрифугирования надосадочную жидкость удаляли, а осадок клеток суспендировали в 5 мл культуральной среды. Далее клеточную массу в объеме 50 мкл переносили в эппендорф и растворяли в 450 мкл DMEM. Количество клеток считали в камере Горяева, используя инверсионный биологический микроскоп Magnus (Германия).

Для подсчета клеток применяли формулу:

$$(n \times 25) / 100 \times [10]^5 \text{ клеток/мл}$$

Для дальнейшей работы с клеточными культурами добивались нужного разведения с помощью среды DMEM до получения плотности клеток 5×10^4 клеток/мл. Далее в каждую лунку стерильного 96-луночного планшета вносили 190 мкл клеточной массы, с последующим культивированием клеток в планшете в течение 24 ч в CO₂ – инкубаторе.

MTT-тест

MTT-тест является распространенным методом анализа выживаемости различных клеток в условиях токсичности, основанным на способности дегидрогеназ живых клеток, в частности сукцинатдегидрогеназы, восстанавливать неокрашенные формы 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразола (MTT) до голубого кристаллического формазана, растворимого в ДМСО [167].

Растворы исследуемых соединений готовили с концентрациями 1 мМ, 0.25 мМ, 0.0625 мМ, 0.015 мМ, 0.00375 мМ в культуральной среде DMEM. Вещества предварительно растворяли в ДМСО (концентрация ДМСО не более 0.5 % от конечного объема раствора). Готовые растворы исследуемых веществ вносили в стерильный плоскодонный 96-

луночный планшет, содержащий культуры клеток, микропипетками объемом 5 и 10 мкл, таким образом, чтобы конечная концентрация веществ в ячейках стала 50 мкМ, 25 мкМ, 12.5 мкМ, 6.4 мкМ, 3.2 мкМ, 1.6 мкМ, 0.8 мкМ, 0.4 мкМ, 0.2 мкМ, 0.1 мкМ. Планшет с клетками и исследуемыми веществами помещали в CO₂ – инкубатор на 72 ч. Затем в каждую лунку планшета с первичной культурой и исследуемым веществом вносили по 10 мкл раствора МТТ 5 мкг/мл и инкубировали на протяжении 2 ч при 37 °С во влажной атмосфере с 5 % CO₂. Через 2 ч экспозиции живые клетки восстанавливают желтый МТТ до темно-фиолетовых гранул формазана. Гранулы формазана растворяли в 150 мкл ДМСО, количество восстановленного продукта измеряли спектрофотометрически на планшетном ридере Zenyth 2000rt при длине волны 570 нм. Результаты теста представляли в виде графика зависимости % выживших клеток от концентрации исследуемых веществ. В качестве стандарта использовали цисплатин. Эксперименты с тестируемыми соединениями проводили в трех повторностях.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baile M.B., Kolhe N.S., Deotarse P.P., Jain A.S., Kulkarni A.A. Metal Ion Complex - Potential Anticancer Drug- A Review // *IJPRR*. – 2015. – V. 4. – № 8. – P. 59-66.
2. *Advances in Anticancer Agents in Medicinal Chemistry* / G. Cozza, S. Moro; Ed. M. Prudhomme. – Bentham Science, 2013. – V. 1. – P. 3-42.
3. Zhang C., Lippard S. New Metal Complexes as Potential Therapeutics // *Curr. Op. Chem. Biol.* – 2003. – V.7. – P. 481–489.
4. Mann J. *The Elusive Magic Bullet: the search for the perfect drug* // Oxford University Press, Oxford. – 1999.
5. Rosenberg B., Van Camp L., Trosko J.E., Mansour V.H. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents // *Nature*. – 1969. – V. 222. – P. 385- 386.
6. Брегадзе В.И., Глазун С.А. Металлсодержащие карбораны, проявляющие противоопухолевую активность // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2007. – № 4. – С.620 - 635.
7. Hariprasath K., Deepthi B., Sudheer Babu I., Venkatesh P., Sharfudeen S., Soumya V. Metal Complexes in Drug Research - A Review // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – V. 2. – № 4. – P. 496-499.
8. *Биометаллоорганическая химия* / Ред.: Ж. Жауэн, пер. с англ. под ред.: Е.Р. Милаевой. – М.: Лаборатория знаний, 2015 . – 505 с.
9. Galanski M. Recent Developments in the Field of Anticancer Platinum Complexes // *Recent Patents Anti-Cancer Drug Discovery* – 2006. – V. 1. – P. 285-295.
10. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug* / ed. B. Lippert. – Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
11. *Metal Ions in Biological Systems* / Ed. A. Sigel, H. Sigel, M. Dekker. – New York, 2004. – V. 42. – P. 143–317.
12. *Metal Compounds in Cancer Chemotherapy* / Ed. J.M. Perez, M.A. Fuertes , C. Alonso. – Research Signpost, Kerala, 2005. – P. 1–320.

13. Special issue: Anticancer Platinum Complexes-State of the Art and Future Prospects / Ed. M. Galanski. – Anti-Cancer Agents Med. Chem., 2007. – P. 1–138.
14. Milaeva E.R. Metal-based antioxidants - potential therapeutic candidates for prevention the oxidative stress - related carcinogenesis: mini-review // Curr. Top. Med. Chem. – 2011. – V. 11. – № 21. – P. 1-11.
15. Migliore L., Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging // Mutat. Res. – 2009. – V. 674. – № 1-2. – P. 73–84.
16. Никифоров Г.А., Белостоцкая И.С., Вольева В.Б., Комиссарова Н.Л., Горбунов Д.Б. Биоантиоксиданты "поплавкового" типа на основе производных 2,6 ди-*трет*-бутил-фенола // Биоантиоксиданты. – Тюмень, 2003. – С. 50-51.
17. Denisov E. Handbook of Antioxidants. – CRC Press, Boca Raton, Fla, USA, 1995. – 175 p.
18. Niki E., Yoshida Y., Saito Y., Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – V. 338. – № 1. – P. 668–676.
19. Denisov E.T., Khudyakov I.V. Mechanisms of action and reactivities of the free radicals of inhibitor // Chem. Rev. – 1987. – V. 87. – P. 1313-1357.
20. Burton G.W., Dob, T., Gabe E.J., Hughes L., Lee F.L., Prasad L., Ingold K.U. Autoxidation of biological molecules. Maximizing the antioxidant activity of phenols. // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – V. 107. – P. 7053-7065.
21. Pietta P.G.J. Flavonoids as antioxidants // J. Nat. Prod. – 2000. – V. 63. – P. 1035-1042.
22. Wright J.S., Johnson E.R., DiLabio G.A. Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – V. 123. – P. 1173-1183.
23. de Heer M.I., Mulder P., Korth H., Ingold K.U., Luszyk, J. Hydrogen atom abstraction kinetics from intramolecularly hydrogen bonded ubiquinol-0 and other (poly)methoxy phenols // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – P. 2355-2360.
24. Pedrielli P., Pedulli G.F., Skibsted L.H. Antioxidant mechanism of flavonoids. Solvent effect on rate constant for chain-breaking reaction of quercetin and epicatechin in autoxidation of methyl linoleate // J. Agric. Food Chem. – 2001. – V. 49. – P. 3034-3040.

25. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность. – М.: Наука, 1988. – 274 с.
26. Ершов В.В., Никифоров Г.А. Таутомерные превращения фенолов // Усп. химии. – 1966. – Т. 35. – №11. – С. 1953-1985.
27. Kolthoff J., Chantooni M., Bhowmik S. Acid-base properties of mono- and dinitrophenols in acetonitrile // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – V. 88. – № 23. – P. 5430-5439.
28. Dombrowski K.E., Baldwin W., Sheats J.E. Metallocenes in biochemistry, microbiology & medicine // J. Organomet. Chem. – 1986. – V. 302. – P. 281-306.
29. Milaeva E.R., Filimonova S.I., Meleshonkova N.N., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Bachurin S.O., Zefirov N.S.. Antioxidative Activity of Ferrocenes Bearing 2,6-Di-*Tert*-Butylphenol Moieties // Bioinorg. Chem. Appl. – 2010. – V. 2010. – 6 p.
30. Batinic-Haberle I., Tovmasyan A., Spasojevic I. An educational overview of the chemistry, biochemistry and therapeutic aspects of Mn porphyrins – from superoxide dismutation to H₂O₂ - driven pathways // Antioxidants & Redox Signaling. – 2014. – V. 20. – № 15. – P. 2372-2415.
31. Milaeva E.R., Gerasimova O.A., Zhang J., Shpakovsky D.B., Syrbu S.A., Semeykin A.S., Koifman O.I., Kireeva E.G., Shevtsova E.F., Bachurin S.O., Zefirov N.S. Synthesis and antioxidative activity of metalloporphyrins bearing 2,6-di-*tert*-butylphenol pendants // J. Inorg. Biochem. – 2008. – V. 102. –P. 1348-1358.
32. Korolev V.V., Klyueva M.E., Arefyev I.M., Ramazanov A.G., Lomova T.N., Zakharov A.G. Regularities of Magnetocaloric Effect and Determination of Some Thermo-dynamic Parameters for (Octaethylporphyrinato)chloromanganese(III) // Macroheterocycles. – 2008. –V. 1. – P. 68–71.
33. Korolev V.V., Lomova T.N., Maslennikova A.N., Korolev D.V., Shpakovsky D.B., Zhang J., Milaeva E.R. Magnetocaloric properties of manganese(III)porphyrins bearing 2,6-di-*tert*-butylphenolgroups // J. Magnetism and Magnetic Materials. – 2016. – V. 401. – P. 86–90.
34. Milaeva E.R., Meleshonkova N.N., Shpakovsky D.B., Uspensky K.V., Dolganov A.V., Magdesieva T.V., Fionov A.V., Sidorov A.A., Aleksandrov G.G., Eremenko I.L. Synthesis and redox properties of dinuclear rhodium(II) carboxylates with 2,6-di-*tert*-butylphenol moieties // Inorg. Chim. Acta. – 2010. – V. 363. – P. 1455–1461.

35. Gielen M., Biesemans M., Willem R. Organotin compounds: from kinetics to stereochemistry and antitumour activities // *Appl. Organomet. Chem.* – 2005. – V. 19. – P. 440–450.
36. Pellerito C. Nagy L., Pellerito L., Szorcsik A. Biological activity studies on organotin(IV) complexes and parent compounds. // *J. Organomet. Chem.* – 2006. – V. 691. – P. 1733-1747.
37. Milaeva E., Petrosyan V., Berberova N., Pimenov Y. Pellerito L. Organic derivatives of mercury and tin as promoters of membrane lipid peroxidation. // *Bioinorg. Chem. Appl.* – 2004. – V. 2. – P. 69-91.
38. Brinckman F.E., Bellama J.M. Organometals and organometalloids: occurrence and fate in the environment // *ACS Symposium Ser.* – 1978. – V. 82. – P.130.
39. Khacig M.A., Husain R., Seth Q.A., Srivastava S.P. Effect of dibutyltin di laurate on regional brain polyamines in rats // *Toxicol. Lett.* – 1991. – V. 55. – P. 179-183.
40. Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
41. Xanthopoulou M.N., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N., Kubicki M., Skoulika S., Bakas T., Baril M., Butler I.S. Synthesis, Structural Characterization, and Biological Studies of Six- and Five-Coordinate Organotin(IV) Complexes with the Thioamides 2-Mercaptobenzothiazole, 5-Chloro-2-mercaptobenzothiazole, and 2-Mercaptobenzoxazole // *Inorg. Chem.* – 2007. – V. 46. – P. 1187–1195.
42. Berberova N., Milaeva E., Petrosyan V.S., Pellerito L., Pimenov Yu. Organic derivatives of mercury and tin as promoters of the membrane lipid peroxidation // *Appl. Bioinorg. Chem.* – 2004. – V. 2. – P. 69-91.
43. Petrosyan V.S., Milaeva E.R., Gracheva Yu A., Grigoriev E.V., Tyurin V.Yu, Pimenov Yu T., Berberova N.T. The promoting effect of organotin compounds upon peroxidation of oleic acid // *Appl. Organomet. Chem.* – 2002. – V. 16. – P. 655-659.
44. Yu V., Glorizova T., Poroikov V., Dembitsky V. Biological Activity of Organotin Steroids – A Brief Review // *Chem. Res. J.* – 2017. – V. 2: – P. 205-213.
45. Dafenge D., Jiang Z., Chunling Liu, Sakho A.M., Zhu D., Lin Xu. Macrocyclized organotin(IV) carboxylates based on benzenedicarboxylic acid derivatives: syntheses, crystal structures and antitumor activities // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – P. 2549-2558.

46. Chandrasekhar V., Nagendran S., Baskar V. Organotin assemblies containing Sn-O bonds // *Coord. Chem. Rev.* – 2002. – V. 235. – № 1-2. – P. 1–52.
47. Davies A.G., Smith P.J. Tin in comprehensive organometallic chemistry // Eds. G.Wilkinson, F.A.S. Gordon, E.W. Abel. – Pergamon Press, 1982. – V. 2. – P. 519-627.
48. Natha M., Pramendra K. Sainia S. Affiliations Chemistry and applications of organotin(IV) complexes of schiff bases // *Dalton Trans.* – 2011. – V. 40. – P. 7077-7121.
49. Goh N.K., Chu C.K., Khoo L.E., Whalen D., Eng G., Smith F.E., Hynes R.C. The synthesis, structural characterization and biocidal properties of some triorganotin(IV) esters of N-arylidene- ω -amino acids // *Appl. Organomet. Chem.* – 1998. – V. 12. – P. 457-466.
50. Devi J., Pachwania S. Recent Advancements in DNA Interaction Studies of Organotin(IV) Complexes // *Inorg. Chem. Commun.* – 2018. – doi:10.1016/j.inoche.2018.03.012.
51. Szorcik A., Nagy L., Gyurcsik B., Vanky Gy., Vertes A., Yamaguchi T., Yoshida K. Organotin(IV) complexes of polyhydroxyalkyl carboxylic acids and some related ligands // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 2004. – V. 260. – № 3. – P. 459-469.
52. Rehman Z., Muhammad N., Shah A., Ali S., Khan E. New supramolecular organotin (IV) dithiocarboxylates as potential antibacterial agents // *Heteroat. Chem.* – 2012. – V. 23. – № 6. – P. 560-567.
53. Barot G. Shahi K., Roner M., Carraher C. Synthesis, structural characterization and ability to inhibit cancer growth of organotin poly(ethyleneglycols) // *J. Inorg. Organomet. Polym.* – 2007. – V. 17. – P. 595–603.
54. Carraher C., Roner M., Shahi K., Ashida Y., Barot G. Synthesis and initial cell lines results of organotin polyethers containing diethylstilbestrol // *J. Inorg. Organomet. Polym.* – 2008. – V. 18. – P. 180-188.
55. Gomez E., Contreras-Ordoñez G., Ramírez-Apan T. Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxicity of pentacoordinated tin(IV) complexes derived from aminoalcohols // *Chem. Pharm. Bull.* – 2006. – V. 54. – P. 54-57.
56. Tabassum S., Khan A.R., Arjmand F., Sen S., Kayal J., Juvekar A.S., Zingde S.M. Synthesis and characterization of glycoconjugate tin(IV) complexes: *in vitro* DNA binding studies, cytotoxicity, and cell death // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – P. 1600-1608.

57. Shujah S., Rehman Z., Muhammada N., Ali S., Khalid N., Tahir M.N. New dimeric and supramolecular organotin(IV) complexes with a tridentate schiff base as potential biocidal agents. // J. Organomet. Chem. 2011. V. 696. P. 2772-2781.
58. Xanthopoulou M.N., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N., Kourkoumelis N., Milaeva E.R., Gracheva Yu.A., Tyurin V.Yu., Verginadis I., Karkabounas S., Baril M., Butlerd I.S. Biological studies of organotin(IV) complexes with 2-mercaptopyrimidine // Russ. Chem. Bull., International Edition. – 2007. – V. 56. – № 4. – P. 767-773.
59. Xanthopoulou M.N., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N., Milaeva E.R., Gracheva Ju.A., Tyurin V.Yu., Kourkoumelis N., Christoforidis K.C., Metsios A.K., Karkabounas S. Biological studies of new organotin(IV) complexes of thioamide ligands // Eu. J. Med. Chem. – 2008. – V. 43. – P. 327-335.
60. Saxena A.K., Huber F. Organotin compounds and cancer chemotherapy // Coord. Chem. Rev. – 1989. – V. 95. – P. 109-123.
61. Shpakovsky D.B., Banti C.N., Beaulieu-Houle G., Kourkoumelis N., Manoli M., Manos M.J., Tasiopoulos A.J., Hadjikakou S.K., Milaeva E.R., Charalabopoulos K., Bakas T., Butlerd I.S., Hadjiliadis N. Synthesis, structural characterization and *in vitro* inhibitory studies against human breast cancer of the bis-(2,6-di-*tert*-butylphenol)tin(IV) dichloride and its complexes // Dalton Trans. – 2012. – V. 41. – № 48. – P. 14568-14582.
62. da Silva Maia P.I., Deflon V.M., Abram U. Gold(III) complexes in medicinal chemistry // Future Med. Chem. – 2014. – V. 6. – № 13. – P. 1515-1536.
63. Glenna A., Kvien T.K., Andrup O., Clarke-Jenssen O., Karstensen B., Brodin U. Auranofin is safe and superior to placebo in elderly-onset rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. – 1997. – V. 36. – № 8. – P. 870-877.
64. Gabbiani C., Cinellu M.A., Maiore L., Massai L., Scaletti F., Messori L. Chemistry and biology of three representative gold(III) compounds as prospective anticancer agents // Inorg. Chim. Acta. – 2012. – V. 393. – P. 115-124.
65. Nobili S., Mini E., Landini I., Gabbiani C., Casini A., Messori L. Gold compounds as anticancer agents: chemistry, cellular pharmacology, and preclinical studies // Med. Res. Rev. – 2010. – V. 30. – № 3. – P. 550-580.

66. Maiore L., Cinellu M.A., Nobili S., Landini I., Mini E., Gabbiani C., Messori L. Gold(III) complexes with 2-substituted pyridines as experimental anticancer agents: Solution behavior, reactions with model proteins, antiproliferative properties // *J. Inorg. Biochem.* – 2012. – V. 108. – P. 123-127.
67. Hu D., Liu Yu., Lai Y.-T., Tong K.-Ch., Fung Y.-M., Lok C.-N., Che C.-M. Anticancer Gold(III) Porphyrins Target Mitochondrial Chaperone Hsp60 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – P. 1387-1391.
68. Frik M., Jimenez J., Gracia I., Falvello L.R., Abi-Habib S., Suriel K., Muth T.R., Contel M. Luminescent Di- and Polynuclear Organometallic Gold(I)–Metal (Au_2 , $\{\text{Au}_2\text{Ag}\}_n$ and $\{\text{Au}_2\text{Cu}\}_n$) Compounds Containing Bidentate Phosphanes as Active Antimicrobial Agents // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – P. 3659 – 3674.
69. Vančo J., Gáliková J.; Hošek J., Dvořák Z., Paráková L., Trávníček Z. Gold(I) complexes of 9-deazahypoxanthine as selective antitumor and anti-inflammatory agents // *PLoS ONE.* – 2014. – V. 9. – № 10. – P. e109901.
70. Meyer A., Bagowski C.P., Kokoschka M., Stefanopoulou M., Alborzinia H., Can S., Vlecken D.H., Sheldrick W.S., Wolf I., Ott I. On the Biological Properties of Alkynyl Phosphine Gold(I) Complexes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 8895 –8899.
71. Bindoli A., Rigobello M.P., Scutari G., Gabbiani C., Casini A., Messori L. Thioredoxin reductase: a target for gold(I) compounds acting as potential anticancer drugs // *Coord. Chem. Rev.* – 2009. – V. 253. – P. 1692-1707.
72. Bertrand B., Bodio E., Richard P., Picquet M., Le Gendre P., Casini A. Gold(I) N-heterocyclic carbene complexes with an “activable” ester moiety: Possible biological applications // *J. Organomet. Chem.* – 2015. – V. 775. – P. 124-129.
73. Kouroulis K.N., Hadjikakou S.K., Kourkoumelis N., Kubicki M., Male L., Hursthouse M., Skoulika S., Metsios A.K., Tyurin V.Y., Dolganov A.V., Milaeva E.R., Hadjiliadis N. Synthesis, structural characterization and *in vitro* cytotoxicity of new Au(III) and Au(I) complexes with thioamides // *Dalton Trans.* – 2009. – V. 47. – P. 10446–10456.
74. Nagy E.M., Ronconi L., Nardon C., Fregona D. Noble metaldithiocarbamates precious allies in the fight against cancer // *MiniRev. Med. Chem.* – 2012. – V. 12. – № 12. – P. 1216-1229.

75. Nardon C., Boscutti G., Fregona D. Beyond platinum: gold complexes as anticancer agents // *Anticancer Res.* – 2014. – V. 34. – № 1. – P. 487-492.
76. Ronconi L., Maccato C., Barreca D., Saini R., Zancato M., Fregona D. Gold(III) dithiocarbamate derivatives of N-methylglycine: an experimental and theoretical investigation // *Polyhedron.* – 2005. – V. 24. – P. 521-531.
77. Ronconi L., Giovagnini L., Marzano C., Bettio F., Graziani R., Pilloni G., Fregona D. Gold dithiocarbamate derivatives as potential antineoplastic agents: design, spectroscopic properties, and in vitro antitumor activity // *Inorg. Chem.* – 2005. – V. 44. – P. 1867-1881.
78. Giovagnini L., Ronconi L., Aldinucci D., Lorenzon D., Sitran S., Fregona D. Synthesis, characterization and comparative in vitro cytotoxicity studies of platinum(II), palladium(II) and gold(III) methylsarcosinedithiocarbamate complexes // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – № 5. – P. 1588-1595.
79. Aldinucci D., Lorenzon D., Stefani L., Giovagnini L., Colombatti A., Fregona D. Antiproliferative and apoptotic effects of two new gold(III) methylsarcosinedithiocarbamate derivatives on human acute myeloid leukemia cells in vitro // *Anti-Cancer Drugs.* – 2007. – V. 18. – P. 323-332.
80. Aldinucci D., Cattaruzza L., Lorenzon D., Giovagnini L., Fregona D., Colombatti A. Antiproliferative and apoptotic effects of two new Pd(II) methylsarcosinedithiocarbamate derivatives on human acute myeloid leukemia cells in vitro // *Oncol. Res.* – 2008. – V. 17. – P. 103-113.
81. Khawar I.A., Kim J.H., Kuh H.J. Improving drug delivery to solid tumors: Priming the tumor microenvironment // *J. Control. Release.* – 2015. – V. 201. – P. 78-89.
82. Zhu Y.Y., Liao L.M. Applications of nanoparticles for anticancer drug delivery: a review // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2015. – V. 15. – № 7. – P. 4753-4773.
83. Kalhapure R.S., Suleman N., Mocktar C., Seedat N., Govender T. Nanoengineered drug delivery systems for enhancing antibiotic therapy // *J. Pharm. Sci.* – 2015. – V. 104. – № 3. – P. 872-905.
84. Sosnowski, T.R. Nanosized and nanostructured particles in pulmonary drug delivery // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2015. – V. 15. – № 5. – P. 3476-3487.

85. Anselmo A.C., Mitragotri S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems // *J. Control. Release.* – 2014. – V. 190. – P. 15-28.
86. Sao R., Vaish R., Sinha N. Multifunctional drug delivery systems using inorganic nanomaterials: a review // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2015. – V. 15. – № 3. – P. 1960-1972.
87. Wicki A., Witzigmann D., Balasubramanian V., Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications // *J. Control. Release.* – 2015. – V. 200. – P. 138-157.
88. Kozlovskaya L., Stepensky D. Quantitative analysis of the braintargeted delivery of drugs and model compounds using nanodelivery systems // *J. Control. Release.* – 2013. – V. 171. – № 1. – P. 17-23.
89. Chen D.Q., Wang H.B. Novel pH-Sensitive Biodegradable Polymeric Drug Delivery Systems Based on Ketal Polymers // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2014. – V. 14. – № 1. – P. 983-989.
90. Moghassemi S., Hadjizadeh A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review // *J. Control. Release.* – 2014. – V. 185. – P. 22-36.
91. Donaghue I.E., Tam R., Sefton M.V., Shoichet M.S. Cell and biomolecule delivery for tissue repair and regeneration in the central nervous system // *J. Control. Release.* – 2014. – V. 190. – P. 219-227.
92. Van Oudheusden T. Targeting the peritoneum with novel drug delivery systems in peritoneal carcinomatosis: a review of the literature fonte // *Anticancer Res.* – 2015. – V. 35. – № 2. – P. 627-634.
93. WO2010105691A1. Gold(III) complexes with oligopeptides functionalized with sulfur donors and use thereof as antitumor agents / Fregona D., Ronconi L., Formaggio F., Dou Q.P., Aldinucci D. // PCT Patent. – 2010.
94. Kouodom M.N., Ronconi L., Celegato M., Nardon C., Marchi L., Dou Q.P., Aldinucci D., Formaggio F., Fregona D. Toward the selective delivery of chemotherapeutics into tumor cells by targeting peptide transporters: tailored gold-based anticancer peptidomimetics // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – P. 2212-2226.

95. Kouodom M.N., Boscutti G., Celegato M., Crisma M., Sitran S., Aldinucci D., Formaggio F., Ronconi L., Fregona D. Rational design of gold(III)-dithiocarbamate peptidomimetics for the targeted anticancer chemotherapy // *J. Inorg. Biochem.* – 2012. – V. 117. – P. 248-260.
96. Sanghvi C.D., Olsen P.M., Elix C., Peng S., Wang D., Chen Z., Shin D.M., Hardcastle K.I., MacBeth C.E., Eichler J.F. Antitumor properties of five-coordinate gold(III) complexes bearing substituted polypyridyl ligands // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – V. 128. – P. 68-76.
97. Cotton S.A. Lanthanides and actinides. – London: Macmillan, 1991. – 191 p.
98. Moore E.G., Jocher C.J., Xu J., Werner E.J.; Raymond K.N. An Octadentate Luminescent Eu(III) 1,2-HOPO Chelate with Potent Aqueous Stability // *Inorg. Chem.* – 2007. – V. 46. – P. 5468-5470.
99. Haiquan Zh., Jie H., Xiaohong Yu, Xiaoyang Zh., Lei Sh., Yuguan Ze, Xuezi S., Suxin G., Qingqing S., Ling W., Fashui H. Oxidative stress in the kidney injury of mice following exposure to lanthanides trichloride // *Chemosphere.* – 2013. – V. 93. – № 6. – P. 875-884.
100. Jie L., Na L., Linglan M., Yanmei D., Jue W., Xiaoyang Zh., Sisi W., Han W., Fashui H. Oxidative injury in the mouse spleen caused by lanthanides // *Journal of Alloys and Compounds* – 2010. – V. 489. – P. 708-713.
101. Ajlouni A.M., Taha Z.A., Al Momani W., Hijazi A.K., Ebqa'ai M. Synthesis, characterization, biological activities, and luminescent properties of lanthanide complexes with N,N'-bis(2-hydroxy-1-naphthylidene)-1,6-hexadiimine // *Inorg. Chim. Acta.* – 2012. – V. 388. – P. 120-126.
102. Karthikeyan G., Mohanraj K., Elango K.P., Girishkumar K. Synthesis and spectral characterization of lanthanide complexes with sulfamethoxazole and their antibacterial activity // *Russ. J. Coord. Chem.* – 2006. – V. 32. – P. 380-385.
103. Taha Z.A., Ajlouni A.M., Al Momani W., Al-Ghzawi A.A. Syntheses, characterization, biological activity and fluorescence properties of bis-(salicylaldehyde)-1,3-propylenediimine Schiff base ligand and its lanthanide complexes // *Spectrochim. Acta Part A.* – 2011. – V. 81. – P. 570-577.
104. Tsiouri M., Hadjiliadis N., Arslan T., Kariuki B.M., Plakatouras J.C. Interactions of trivalent lanthanide cations with tetradentate Schiff bases: New lanthanide(III) complexes from

(1S,2S,N¹E,N²E)-N,N'-bis(pyridin-2-ylmethylene)cyclohexane-1,2-diamine // *Inorg. Chem. Commun.* – 2006. – V. 9. – P. 429-432.

105. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов 28 октября 2004 г. одобрило Fosrenol(R) для лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН).

106. npp-oberon.ru/eplun/eplun_instr/

107. Hussain A., Chakravarty A.R. Photocytotoxic lanthanide complexes // *J. Chem. Sci.* – 2012. – V. 124. – P. 1327-1342.

108. Bonnett R. Chemical aspects of photodynamic therapy // London, UK: Gordon & Breach. – 2000. – P. 115-126.

109. Bünzli J.C.G., Choppin G.R. Lanthanide probes in life, chemical and earth sciences: Theory and practice. – Amsterdam: Elsevier, 1989. – 432 p.

110. Fricker S.P. The therapeutic application of lanthanides // *Chem. Soc. Rev.* – 2006. – V. 35. – P. 524-533.

111. Sessler J.L., Miller R.A. Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy // *Biochem. Pharmacol.* – 2000. – V. 59. – P. 733-739.

112. Evens A.M. Motexafin gadolinium: a redox-active tumor selective agent for the treatment of cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2004. – V. 16. – P. 576-580.

113. Chelucci G., Thummel R.P. Chiral 2,2'-bipyridines, 1,10-phenanthrolines, and 2,2':6',2' '-terpyridines: syntheses and applications in asymmetric homogeneous catalysis // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 3129-3170.

114. Banik B., Sasmal P.K., Roy S., Majumdar R., Dighe R.R., Chakravarty A.R. Terpyridine Oxovanadium(IV) Complexes of Phenanthroline Bases for Cellular Imaging and Photocytotoxicity in HeLa Cells // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 1425-1435.

115. Hussain A., Gadadhar S., Goswami T.K., Karande A.A., Chakravarty A.R. Photoactivated DNA cleavage and anticancer activity of pyrenyl-terpyridine lanthanide complexes // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 50. – P. 319-331.

116. Kannie Wai-Yan Ch., Wing-Tak W. Small molecular gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents for diagnostic imaging // *Coord. Chem. Rev.* – 2007. – V. 251. – P. 2428-2451.
117. Mewis R.E., Archibald S.J. Biomedical applications of macrocyclic ligand complexes // *Coord. Chem. Rev.* – 2010. – V. 254. – P. 1686-1712.
118. Bünzli J.-C.G. Lanthanide Luminescence for Biomedical Analyses and Imaging // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – P. 2729-2755.
119. Lutz M., Spek A.L. 2,6-Di-*tert*-butyl-phenol revisited at 110 K // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* – 2005. – V. 61. – P. o639-o641.
120. Милаева Е.Р. Окисление лиганда как способ внутримолекулярной активации комплексов металлов // *Изв. АН. Сер.хим.* – 2001. – № 4. – С. 549-562.
121. Спицын В.И., Мартыненко Л.И. Теоретическая и прикладная химия β-дикетонатов металлов. – Москва: Наука, 1985. – 270 с.
122. Pod'yachev S.N., Bukharov S.V., Litvinov I.A., Morozov V.I., Gubaidullin A.T., Nugumanova G.N., Mukmeneva N.A. Synthesis and Structure of Copper(II) 3-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)acetylacetonate // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2004. – V. 74. – № 11. – P. 1651-1657.
123. Goldberg D.P., Koulougliotis D., Brudvig G.W., Lippard S.J. A (p-Oxo)bis(p-carboxylato)diiron(III) Complex with a Tethered Phenoxy Radical as a Model for the Active Site of the R2 Protein of Ribonucleotide Reductase // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117. – P. 3134-3144.
124. Ершов В.В., Никифоров Г.А., Володькин А.А. Пространственно затрудненные фенолы. Москва: Химия, 1972. – 351 с.
125. Bukharov S.V., Litvinov I.A., Gubaidullin A.T., Chernova A.V., Shagidullin R.R., Nugumanova G.N., Mukmeneva N.A. Structure and intermolecular interactions of N-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)thioureas // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2004. – V. 74. – № 11. – P. 1734-1740.
126. Zvereva E.E., Gubaidullin A.T., Katsyuba S.A., Vandyukov A.E., Tagasheva R.G., Bukharov S.V., Nugumanova G.N., Mukmeneva N.A. A cobalt(II) acetate complex with 1-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone: synthesis and structure // *Russ. Chem. Bull., Int. Edit.* – 2012. – V. 61. – № 10. – P. 1909-1916.

127. Golder A.J., Nolan K.B., Povey D.C. The Structure of the Palladium(II) and Zinc(II) Complexes of α , β , γ , δ - Tetrakis(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)porphyrin // Acta Cryst. – 1988. – V. C44. – P. 1916-1921.
128. Golder A.J., Milgrom L.R., Nolan K.B. et al. Importance of macrocyclic ring deformation in the facile aerial oxidation of phenolic porphyrins // J. Chem.Soc. Chem. Commun. – 1987. – V. 10. – № 23. – P. 1788-1790.
129. Finikova O.S., Cheprakov A.V., Beletskaya I.P., Carroll P.J., Vinogradov S.A. Novel versatile synthesis of substituted tetrabenzoporphyrins // J. Org. Chem. – 2004. – V. 69. – № 2. – P. 522-535.
130. Schramm C.J., Scaringe R.P., Stojakovic D.R., Hoffman B.M., Ibers J.A., Marks T.J. Chemical, spectral, structural, and charge transport properties of the "molecular metals" produced by iodination of nickel phthalocyanine // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – V. 102. – № 22. – P. 6702-6713.
131. Darensbourg D.J., Adams M.J., Yarbrough J.C. Synthesis, characterization and crystal structure of a zinc bis-dithiocarboxylate derivative // Inorg. Chem. Commun. – 2002. – V. 5. – P. 38-41.
132. Kuss-Petermann M., Wolf H., Stalke D., Wenger O.S. Influence of Donor–Acceptor Distance Variation on Photoinduced Electron and Proton Transfer in Rhenium(I)–Phenol Dyads // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – V. 134. – P. 12844-12854.
133. Tiekink E.R.T. Structural chemistry of organotin carboxylates: a review of the crystallographic literature // Appl. Org. Chem. – 1991. – V. 5. – P. 1-23.
134. Lee S.M., Mohd Ali H., Lo K.M. Tricyclohexyl{2-[(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)sulfanyl]acetato- O}tin(IV) // Acta Cryst. – 2010. – V. E66. – P. m792.
135. Lee S.M., Lo K.M., Mohd Ali H., Robinson W.T. Catena-Poly[[triphenyltin(IV)]-2-[(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)sulfanyl]acetato-2O:O'] // Acta Cryst. – 2009. – V. E65. – P. m808.
136. Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н., Мовчан Н.О., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., Орлова С.И., Милаева Е.Р. Синтез и антиоксидантная активность новых оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола // Доклады АН. –2013. – Т. 451. – № 1. – С. 46-49.

137. 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., Hadjidakou S.K. Synthesis, antiradical activity and *in vitro* cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-*tert*-butyl-4-mercaptophenol // Dalton Trans. – 2014. – V. 43. – № 18. – P. 6880-6890.
138. 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. Комплексы оловоорганических соединений с бис- и трисфосфонатными производными 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, обладающие антиоксидантной активностью // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – № 6. – С. 1419-1429.
139. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Vorobyov M.A., Gracheva Yu.A., Kharitonashvili E.V., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Iksanova A.G., Shtyrlin Yu.G., Milaeva E.R. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-*tert*-butylphenol moieties // Appl. Organomet. Chem. – 2018. – V. 32. – P. e4381.
140. Seki T., Hiyama Y., Sato Y. Hindered phenolic-containing organotin stabilizer for polymers, Patent US 3511803, 1970.
141. 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.
142. 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.
143. Smuthy E.J. Lanthanide Alkylated Hydroxy-Benzoates, US PO, 3,189,630, 1965.
144. Zheng Y., Fu L., Zhou Y., Yu J., Yu Y., Wang S., Zhang H. Electroluminescence based on a β -diketonate ternary samarium complex // J. Mater. Chem. – 2002. – V. 12. – P. 919–923.
145. Carnall W.T., Fields P.R., Rajnak K. Electronic Energy Levels in the Trivalent Lanthanide Aquo Ions. I. Pr^{3+} , Nd^{3+} , Pm^{3+} , Sm^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , and Tm^{3+} // J. Chem. Phys. – 1968. – V. 49. – P. 4424-4442.

146. Carnall W.T., Fields P.R., Rajnak K. Electronic Energy Levels of the Trivalent Lanthanide Aquo Ions. IV. Eu^{3+} // J. Chem. Phys. – 1968. – V. 49. – P. 4450–4455.
147. Binnemans K. Interpretation of europium (III) spectra // Coord. Chem. Rev. – 2015. – V. 295. – P. 1-45.
148. Ng S.W., Kumar Das V.G., Skelton B.W., White A.H. The tin(IV) coordination environment in di-*n*-butyltin di-*p*-bromobenzoate, a monomeric diorganotin ester // J. Organomet. Chem. – 1989. – V. 377. – P. 221-225.
149. Sandhu G.K., Sharma N., Tiekink E.R.T. The crystal structure of di-*n*-butylbis(thiophenoxyacetato)-tin(IV): ${}^n\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{SC}_6\text{H}_5)_2$ // J. Organomet. Chem. – 1989. – V. 371. – P. C1-C3.
150. Min Hong, Handong Yin, Daqi Wang. Di-*n*-butyldicinnamatotin(IV) // Acta Cryst. – 2005. – V. E61. – P. m746–m747.
151. Apak R., Guglu K., Ozyurek M., Karademir S. A Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols, Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method // J. Agric. Food Chem. – 2004. – V. 52. – P. 7970-7981.
152. Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity // Food Sci. Technol. – 1995. – V. 28. – P. 25-30.
153. Raveendran R., Braude J.P., Wexselblatt E., Novohradsky V., Stuchlikova O., Brabec V., Gandin V., Gibson D. Pt(IV) derivatives of cisplatin and oxaliplatin with phenylbutyrate axial ligands are potent cytotoxic agents that act by several mechanisms of action // Chem. Sci. – 2016. – V. 7. – P. 2381–2391.
154. Aisha A.F.A., Abu-Salah K.M., Ismail Z., Majid A. M. S. A. α -Mangostin Enhances Betulinic Acid Cytotoxicity and Inhibits Cisplatin Cytotoxicity on HCT 116 Colorectal Carcinoma Cells. // Molecules. – 2012. – V. 17. – P. 2939-2954.
155. Hess S.M., Anderson J.G., Bierbach U. A non-crosslinking platinum–acridine hybrid agent shows enhanced cytotoxicity compared to clinical BCNU and cisplatin in glioblastoma cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – V. 15. – P. 443–446.

156. Fontijn D., Adema A.D., Bhakat K.K., Pinedo H.M., Peters G.J., Boven E. O⁶ - Methylguanine-DNA-methyltransferase promoter demethylation is involved in basic fibroblast growth factor-induced resistance against temozolomide in human melanoma cells // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – V. 6. – P. 2807-2815.
157. Papouli E., Cejka P., Jiricny J. Dependence of the cytotoxicity of DNA-damaging agents on the mismatch repair status of human cells // *Cancer Res.* – 2004. – V. 64. – P. 3391-3394.
158. Leong K.H., Looi C.Y., Loong X-M., Cheah F.K., Supratman U., Litaudon M., Mustafa M.R., Awang K. Cycloart-24-ene-26-ol-3-one, a New Cycloartane Isolated from Leaves of *Aglaia exima* Triggers Tumour Necrosis Factor-Receptor 1-Mediated Caspase-Dependent Apoptosis in Colon Cancer Cell Line // *PLoS ONE.* – 2016. – V. 11. – DOI:10.1371/journal.pone.0152652. – 17 p.
159. Nosova Yu.N., Foteeva L.S., Zenin I.V., Fetisov T.I., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G., Antonenko T.A., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Lobas A.A., Gorshkov M.V., Galanski M, Keppler B.K., Timerbaev A.R., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Enhancing the cytotoxic activity of anticancer Pt(IV) complexes by introduction of lonidamine as an axial ligand // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2017. – V. 12. – P. 1785- 1791.
160. Mahmoudinasab H., Saadat M. Electromagnetic Field Could Protect SH-SY5Y Cells Against Cisplatin Cytotoxicity, But Not MCF-7 Cells // *DNA Cell Biol.* – 2018. – V. 37. – P. 1-6.
161. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – V. 4. – P. 253–265.
162. Tan L.P., Ng M.L., Kumar Das V.G. The effect of trialkyltin compounds on tubulin polymerization // *J. Neurochem.* – 1978. – V. 31. – P. 1035-1041.
163. Desai A., Mitchison T.J. Microtubule polymerization dynamics // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* – 1997. – V. 13. – P. 83-117.
164. Huang R., Wallqvist A., Covell D.G. Anti-cancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action // *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – V. 69. – P. 1009-1039.
165. Fulda S., Galluzzi L., Kroemer G. Targeting mitochondria for cancer therapy // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2010. – V. 9. – P. 447-464.

166. 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.
167. Nix M., Otto M. Towards an optimized MTT assay // *J. Immunol. Meth.* – 1990. – V. 130. – P. 149-151.
168. G. Poli, Leonarduzzi G., Biasi F., Chiarpotto E. Oxidative stress and cell signaling // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – V. 11. – P. 1163-1182.
169. Martindale J.L., Holbrook N.J. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival // *J. Cell. Physiol.* – 2002. – V. 192. – P. 1-15.
170. Klaunig J.E., Kamendulis L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – V. 44. – P. 239-267.
171. Armstrong D. Oxidants and Antioxidants: Ultrastructure and Molecular Biology Protocols, *Methods in Molecular Biology.* – Humana Press Inc, Totowa, NJ. – 2002. – V. 196. – 372 p.
172. Day B.J. Catalytic antioxidants: a radical approach to new therapeutics // *Drug Discov. Today.* – 2004. – V. 9. – P. 557-566.
173. Gielen M. Review: Organotin compounds and their therapeutic potential: a report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels // *Appl. Organomet. Chem.* – 2002. – V. 16. – P. 481-494.
174. Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N. Antiproliferative and anti-tumor activity of organotin compounds // *Coord. Chem. Rev.* – 2009. – V. 253. – P. 235-249.
175. 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.
176. Erdahl W.L., Krebsbach R.J., Pfeiffer D.R. A comparison of phospholipid degradation by oxidation and hydrolysis during the mitochondrial permeability transition // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1991. – V. 285. – P. 252-260.

177. Hickey J.L., Ruhayel R.A., Barnard P.J., Baker M.V., Berners-Price S.J., Filipovska A. Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 12570–12571.
178. Vergara E., Casini A., Sorrentino F., Zava O., Cerrada E., Rigobello M. P., Bindoli A., Laguna M., Dyson P.J. Anticancer Therapeutics That Target Selenoenzymes: Synthesis, Characterization, *in vitro* Cytotoxicity, and Thioredoxin Reductase Inhibition of a Series of Gold(I) Complexes Containing Hydrophilic Phosphine Ligands // *ChemMedChem* – 2010. – V. 5. – P. 96-102.
179. Schmidt C., Karge B., Misgeld R., Prokop A., Franke R., Bronstrup M., Ott I. Gold(I) NHC Complexes: Antiproliferative Activity, Cellular Uptake, Inhibition of Mammalian and Bacterial Thioredoxin Reductases, and Gram-Positive Directed Antibacterial Effects // *Chem. Eur. J.* – 2017. – V. 23. – P. 1869–1880.
180. Ott I., Qian X., Xu Y., Vlecken D.H.W., Marques I.J., Kubutat D., Will J., Sheldrick W.S., Jesse P., Prokop A., Bagowski C.P. A gold (I) phosphine complex containing a naphthalimide ligand functions as a TrxR inhibiting antiproliferative agent and angiogenesis inhibitor // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 763–770.
181. Rigobello M.P., Scutari G., Boscolo R., Bindoli A. Induction of mitochondrial permeability transition by auranofin, a gold(I)-phosphine derivative // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – V. 136. –P. 1162-1168.
182. Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P., Gleason M.N. Clinical Toxicology of Commercial Products // *Acute Poisoning*. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore. –1975. – 427 p.
183. Schwarzenbach G., Flaschka H. Complexometric Titrations. Methuen and Co., Ltd., London, 1969. – 490 p.
184. Меджидов А.А., Касумов В.Т., Мамедов Х.С. Синтез и исследование хелатных соединений металлов, содержащих пространственно-затрудненный фенол // *Коорд. химия*. –1981. – Т.7. – №1. – С. 66-72.
185. X-AREA, X-RED32; Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Germany.

186. Farrugia L.J. WinGX and ORTEP for Windows: an update // *J. Appl. Cryst.* – 2012. – V. 45. – P. 849-854.
187. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Cryst., Sect A: Found. Crystallogr.* – 2008. – V. A64. – P. 112-122.
188. Macrae C.F., Edington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., van de Streek J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures // *J. Appl. Cryst.* – 2006. – V. 39. – P. 453-457.
189. Kubo I., Masuoka N., Ha T. J., Tsujimoto K. Antioxidant activity of anacardic acids // *Food Chem.* – 2006. – V. 99. – P. 555–562.
190. Ozturk I., Filimonova S., Hadjikakou S.K., Kourkoumelis N., Dokorou V., Manos M.J., Tasiopoulos A., Barsan M.M., Butler I.S., Milaeva E.R., Balzarini J., Hadjiliadis N. Structural Motifs and Biological Studies of New Antimony(III) Iodide Complexes with Thiones // *Inorg. Chem.* – 2010. – V. 49. – P. 488-501.
191. Begaye A., Sackett D.L. Measurement of Ligand Binding to Tubulin by Sulfhydryl Reactivity // *Methods Cell Biol.* – 2010. – V. 95. – P. 391–403.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМК – активные метаболиты кислорода;
- РЗЭ – редкоземельные элементы;
- РСА – рентгеноструктурный анализ;
- МКЭ – магнитокалорический эффект;
- ЦВА – циклическая вольтамперометрия;
- ООС – оловоорганические соединения;
- ДТК, dtc – дитиокарбамат;
- ДФПГ – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил;
- ФДТ – фотодинамическая терапия;
- МРТ – магнитно-резонансная томография;
- ТНФ – тетрагидрофуран;
- ДМЕ – диметоксиэтан;
- ДМСО – диметилсульфоксид;
- ФЛ – фотолюминесцентный;
- КЧ – координационное число;
- CUPRAC – Copper Reducing Antioxidant Capacity;
- ТЕАС – тролокс-эквивалент;
- ЭПР – электронный парамагнитный резонанс;
- ПОЛ – пероксидное окисление липидов;
- МТТ – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразол;
- ТБК – тиобарбитуровая кислота;
- ДТНБ – 5'5'-дитиобис(2-нитробензойная кислота);
- pipes – пиперизин-N,N-бис(2-этансульфоновая кислота);
- TrxR – тиоредоксин редуктаза;
- ИСП-МС – масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой;
- SpLP – спонтанное пероксидное окисление липидов;
- AscLP – аскорбат-индуцированное пероксидное окисление липидов;
- DMEM – Dulbecco's modified Eagle's medium, культуральная среда.