

УДК 546.742+546.185

СИНТЕЗ КОМПЛЕКСОВ НИКЕЛЯ(II) НА ОСНОВЕ ДИАЛКИЛФОСФОРИЛПИРИДИНОВ И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. К. Р. Еникеева^а, *, А. И. Касимов^а, И. А. Литвинов^а, А. П. Любина^а, А. Д. Волошина^а,
Э. И. Мусина^а, А. А. Карасик^а

^аИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,
ул. Академика Арбузова, 8, Казань, 420088 Россия

*e-mail: kamtri95@mail.ru

Поступила в редакцию 24.04.2023 г.

После доработки 05.05.2023 г.

Принята к публикации 05.05.2023 г.

На основе 1,4-N,O-лигандов **L2–L4** с фосфорильными группами ациклического и циклического строения получен бис-хелатный комплекс никеля(II) состава $[L_2Ni(H_2O)_2](BF_4)_2$ (**4**), где L = 1,3-дибензгидрил-5-(пиридин-2-ил)-5-оксо-1,3,5-диазафосфоринан, и трис-хелатные комплексы **5** и **6** состава $[L_3Ni](BF_4)_2$, где L = 2-диэтилфосфорилпиридин и 2-диизопропилфосфорилпиридин. Структура и состав комплексов **4–6** подтверждены методами масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии, термогравиметрического и элементного анализа. Структура комплексов **4-EtOH** и **5** в кристаллах установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. Для полученных ранее комплексов никеля(II) **1–3** на основе 2-(оксофосфолан)пиридинов и синтезированных в данной работе комплексов никеля(II) изучены цитотоксические свойства по отношению к раковым клеткам M-HeLa, HuTu80 и нормальным клеточным линиям Chang Liver. Установлено, что комплексы с лигандами, содержащими циклические фосфорильные группы, обладают большей цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам по сравнению с комплексами с их ациклическими аналогами.

Ключевые слова: третичные фосфиноксиды, циклические фосфиноксиды, N,O-лиганды, пиридин, Ni^{II}, цитотоксичность, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0044457X23600822, **EDN:** YDQBSA

ВВЕДЕНИЕ

Одним из направлений применения комплексов переходных металлов с органическими лигандами является их использование в качестве биологически активных соединений. Никель является необходимым и важным для организма элементом, поскольку присутствует в ряде ферментов [1]. Однако его неорганические соли имеют чрезвычайно высокую токсичность и сами по себе не могут быть использованы в сельском хозяйстве и медицине. В то же время свободные фосфиноксидные лиганды, не содержащие активные фармакофорные группы и не связанные с металлом, преимущественно обладают слабой цитотоксической активностью или вовсе ее не проявляют [2–4]. Хелатирование N,O-лигандов с ионом металла, как правило, усиливает цитотоксические свойства лигандов, при этом снижает токсичность самих неорганических солей [5]. Комплексы никеля(II) с органическими лигандами считаются одной из наиболее многообещающих альтернатив традиционному цисплатину в качестве противоопухо-

левых препаратов. Эта идея была подтверждена значительным количеством научных статей, описывающих синтез, ДНК-связывание и цитотоксическую активность многочисленных комплексов никеля(II) [6–8]. Так, N,O-хелатные комплексы никеля(II) общей формулы $[Ni(L)(PPh_3)]$ и $[Ni(L)(Py)]$, где L = салицилальдегидтиосемикарбазон, 2-гидроксиацетофенонтиосемикарбазон и 2-гидроксиафталидегидтиосемикарбазон, продемонстрировали цитотоксическую активность в отношении клеточной линии карциномы молочной железы человека (MCF-7) с $LD_{50} = 7.6–22.4$ мкМ [9]. Комплексы никеля(II) с основаниями Шиффа состава $[Ni(L)_2]$, где L = флуорен-2-карбоксальдегид-4-амилтиосемикарбазон, проявляют умеренную противомаларийную активность *in vitro* с $IC_{50} = 2.29–23.79$ мкМ и высокую цитотоксическую активность в отношении клеточной линии карциномы толстой кишки человека HCT-116 с $IC_{50} = 3.36$ мкМ, превышающую активность цисплатина [10]. Салицилиденовые комплексы никеля(II) с основаниями Шиффа

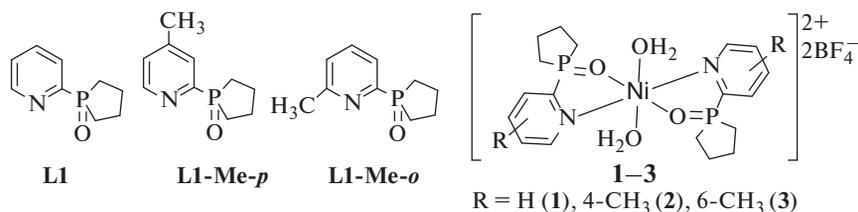


Рис. 1. Синтезированные ранее комплексы никеля(II).

$[\text{Ni}(\text{L}^1)(\text{CH}_3\text{COOH})_2]_2$, $[\text{Ni}_2(\text{L}^1)_2(\text{CH}_3\text{OH})]$ и $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{H}_2\text{L}^1 = \text{N},\text{N}'\text{-бис}(\text{салицилиден})\text{-}3,6\text{-диокса-}1,8\text{-диаминооктан}$, $\text{HL}^2 = 2\text{-этил-}2\text{-(}2\text{-гидроксибензилиденамино)пропан-}1,3\text{-диол}$) проявляли значительную цитотоксичность по отношению к раковой клеточной линии карциномы легких человека (A549), карциномы толстой кишки человека (НСТ-116), к клеткам промиелоцитарного лейкоза человека (HL-60) с $\text{IC}_{50} = 12.469\text{--}65.38$ мкМ [11]. Комплексы никеля(II) $[\text{Ni}(\eta^2\text{-NO}_3)(\text{bta})(\text{phen})]$ и $[\text{Ni}(\eta^2\text{-NO}_3)(\text{btc})(\text{phen})]$ ($\text{bta} = \text{анион } 4,4,4\text{-трифтор-}1\text{-фенил-}1,3\text{-бутандиона}$, $\text{btc} = \text{анион } 1\text{-(}4\text{-хлорфенил)-}4,4,4\text{-трифтор-}1,3\text{-бутандиона}$, $\text{phen} = 1,10\text{-фенантролин}$) были более активны, чем цисплатин, в отношении двух линий опухолевых клеток MCF-7 и MDA-MB-231 (раковая клетка молочной железы) с $\text{IC}_{50} = 22.33\text{--}50.86$ мкМ [12].

Ранее нами разработаны методы синтеза новых хелатирующих N,O-лигандов **L1**, **L1-Me-p**, **L1-Me-o** с циклическим фосфолановым фрагментом и бис-N,O-хелатных комплексов никеля(II) **1–3** на их основе [13] (рис. 1).

В рамках данного исследования расширен ряд комплексов никеля(II) с фосфиноксидными N,O-лигандами за счет представителей с ациклическими диалкилфосфорильными группами и содержащими стерически загруженный циклический P-оксо-1,3,5-диазафосфоринановый фрагмент. Для новых и ранее полученных комплексов никеля(II) с фосфиноксидными N,O-лигандами была изучена их цитотоксичность по отношению к раковым клеткам M-HeLa и HuTu80 и нормальным клеточным линиям Chang Liver с целью выявления влияния циклической/ациклической структуры и стерической загруженности лиганда на цитотоксические свойства образующихся соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Комплексы никеля(II) **1–3** были синтезированы по методике [13], исходные лиганды 1,3-дибензгидрил-5-(пиридин-2-ил)-5-оксо-1,3,5-диазафосфоринан (**L2**), 2-диэтилфосфорилпиридин (**L3**) и 2-диизопропилфосфорилпиридин (**L4**) –

по методикам [14, 15]. Все растворители были очищены и высушены перед использованием.

Масс-спектры МАЛДИ (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация) были получены на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия), оснащенный лазером Nd:YAG ($\lambda = 355$ нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Масс-спектр был получен с ускоряющим напряжением 25 кВ и временем задержки экстракции ионов 30 нс. Итоговый масс-спектр был сформирован за счет многократного облучения лазером кристалла (50 лазерных импульсов). Использовали металлическую мишень MTP AnchorChip™. На мишень последовательно наносили и упаривали 0.5 мкл 1%-ного раствора матрицы в ацетонитриле и 0.5 мкл 0.1%-ного раствора образца в метаноле. Данные были получены с помощью программы FlexControl (Bruker Daltonik GmbH, Германия) и обработаны с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

ИК-спектры записывали на спектрометре Tensor 27 Bruker (Германия) в суспензиях с вазелиновым маслом в диапазоне длин волн $4000\text{--}400$ см⁻¹. Для проведения измерений, преобразований и оценки полученных спектральных данных использовали программное обеспечение OPUS 7/2012.

Синхронный термический анализ методами термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии выполняли на приборе Netzsch STA 449-F3 (Германия). Исследуемые образцы (~15 мг) нагревали в алюминиевых тиглях с перфорированными крышками от комнатной температуры до 400°C вместе с пустым тиглем, который использовали в качестве образца сравнения, со скоростью 10 град/мин в потоке аргона (скорость потока 50 мл/мин).

Оценка цитотоксического действия. Для проведения экспериментов использовали опухолевые культуры клеток M-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa, клон M-HeLa), HuTu80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург) и клетки печени человека (Chang liver) из коллекции НИИ вирусологии РАМН (Москва). В качестве препа-

ратов сравнения применяли субстанции тамоксифена, олигомицина, сорафениба, доксорубицина и 5-фторурацила (Sigma-Aldrich). Клетки культивировали на стандартной питательной среде Игла MEM с солями Эрла, глутамином (компания ПанЭко) с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки (Biosera) и 1%-ных незаменимых аминокислот (ПанЭко).

Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического метода клеточной пролиферации – МТТ-теста. НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты при определенных условиях могут отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель (МТТ) – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид в нерастворимый сине-фиолетовый формазан, который кристаллизуется внутри клетки. Количество образовавшегося формазана пропорционально числу клеток с активным метаболизмом.

Клетки высевали на 96-луночный планшет фирмы Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли и в лунки добавляли по 100 мкл растворов тестируемых соединений. Исследования проводили в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. Разведения готовили непосредственно в питательной среде с добавлением 5% ДМСО (диметилсульфоксид) для улучшения растворимости. После 24 ч инкубации клеток с тестируемыми соединениями питательную среду удаляли из планшетов и добавляли 100 мкл питательной среды без сыворотки с МТТ в концентрации 0.5 мг/мл, затем инкубировали в течение 4 ч при 37°C. По окончании инкубации среду с МТТ удаляли и для растворения образовавшихся кристаллов формазана вносили по 100 мкл ДМСО в каждую лунку. Оптическую плотность регистрировали при 540 нм на микропланшетном ридере Invitrologic (Россия). Эксперименты для всех соединений повторяли трижды.

Расчет концентрации тестируемого соединения, вызывающей подавление роста клеток на 50% (IC₅₀), осуществляли с помощью программы MLA – Quest Graph™ IC₅₀ Calculator. AAT Bioquest, Inc, 26 января, 2022, <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>. Индексы селективности SI рассчитывали как отношение значения IC₅₀ (концентрация, вызывающая ингибирование роста 50% клеток в экспериментальной популяции) для нормальных клеток к значению IC₅₀ для раковых клеток.

Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA3028-НТ-ОМ производства Eurovector SpA (Италия). Образцы взвешивали на микровесах Sartorius CP2P (Germany) в оловянных

капсулах. Для проведения количественных измерений и оценки полученных данных использовали программное обеспечение Callidus 4.1. Содержание фосфора и металла определяли путем сжигания в токе кислорода.

Рентгеноструктурное исследование соединений **4-EtOH** и **5** проводили на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω - и ϕ -сканирование с шагом 0.5°, температура 105(2) К для кристалла **4-EtOH** и 100(2) К для кристалла **5**). Кристаллы, пригодные для РСА, получали медленным упариванием растворов соединения **4** в этаноле и соединения **5** в ацетонитриле. Монокристаллы подходящего размера наклеивали на стеклянный волосок в случайной ориентации. Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проводили с использованием пакета программ APEX2 [16]. Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция и учет систематических ошибок были проведены по программе SADABS [17]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT [18] и уточнены полноматричным МНК по F^2 с помощью программы SHELXL-2018/3 [19] в пакете программ WinGX-2020.1 [20]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Положения атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически и уточнены по модели “наездника”, положение атома водорода при атоме кислорода молекулы этанола выявлено из разностных рядов электронной плотности. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программ PLATON [21] и Mercury 2020.3 [22]. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2257142 (соединение **4-EtOH**) и 2257144 (соединение **5**)).

Кристаллы соединения **4-EtOH** (C₂₇H₇₆N₆NiO₄P₂, 2BF₄, $M = 1383.64$) голубые, призматической формы, моноклинные, при 105(2) К $a = 16.5644(16)$, $b = 10.8103(9)$, $c = 20.1369(19) \text{ \AA}$, $\beta = 96.922(4)^\circ$, $V = 3579.6(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, пр. гр. $P2_1/n$ (комплекс в частном положении в центре симметрии), $d_{\text{calc}} = 1.284 \text{ г/см}^3$, $\mu = 0.388 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 1444$, $2\theta_{\text{max}} < 49.2^\circ$. Измерено 123262 отражения ($R_{\text{int}} = 0.053$), из них 5999 независимых, число наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$ 5378. Окончательные значения факторов расходимости: $R = 0.0809$, $wR_2 = 0.2080$ по всем отражениям, $R = 0.0751$, $wR_2 = 0.2030$ по наблюдаемым отражениям, GOOF = 1.045, число уточняемых параметров 434.

Кристаллы соединения **5** (C₂₇H₄₂N₃NiO₃P₃, 2BF₄, $M = 781.19$) голубые, пластинчатой формы, моноклинные, при 100(2) К $a = 40.0315(9)$, $b =$

$= 11.1776(2)$, $c = 16.1519(3)$ Å, $\beta = 98.585(1)^\circ$, $V = 7146.3(2)$ Å³, $Z = 8$, пр. гр. $C2/c$, $d_{\text{calc}} = 1.453$ г/см³, $\mu = 0.752$ мм⁻¹, $F(000) = 3232$, $2\theta_{\text{max}} < 64.0^\circ$. Было измерено 193115 отражений ($R_{\text{int}} = 0.124$), из них 12399 независимых, число наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$ 9492. Окончательные значения факторов расходимости: $R = 0.0662$, $wR_2 = 0.1204$ по всем отражениям, $R = 0.0443$, $wR_2 = 0.1129$ по наблюдаемым отражениям, $\text{GOOF} = 1.009$, число уточняемых параметров 430.

Общая методика синтеза комплексов 4–6. К раствору соответствующего лиганда (1.45 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли раствор $[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ (0.725 ммоль) в ацетонитриле (9 мл), в результате чего образовывалась реакционная смесь зеленого или бирюзового цвета. Через 12 ч перемешивания растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный твердый остаток промывали смесью ацетон–диэтиловый эфир (1 : 3), отфильтровывали, высушивали при пониженном давлении и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Бис-тетрафтороборат диаква-бис[k^2 -(N,O)-1,3-добензгидрил-5-(пиридин-2-ил)-5-оксо-1,3,5-дизазафосфоринан]никеля(II) (4). Выход 0.65 г (90%), $t_{\text{пл}} = 326^\circ\text{C}$. Масс-спектр МАЛДИ, m/z ($I_{\text{отн}}$, %, ион): 1117 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{B}_2\text{F}_8]^{2+}$ (60), 1136 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{B}_2\text{F}_7]^+$ (100). ИК-спектр (ν , см⁻¹, минеральное масло): 2954 с, 2924 с, 2853 с, 1746 сл, 1621 сл, 1462 сл, 1377 ср, 1261 сл, 1151 сл, 1120 сл, 1052 сл, 916 сл, 850 сл, 764 сл, 707 сл, 621 сл, 546 сл. Голубой монокристалл **4-EtOH**, пригодный для РСА, был получен медленным упариванием раствора комплекса **4** в этаноле.

	С	Н	N	Ni	P
Найдено, %:	61.52;	5.16;	6.33;	4.42;	4.67.
Для $\text{C}_{68}\text{H}_{68}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_6\text{NiO}_4\text{P}_2$					
вычислено, %:	61.50;	5.20;	6.36;	4.38;	4.62.

Бис-тетрафтороборат трис[k^2 -(N,O)(2-диэтилфосфорилпиридин]никеля(II) (5). Выход 0.49 г

(88%), $t_{\text{пл}} = 150^\circ\text{C}$. Масс-спектр МАЛДИ, m/z ($I_{\text{отн}}$, %, ион): 424 $[\text{M}-\text{L}-\text{B}_2\text{F}_8]^{2+}$ (40), 443 $[\text{M}-\text{L}-\text{B}_2\text{F}_7]^+$ (100). ИК-спектр (ν , см⁻¹, минеральное масло): 3409 с, 2924 с, 2854 с, 2729 сл, 1591 сл, 1567 сл, 1463 с, 1415 сл, 1377 с, 1278 сл, 1261 сл, 1221 сл, 1153 ср, 1118 с, 1054 с, 835 сл, 774 ср, 738 ср, 724 ср, 686 сл, 666 сл, 639 сл, 557 сл, 514 сл, 497 сл, 463 сл, 425 сл. Голубой монокристалл, пригодный для РСА, был получен медленным упариванием раствора комплекса **5** в ацетонитриле.

	С	Н	N	Ni	P
Найдено, %:	41.48;	5.41;	5.37;	7.51;	11.88.
Для $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_3\text{NiO}_3\text{P}_3$					
вычислено, %:	41.44;	5.46;	5.32;	7.55;	11.90.

Бис-тетрафтороборат трис[k^2 -(N,O)-2-диизопропилфосфорилпиридин]никеля(II) (6). Выход 0.16 г (53%), $t_{\text{пл}} = 159^\circ\text{C}$. Масс-спектр МАЛДИ, m/z ($I_{\text{отн}}$, %, ион): 480 $[\text{M}-\text{L}-\text{B}_2\text{F}_8]^{2+}$ (65), 499 $[\text{M}-\text{L}-\text{B}_2\text{F}_7]^+$ (100). ИК-спектр (ν , см⁻¹, минеральное масло): 3433 ср, 2924 с, 2854 с, 2726 сл, 1641 сл, 1592 сл, 1567 сл, 1462 с, 1377 с, 1298 сл, 1172 сл, 1150 сл, 1114 ср, 1055 ср, 1036 ср, 935 сл, 884 сл, 772 сл, 753 сл, 739 сл, 723 сл, 651 сл, 640 сл, 552 сл.

	С	Н	N	Ni	P
Найдено, %:	45.77;	6.29;	4.85;	6.78;	10.73.
Для $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_3\text{NiO}_3\text{P}_3$					
вычислено, %:	45.80;	6.24;	4.91;	6.82;	10.69.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез и структура комплексов

При взаимодействии стерически загруженного 1,3-добензгидрил-5-(пиридин-2-ил)-5-оксо-1,3,5-дизазафосфоринана **L2** с $[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ в ацетонитриле в соотношении лиганд : металл = 2 : 1 образуется мооядерный бис-хелатный катионный комплекс **4** состава $[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$, аналогичный по строению полученным ранее комплексам **1–3** [13] (схема 1):

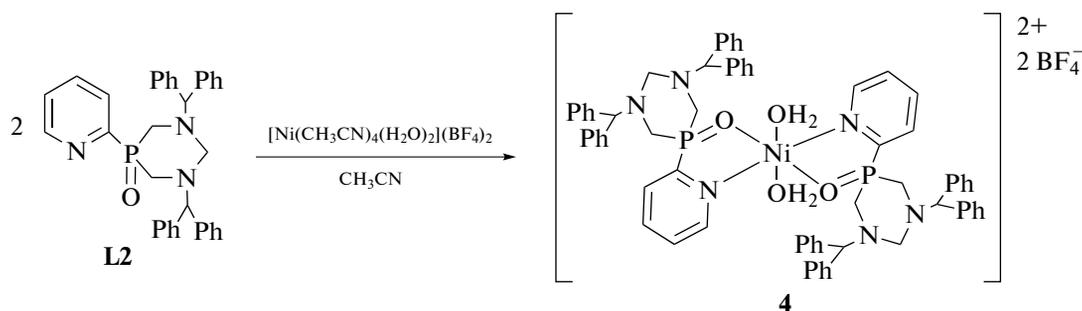


Схема 1. Синтез комплекса **4**.

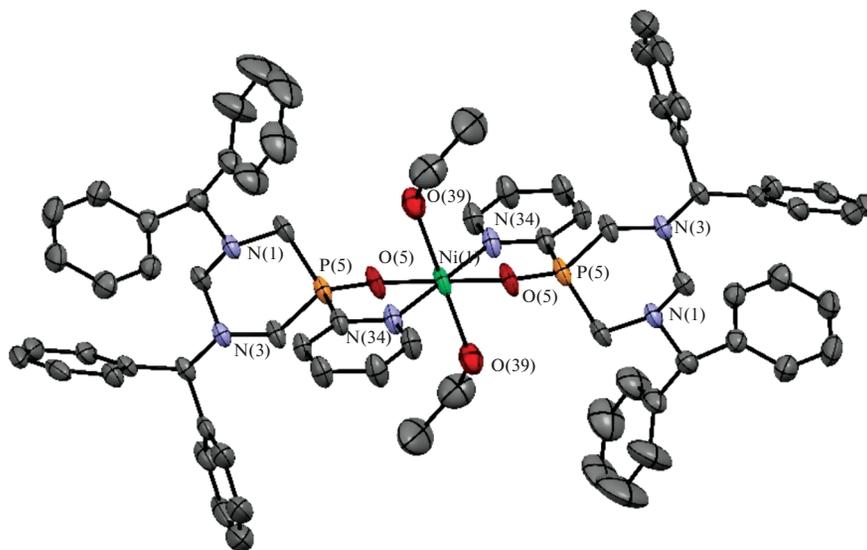


Рис. 2. Структура катиона комплекса **4-EtOH**. Атомы водорода и BF_4^- -анионы не показаны для упрощения рисунка. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%.

В реакции 1,4-N,O-лигандов с ациклической диалкилфосфорильной группой **L3** и **L4** с $[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ в ацетонитриле неза-

висимо от стехиометрического соотношения образуются катионные моноядерные *трис*-хелатные комплексы **5** и **6** (схема 2):

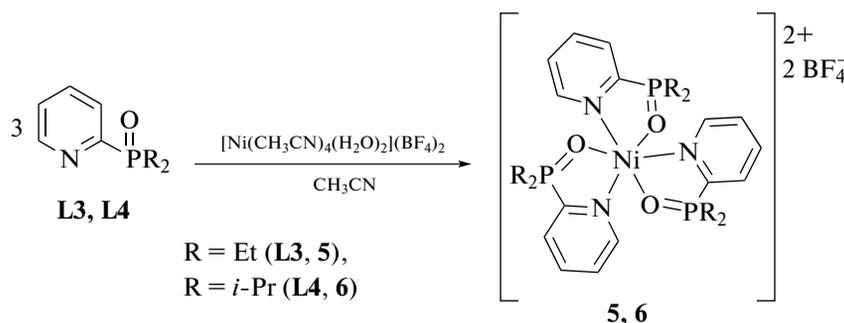


Схема 2. Синтез комплексов **5** и **6**.

Комплексы **4–6** представляют собой кристаллические порошки зеленого цвета, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей и в воде. Состав и структура полученных комплексов **4–6** установлены с помощью ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии, элементного и термогравиметрического анализа, а также методом РСА. В масс-спектрах МАЛДИ комплексов **4–6** присутствуют пики с $m/z = 1117$ и 1136 (**4**), 424 и 443 (**5**), 480 и 499 (**6**), соответствующие составам $[\text{NiL}_2]^{2+}$ и $[\text{NiL}_2\text{F}]^+$. В ИК-спектрах комплексов **4–6** наблюдается смещение характеристической полосы P=O-группы в дальнюю область до 1151 , 1153 и 1150 см^{-1} соответственно по сравнению со спектрами исходных лигандов **L2–L4** ($\Delta\nu = 15\text{–}23\text{ см}^{-1}$). Интенсивные полосы при $1020\text{–}1084\text{ см}^{-1}$ относятся к колебаниям тет-

рафтороборат-аниона. Присутствие в ИК-спектре комплекса **4** интенсивной широкой полосы при 3434 см^{-1} свидетельствует о наличии молекул координированной воды. Кривая термогравиметрического анализа комплекса **4** демонстрирует потерю двух молекул воды ($\sim 3\text{ мас. \%}$) при температуре 97°C .

Структура комплексов **4** и **5** была установлена методом РСА. Перекристаллизация диаквакомплекса **4** из этанола приводит к образованию монокристаллов комплекса **4-EtOH**, в котором в качестве солигандов выступают две молекулы этанола (рис. 2).

В комплексе **4-EtOH** ион никеля(II) имеет октаэдрическую геометрию лигандного окружения, где экваториальные позиции занимают атомы азота и кислорода молекул соответствующих хе-

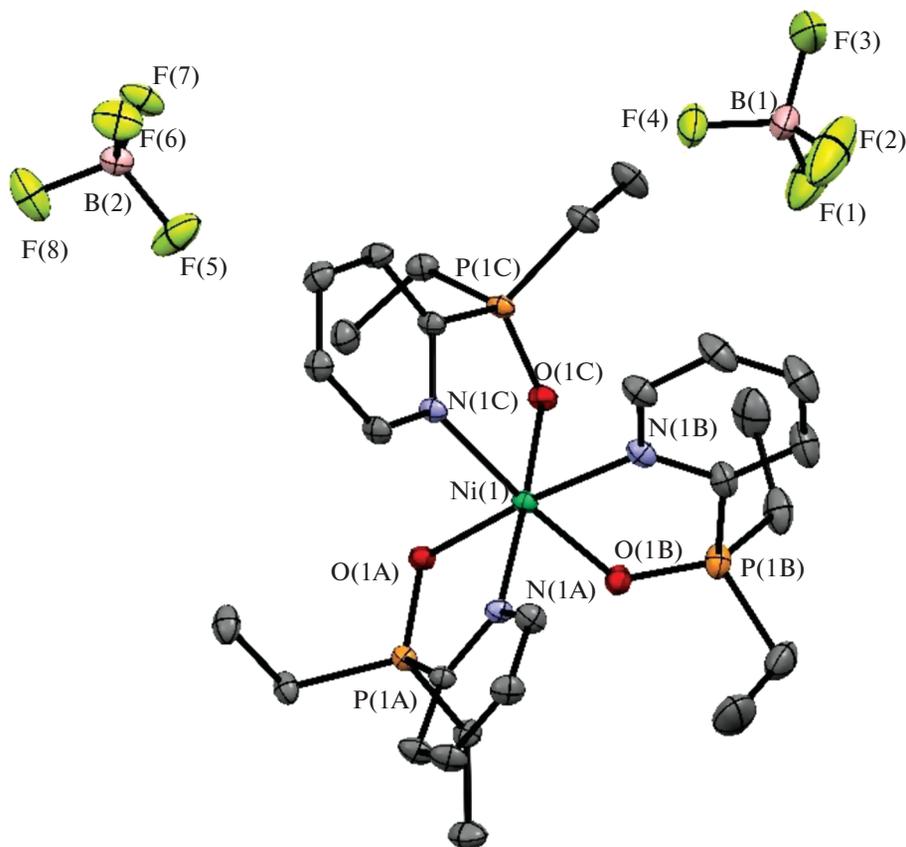


Рис. 3. Молекулярная структура комплекса **5**. Атомы водорода не показаны для упрощения рисунка. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%.

латирующих N,O-лигандов с *транс*-положением донорных атомов одной природы, а в апикальной позиции находятся молекулы этанола, из которого проводили выращивание кристаллов, дополняя координационную сферу иона никеля. Длина связи P=O составляет 1.505(3) Å, что превышает длины связей P=O в схожих *бис*-хелатных комплексах [NiCl₂L₂], где в качестве лигандов выступали {(оксазолин-2-ил)метил}дифенилфосфиноксид [23] и дифенил(хиолин-8-ил)фосфиноксид [24], в которых длина связи P=O составляет 1.495(2) и 1.4973(16) Å соответственно, вероятно, ввиду большей стерической загруженности лигандов в комплексе **4-EtOH**. Длины связей Ni–N и Ni–O в комплексе **4-EtOH** аналогичны таковым в схожих комплексах и составляют 2.061(3) и 2.039(3) Å соответственно. Пятичленные хелатные циклы в комплексе **4-EtOH** имеют конформацию “конверта” с отклонением атомов кислорода в разные стороны от плоскости NCPNiNCP, которое составляет 0.360 Å. Хелатный угол ONiN равен 85.34(1)°. В комплексе **4-EtOH** происходит изменение конформации диазафосфоринанового цикла по сравнению с молекулой свободного лиганда **L2**. Так, в лиганде **L2** пиридинильный заместитель при атоме фосфора занимает экватори-

альное положение, а бензгидрильный заместитель при одном из атомов азота находится в экваториальном положении, а при другом атоме азота – в аксиальном [14]. В комплексе **4-EtOH** при сохранении конформации гетероцикла “кресло” пиридинильный заместитель в атомах фосфора находится в аксиальном положении, а оба бензгидрильных заместителя имеют экваториальную ориентацию. Стоит отметить множественные короткие контакты OH...F в комплексе **4-EtOH** с расстоянием 2.024 Å и CH...F с расстояниями 2.412–2.661 Å.

Монокристаллы соединения **5** были получены медленным упариванием насыщенного раствора комплекса в ацетонитриле при комнатной температуре (рис. 3).

В комплексе **5** октаэдрическая геометрия катиона металла реализуется за счет хелатной координации трех молекул лиганда **L3**, при этом комплекс является *факт*-изомером (граневым). Структура комплекса в целом аналогична структуре *трис*-хелатного комплекса никеля(II) на основе (диметилфосфорил)метиламина [25]. Хелатные углы в комплексе **5** несколько меньше, чем в комплексе на основе (диметилфосфорил)метилами-

на $(85.8(1)^\circ-93.4(1)^\circ)$ и варьируются от $84.29(6)^\circ$ до $85.06(5)^\circ$. Длины связей P=O ($1.5077(14)-1.5091(13)$ Å) и Ni–N ($2.1051(15)-2.1230(16)$ Å) в комплексе **5** имеют близкие к вышеупомянутому комплексу значения, тогда как связи Ni–O несколько короче ($2.0542(12)-2.0676(13)$ Å по сравнению с $2.100(2)$ Å [25]). Лиганды в комплексе **5** располагаются практически ортогонально, углы O(1)Ni(1)O(2), O(2)Ni(1)O(3) и O(3)Ni(1)O(1) составляют 89.13° , 88.75° и 91.10° соответственно. Как и в комплексе **4-EtOH**, в комплексе **5** наблюдаются множественные короткие контакты CН...F с расстояниями $2.293-2.664$ Å.

Порошковая дифрактограмма образца **5** хорошо согласуется с рассчитанной на основе рентгеноструктурного исследования монокристаллов, что подтверждает его чистоту и полиморфную идентичность (рис. 4).

Цитотоксическая активность

Для полученных в данной работе комплексов никеля(II) **4–6** и комплексов никеля(II) **1–3**, полученных ранее [13], была изучена цитотоксическая активность по отношению к раковым клеткам M-HeLa (клеточная линия карциномы шейки матки) и NuTu80 (клеточная линия аденокарциномы

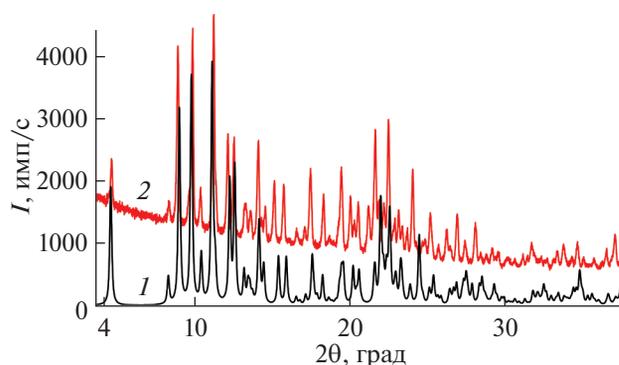


Рис. 4. Теоретическая порошковая дифрактограмма (1), рассчитанная согласно структуре комплекса **5**, и экспериментальная порошковая дифрактограмма (2).

двенадцатиперстной кишки) и здоровым клеткам печени человека Chang Liver.

В качестве препаратов сравнения использовали субстанции тамоксифена, сорафениба, доксорубина, олигомицина и 5-фтороурацила. В табл. 1 представлены значения IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) и SI (индексов селективности) лигандов **L1–L4** и металлокомплексов **1–6**.

Таблица 1. Цитотоксические свойства лигандов **L1–L4** и комплексов никеля(II) **1–6**

Соединение	IC ₅₀ , мкМ				
	раковые клеточные линии			нормальные клеточные линии	
	M-HeLa	SI	NuTu80	SI	Chang liver
Лиганды					
L1*	>100	–	>100	–	>100
L2**	24.5 ± 2.0	1.9	9.4 ± 0.7	4.9	46.3 ± 3.7
L3***	>100	–	100 ± 8.8	–	>100
L4***	98.5 ± 7.9	0.6	100 ± 8.1	0.6	61.3 ± 4.7
Комплексы никеля(II)					
1	>100	–	50.0 ± 3.8	2.0	>100
2	>100	–	>100	–	197
3	69.3 ± 5.5	1.4	35.5 ± 2.8	2.8	>100
4	13.1 ± 1.1	2.8	13.2 ± 1.1	2.8	37.1 ± 3.0
5	>100	1.0	>100	1.0	>100
6	97.0 ± 8.1	1.0	99.0 ± 8.5	1.0	>100
Тамоксифен	28.0 ± 2.5	1.7	–	–	46.2 ± 3.5
Доксорубин	3.0 ± 0.2	1.0	3.0 ± 0.2	1.0	3.0 ± 0.1
Олигомицин	3.0 ± 0.2	1.0	5.8 ± 0.4	0.5	3.0 ± 0.1
5-Фтороурацил	62.0 ± 4.7	1.4	65.2 ± 5.4	1.3	86.3 ± 6.5
Сорафениб	35.6 ± 2.8	ns	8.0 ± 0.6	4.4	35.0 ± 2.6

Примечание. Опыты повторяли трижды. Результаты выражены как среднее значение ± стандартное отклонение. * По [4], ** по [14], *** по [15].

Как видно из данных таблицы, среди исследованных лигандов наибольшую цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам, сопоставимую с препаратами сравнения, проявляет лиганд **L2**, содержащий стерически загруженную циклическую фосфорильную группу. Хелатирование с ионом никеля избирательно усиливает цитотоксичность лигандов, содержащих циклические фосфорильные группы, по отношению к раковым клеточным линиям. Так, комплекс **1** проявляет цитотоксичность по отношению к раковым клеткам HuTu80 с $IC_{50} = 50.0 \pm 3.8$ мкМ, что не наблюдается у исходного лиганда **L1** ($IC_{50} > 100$ мкМ). В случае лиганда **L2** хелатирование с ионом никеля(II) незначительно уменьшает его цитотоксичность по отношению к раковым клеткам HuTu80 (13.2 ± 1.1 в комплексе **4** по сравнению с 9.4 ± 0.7 мкМ у **L2**), но в то же время почти в два раза увеличивает его цитотоксичность по отношению к линии M-HeLa (13.1 ± 1.1 мкМ). В случае комплексов на основе лигандов **L3** и **L4** с ациклическими фосфорильными группами значительных изменений не наблюдается, кроме небольшого уменьшения цитотоксичности по отношению к здоровым клеткам для **L4** в комплексе **6** ($IC_{50} > 100$ по сравнению с 61.3 ± 4.7 мкМ у **L4**).

Неуправляемые побочные эффекты, вызванные отсутствием селективности большинства современных химиотерапевтических препаратов для лечения рака, представляют собой сложную и постоянную проблему. Многие популярные химиотерапевтические препараты обладают хорошей цитотоксичностью, но плохой селективностью [26], поэтому селективность соединений в отношении раковых клеток является важным показателем для оценки цитотоксического действия, который характеризуется индексом селективности (SI).

Комплексы никеля(II) **1** и **3** нетоксичны по отношению к нормальным клеточным линиям Chang Liver ($IC_{50} > 100$ мкМ), однако активны в отношении раковых клеток HuTu80, и их индекс селективности (от 2.0 до 2.8) превышает индексы селективности стандартных препаратов доксорубина, олигомицина и 5-фторурацила. В случае комплекса **4** индекс селективности по отношению к обоим исследованным раковым линиям составляет 2.8, что превышает индексы селективности практически всех препаратов сравнения.

При сравнении *трис*-хелатных комплексов с ациклическими 1,4-N,O-лигандами и *бис*-хелатных комплексов с циклическими 1,4-N,O-лигандами наблюдается тенденция увеличения цитотоксической активности по отношению к раковым клеткам в случае комплексов с лигандами, содержащими циклические фосфорильные группы (комплексы **1**, **3** и **4**), по сравнению с комплексами на основе лигандов с ациклическими фос-

форильными фрагментами (комплексы **5** и **6**), которые вообще не проявили цитотоксическую активность. При этом увеличение стерической загруженности циклического лиганда в непосредственной близости к металлоцентру усиливает цитотоксические свойства. Аналогичная тенденция наблюдалась ранее и для аналогичных комплексов меди с данным типом лигандов [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе 1,4-N,O-лигандов – 1,3-добензгидрил-5-(пиридин-2-ил)-5-оксо-1,3,5-диазафосфоринана, 2-диэтилфосфорилпиридина и 2-диизопропилфосфорилпиридина – синтезированы катионные моноядерные комплексы никеля(II) с N,O-хелатным типом координации лигандов. Данные парамагнитные комплексы имеют октаэдрическую геометрию лигандного окружения, реализуемую за счет *бис*-хелатной координации двух молекул лиганда и двух молекул солигандов в случае комплекса **4** и *трис*-хелатной координации молекул N,O-лигандов в случае комплексов **5** и **6**.

Исследование цитотоксической активности ранее полученных комплексов никеля(II) на основе пиридилфосфоланоксидов **1–3** и новых комплексов никеля **4–6** показало, что хелатирование с ионом металла избирательно усиливает цитотоксичность лигандов с циклической фосфорильной группой по отношению к раковым клеткам. В случае циклического Р-оксида 1,3,5-диазафосфоринана хелатирование с ионом никеля(II) уменьшает его цитотоксичность по отношению к раковым клеткам HuTu80, но в то же время увеличивает его цитотоксичность почти в 2 раза по отношению к линии M-HeLa. *Бис*-хелатные комплексы никеля(II) **1**, **3** и **4** на основе циклических лигандов обладают цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам HuTu80 с индексами селективности от 2.0 до 2.8, что превышает индексы селективности стандартных препаратов доксорубина, олигомицина и 5-фторурацила. Тенденция к усилению цитотоксических свойств комплексов при введении в молекулу циклического лиганда дополнительных алкильных или бензгидрильных заместителей может быть связана как со стерическими свойствами лиганда, так и с изменением липофильности.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mobley H.L., Hausinger R.P.* // *Microbiol. Rev.* 1989. V. 53. № 1. P. 85.
<https://doi.org/10.1128/mr.53.1.85-108.1989>
2. *Huang W.-S., Liu S., Zou D. et al.* // *J. Med. Chem.* 2016. V. 59. № 10. P. 4948.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00306>
3. *Finkbeiner P.P., Hehn J., Gnamt C.* // *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. P. 7081.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00407>
4. *Тригулова К.Р., Шамсиева А.В., Файзуллин Р.Р. и др.* // *Коорд. химия.* 2020. Т. 46. № 9. С. 522. *Trigulova K.R., Shamsieva A.V., Fayzullin R.R. et al.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2020. V. 46. № 9. P. 600.
<https://doi.org/10.1134/S1070328420090055>
5. *Chellan P., Nasser S., Vivas L. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2010. V. 695. № 19–20. P. 2225.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.06>
6. *Lee S.-Y., Hille A., Frias C. et al.* // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. № 16. P. 6064.
<https://doi.org/10.1021/jm100459k>
7. *Pradeepa S.M., Bhojya Naik H.S., Vinay Kumar B. et al.* // *Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013. V. 101. P. 132.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.09.062>
8. *Sathisha M.P., Shetti U.N., Revankar V.K. et al.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. V. 43. № 11. P. 2338.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.10.003>
9. *Datta S., Seth D.K., Gangopadhyay S. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2012. V. 392. P. 118.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.05.034>
10. *Savir S., Wei Z.J., Kent Liew J.W. et al.* // *J. Mol. Struct.* 2020. P. 128090.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.12809>
11. *Li P., Niu M., Hong M. et al.* // *J. Inorg. Biochem.* 2014. V. 137. P. 101.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.04.0>
12. *Sousa L.M., Souza W.A., Paixao D.A. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2020. V. 511. P. 119824.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119824>
13. *Шамсиева А.В., Тригулова К.Р., Файзуллин Р.Р. и др.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. Т. 67. № 7. С. 1206. *Shamsieva A.V., Trigulova K.R., Fayzullin R.R. et al.* // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)* 2018. V. 67. № 7. P. 1206.
<https://doi.org/10.1007/s11172-018-2203-7>
14. *Тригулова К.Р., Шамсиева А.В., Касимов А.И. и др.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 7. С. 1410. *Trigulova K.R., Shamsieva A.V., Kasimov A.I. et al.* // *Russ. Chem. Bull.* 2022. V. 71. № 7. P. 1410.
<https://doi.org/10.1007/s11172-022-3547-6>
15. *Enikeeva K.R., Shamsieva A.V., Kasimov A.I. et al.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2023. V. 545. P. 121286.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.121286>
16. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
17. *Sheldrick G.M.* SADABS, Program for empirical X-ray absorption correction, Bruker-Nonis, 1990–2004.
18. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr., Sect. A.* 2015. V. 71. P. 3.
19. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr., Sect. C.* 2015. V. 71. P. 3.
20. *Spek A.L.* // *Acta Crystallogr., Sect. D.* 2009. V. 65. P. 148.
21. *Farrugia L.J., Win J.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2012. V. 45. P. 849.
22. *Macrae C.F., Sovago I. et al.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2020. V. 53. P. 226.
<https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>
23. *Zhang S., Pattacini R., Jiea S. et al.* // *Dalton Trans.* 2012. V. 41. P. 379.
<https://doi.org/10.1039/c1dt11352f>
24. *Li Z., Sun W.-H., Wang L. et al.* // *J. Chem. Crystallogr.* 2002. V. 32. P. 107.
<https://doi.org/10.1023/A:1015673100877>
25. *Dodoff N., Maccek J., Angelova O. et al.* // *J. Coord. Chem.* 2015. V. 22. P. 219.
<https://doi.org/10.1080/00958979009408218>
26. *Montagner D., Fresch B., Browne K. et al.* // *Chem. Commun.* 2017. V. 53. № 1. P. 134.
<https://doi.org/10.1039/C6CC08100B>