

УДК 546.591:547.305.1:544.653:577.115:615.281.9

ТРИФЕНИЛФОСФИНТИОЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЗОЛОТА(I) С РЕДОКС-AКТИВНЫМИ ОСНОВАНИЯМИ ШИФФА: СИНТЕЗ, ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. И. В. Смолянинов¹, *, Д. А. Бурмистрова¹, Н. П. Поморцева¹, М. А. Половинкина²,
О. П. Демидов³, Н. Р. Альмяшева⁴, А. И. Поддельский⁵, Н. Т. Берберова¹

¹Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия

²Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия

³Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

⁴Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия

⁵Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Н. Новгород, Россия

*e-mail: ivsmolyaninov@gmail.com

Поступила в редакцию 13.02.2023 г.

После доработки 15.03.2023 г.

Принята к публикации 16.03.2023 г.

Синтезированы и охарактеризованы новые фосфинтиолатные комплексы золота(I) [(Ph₃P)Au(SLⁿ)] I–V с основаниями Шиффа LⁿSH, содержащими редокс-активные пирокатехиновый, фенольный или хинометидный фрагменты. Молекулярное строение соединения I в кристаллическом виде установлено методом РСА (CCDC № 2237815). Методом циклической вольтамперометрии исследованы электрохимические свойства соединений I–V, предложен механизм их электроокисления, включающий разрыв связи Au–S и формирование дисульфида, а также окисление редокс-активной группы в лиганде. В катодной области для I–III характерно генерирование относительно устойчивых моноанионных форм. Исследования антирадикальных свойств комплексов в реакциях с синтетическими радикалами, в SUPRAC-тесте показали снижение активности по сравнению со свободными лигандами. Соединения I, II, IV и V не оказывают выраженного эффекта на прототипированное повреждение молекул ДНК, однако в ходе реакции неферментативного пероксидного окисления липидов гомогената печени крыс для них наблюдается антиоксидантное действие. Слабая антибактериальная активность отмечается для I–V по отношению к рассмотренным штаммам *Staphylococcus aureus*. Для комплексов золота(I) исследована цитотоксичность на линиях раковых клеток A-549, MCF-7, HTC-116 с применением МТТ-теста. Изученным соединениям свойственна большая избирательность к определенным типам клеток, чем для серосодержащих оснований Шиффа. Присутствие хинометидного фрагмента в структуре лиганда для V способствует значительному повышению его цитотоксичности по отношению ко всем рассмотренным клеточным линиям.

Ключевые слова: тиолатные комплексы золота(I), редокс-активные основания Шиффа, рентгеноструктурный анализ, циклическая вольтамперометрия, антиоксидантная активность, цитотоксичность

DOI: 10.31857/S0132344X23600121, **EDN:** WBPETP

Координационные соединения золота(I/III) привлекают внимание исследователей ввиду проявления каталитических свойств, люминесценции, разнообразной биологической активности, а также широких возможностей для применения в химии материалов [1]. Наряду с комплексами платины(II), применяемыми при терапии онкологических заболеваний, и препаратами сурьмы(III/V), используемыми в качестве противопаразитарных средств, ряд соединений золота(I) относятся к металлсодержащим лекарственным средствам, разрешен-

ным для лечения ревматоидного артрита. По своему строению данные вещества – ауринофин, ауриотиоглюкоза, ауриотиомалат – являются тиолатными комплексами золота(I), которые обладают противовоспалительной и противоопухолевой активностью [2, 3]. В частности, было установлено, что ауринофин и другие соединения золота(I) с биологически активными лигандами проявляют ингибирующее влияние на тиоредоксин редуктазу (TrxR) [4].

Тиоредоксин редуктаза — одна из основных биологических мишеней для соединений золота(I), поскольку ее ингибирование сопровождается генерацией активных форм кислорода (супероксид анион-радикала, пероксида водорода), что ведет к изменению редокс-статуса клеток, нарушению целостности биомакромолекул (белков, липидов, ДНК) и повреждению тканей. В результате подобного действия происходит развитие окислительного стресса и возникновение цитотоксичности. Однако подобный эффект возникает не только в злокачественных, но и в здоровых клетках. Разработке новых металлосодержащих терапевтических агентов препятствует их токсичность и низкая селективность. Одним из решений данной проблемы является использование в качестве лигандов соединений с антиоксидантными группами (пространственно-затрудненный фенол, синтетические аналоги витамина Е, цистеин, ацетилцистеин, глутатион). Рациональный дизайн подобного типа комплексов может способствовать модулированию цитотоксичности, анти/прооксидантной активности и в целом отражаться на уменьшении побочных эффектов [5–7].

Значительное влияние на биоактивность комплексных соединений оказывают основания Шиффа, широко используемые в качестве лигандов в координационной химии. Более изученными объектами являются комплексы Au(III) с основаниями Шиффа, играющими роль потенциальных противоопухолевых агентов, что обусловлено особенностями их строения, хорошей термодинамической стабильностью и липофильностью [8, 9]. Алкильные комплексы Au(I) с основаниями Шиффа, содержащими фенольные группы, характеризуются противораковой активностью *in vitro*, сопоставимой с цисплатином [10]. В то же время имеется ограниченное число тиолатных комплексов золота(I) с основаниями Шиффа [11]. Ранее нами были получены основания Шиффа, сочетающие тиогруппу и редокс-активные фрагменты, способные оказывать влияние на электрохимические свойства и биологическую активность [12]. Координация тиольной группы по атому золота(I) и формирование соответствующих тиолатных комплексов может значительно сказываться на свойствах подобного типа соединений.

Цель настоящей работы — получение новых тиолатных комплексов золота(I), содержащих лиганды с азометиновым линкером, а также фенольным или пирокатехиновым фрагментом, изучение электрохимических свойств, анти/прооксидантной, антибактериальной активности, исследование цитотоксичности по отношению к нескольким линиям раковых клеток *in vitro*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерческие реактивы [(Ph₃P)AuCl] (Aldrich, 99%), *n*-тетрабутиламмония перхлорат (*n*-Bu₄NClO₄) (Alfa Aesar, 99%), 2,2'-азо-*бис*(2-амидинопропан)дигидрохлорид (ААПГ, Aldrich, 97%), 2,2'-азино-*бис*(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота) (АБТС, ≥98%, TCI), 2-дифенил-1-пикрилгидразильный (ДФПГ) радикал (Aldrich), тиобарбитуровая кислота (≥98%, Sigma-Aldrich), натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из молок лососевых рыб (Sigma), фосфатный буфер pH 7.4 (Sigma), 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота (Тролокс, 97%, Aldrich), трихлоруксусная кислота (≥99%, Sigma-Aldrich), 2,9-диметил-1,10-фенантролин (неокупроин) (99%, Aldrich), хлорид меди(II) (97%, Sigma-Aldrich), этилендиаминтетрауксусная кислота (≥99%, Sigma-Aldrich), (3,7-дигидропурин-2,6-дион) (ксантин, ≥99%, Sigma-Aldrich), бычий сывороточный альбумин (≥96%, Sigma-Aldrich), ксантиноксидаза (Sigma-Aldrich, сорт IV), тетразолий синий (90%, Alfa Aesar), модифицированная Дульбекко питательная среда Игла (среда DMEM, ПанЭко, Россия), питательная среда (бульон) Мюллера-Хинтона (среда МНВ, ПанЭко, Россия), L-глутамин (ПанЭко, Россия), эмбриональная телячья сыворотка (Hyclone, Австрия), ципрофлоксацин (AppliChem Biochemica Chemical Synthesis Services, для биохимии), пенициллин (ПанЭко, Россия), стрептомицин (ПанЭко, Россия), бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ, ПанЭко, Россия) применялись без дополнительной очистки. Основания Шиффа (LⁿSH) получали по ранее описанной методике [12]. Используемые в работе растворители очищали и обезвоживали по стандартным методикам [13].

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE HD 400 с частотой 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C), внутренний стандарт — тетраметилсилан, растворитель CDCl₃. ИК-спектры регистрировали на Фурье-ИК спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr. Элементный анализ проводили на анализаторе The Euro EA 3000 (C, H, N). Спектры электронного поглощения регистрировали на спектрофотометре СФ-104 (диапазон 300–600 нм) при комнатной температуре. Измерение электрохимических потенциалов исследуемых соединений проводили методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) в трех-электродной ячейке с помощью потенциостата IPC-pro в ацетонитриле, в среде аргона. Рабочий электрод — стационарный стеклоуглеродный (СУ) с диаметром 2 мм, вспомогательный электрод — платиновая пластина (S = 18 мм²). Электрод сравнения (Ag/AgCl/KCl) с водонепроницаемой диафрагмой. Концентрация соединений составляла 0.003 моль/л. Число электронов, переносимых в

ходе электродного процесса оценивали относительно стандарта — ферроцена. Скорость развертки потенциала 0.2 В с^{-1} . Фоновый электролит — $0.1 \text{ М } n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$.

Синтез соединений золота(I) $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^n)]$ (I–V). К раствору $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}]$ (0.2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 1 экв. основания Шиффа L^nSH (0.2 ммоль) в 2 мл ацетонитрила, раствор деаэрировали аргоном (5 мин), затем вносили 1 экв. триэтиламина. В результате взаимодействия между лигандом и $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}]$ происходило изменение окраски раствора до оранжево-красной в случае пирокатехинсодержащих оснований Шиффа или ярко-желтой в случае соединений с фрагментом пространственно-затрудненного фенола. Полученный раствор оставляли на 3 сут при комнатной температуре. Образующиеся осадки отфильтровывали, промывали гексаном и высушивали в вакууме.

Комплекс $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^1)]$ (I). Выход I в виде темно-вишневых кристаллов 0.140 г (86%). ИК (KBr; ν , см^{-1}): 3371 , 3051 , 2954 , 2906 , 2870 , 1601 , 1558 , 1540 , 1506 , 1480 , 1465 , 1437 , 1418 , 1395 , 1381 , 1363 , 1297 , 1258 , 1220 , 1190 , 1162 , 1100 .

ЯМР ^1H (400 МГц ; CDCl_3 ; δ , м.д.): 1.43 и 1.49 (оба с., каждый 9H , $2t\text{-Bu}$), 6.49 (с., 1H , OH), 6.75 (с., 1H , C_6H_1), 7.08 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.5 \text{ Гц}$, 2H , аром. C_6H_4), $7.43\text{--}7.61$ (м., 16H , 15H , аром. C_6H_5 , $+1\text{H}$, OH), 7.66 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.5 \text{ Гц}$, 2H , аром. C_6H_4), 9.30 (с., 1H , $\text{CH}=\text{N}$).

ЯМР ^{13}C (100 МГц ; CDCl_3 ; δ , м.д.): 29.16 , 33.27 , 35.16 , 35.58 , 112.40 , 113.36 , 120.28 , 129.04 , 129.18 , 129.29 , 129.61 , 131.74 , 131.77 , 133.49 , 134.09 , 134.23 , 136.36 , 140.03 , 141.44 , 141.71 , 142.54 , 156.08 , 158.82 .

Найдено, %: C 57.50; H 5.21; N 1.69.

Для $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{SPAu}$

вычислено, %: C 57.42; H 5.07; N 1.72.

Комплекс $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^2)]$ (II). Выход II в виде красно-кирпичного порошка 0.080 г (49%). ИК (KBr; ν , см^{-1}): 3503 , 3478 , 3060 , 2954 , 2909 , 2867 , 1604 , 1576 , 1552 , 1480 , 1465 , 1435 , 1400 , 1387 , 1364 , 1244 , 1222 , 1162 , 1131 , 1100 . ЯМР ^1H (400 МГц ; CDCl_3 ; δ , м.д.): 1.40 и 1.46 (оба с., каждый 9H , $2'\text{Bu}$), 6.65 (с., 1H , аром. C_6H_1), 6.83 (уш.с., 1H , OH), 7.04 (т.д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.4 \text{ Гц}$, $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.6 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_4), 7.12 (т.д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.4 \text{ Гц}$, $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.6 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_4), 7.16 (д.д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.6 \text{ Гц}$, $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.6 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_4), $7.35\text{--}7.52$ (м., 15H , аром. C_6H_5), 7.90 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.6 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_4), 9.26 (д., $J(\text{H},\text{H}) = 5.6 \text{ Гц}$, 1H , $\text{CH}=\text{N}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц , м.д.): 29.17 , 33.30 , 35.05 , 35.54 , 111.73 , 112.71 , 117.42 , 125.83 , 129.08 ,

129.19 , 129.64 , 131.58 , 131.60 , 134.09 , 134.23 , 136.06 , 139.61 , 143.53 , 144.97 , 157.33 , 161.21 .

Найдено, %: C 57.48; H 5.26; N 1.75.

Для $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{SPAu}$

вычислено, %: C 57.42; H 5.07; N 1.72.

Комплекс $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^3)]$ (III). Выход III в виде ярко-красного порошка 0.081 г (46%). ИК (KBr; ν , см^{-1}): 3507 , 3302 , 3054 , 2962 , 2909 , 2874 , 1597 , 1588 , 1547 , 1479 , 1436 , 1403 , 1383 , 1323 , 1256 , 1218 , 1162 , 1128 , 1101 . ЯМР ^1H (400 МГц ; CDCl_3 ; δ , м.д.): 1.42 (с., 9H , ^tBu), 1.48 (с., 9H , ^tBu), 6.46 (с., 1H , OH), 6.76 (с., 1H , аром. C_6H_1), 7.25 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.9 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_3), 7.27 (с., 1H , аром. C_6H_3), $7.40\text{--}7.55$ (м., 15H , Ph), 8.01 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.9 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_3), 9.32 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 2.3 \text{ Гц}$, 1H , $\text{CH}=\text{N}$), 15.90 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 2.3 \text{ Гц}$, 1H , NH^+). ЯМР ^{13}C (100 МГц ; CDCl_3 ; δ , м.д.): 29.14 , 33.35 , 35.19 , 35.60 , 112.71 , 113.61 , 114.56 (кв., $^2J(\text{C},\text{F}) = 4.0 \text{ Гц}$), 121.85 , 126.92 (кв., $^1J(\text{C},\text{F}) = 32.3 \text{ Гц}$), 128.84 , 129.22 (д., $^4J(\text{C},\text{P}) = 11.4 \text{ Гц}$), 129.41 , 131.75 (д., $^5J(\text{C},\text{P}) = 2.3 \text{ Гц}$), 134.12 (д., $^3J(\text{C},\text{P}) = 13.6 \text{ Гц}$), 135.57 , 136.58 , 140.34 , 142.47 , 142.76 , 146.94 , 156.51 , 160.21 .

Найдено, %: C 54.43; H 4.67; N 1.56.

Для $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{F}_3\text{SPAu}$

вычислено, %: C 54.36; H 4.56; N 1.58.

Комплекс $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^4)]$ (IV). Выход IV в виде желтого мелкокристаллического порошка 0.120 г (75%). ИК (KBr; ν , см^{-1}): 3057 , 2957 , 2907 , 2864 , 1594 , 1574 , 1552 , 1480 , 1463 , 1437 , 1393 , 1358 , 1269 , 1250 , 1196 , 1170 , 1104 . ЯМР ^1H (400 МГц ; CDCl_3 ; δ , м.д.): 1.33 и 1.47 (оба с., каждый 9H , $2'\text{Bu}$), 7.10 (д., 2H , $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.5 \text{ Гц}$, аром. C_6H_4), 7.19 (д., $^4J(\text{H},\text{H}) = 2.2 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_2), 7.42 (д., $^4J(\text{H},\text{H}) = 2.2 \text{ Гц}$, 1H , аром. C_6H_2), $7.45\text{--}7.60$ (м., 15 H , аром. C_6H_5), 7.63 (д., $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.4 \text{ Гц}$, 2 H , аром. C_6H_4), 8.62 (с., 1H , $\text{CH}=\text{N}$), 13.94 (с., 1H , OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц ; CDCl_3 ; δ , м.д.): 29.40 , 31.46 , 34.14 , 35.03 , 118.44 , 120.87 , 126.48 , 127.42 , 129.09 , 129.17 , 129.28 , 129.65 , 131.71 , 131.74 , 133.23 , 134.11 , 134.25 , 136.73 , 140.31 , 140.63 , 144.30 , 158.11 , 161.41 .

Найдено, %: C 58.64; H 5.31; N 1.72.

Для $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{NOSPau}$

вычислено, %: C 58.57; H 5.17; N 1.75.

Комплекс $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^5)]$ (V). Выход V в виде ярко-желтого мелкокристаллического порошка 0.105 г (66%). ИК (KBr; ν , см^{-1}): 3287 , 3054 , 2997 , 2951 , 2915 , 2861 , 1620 , 1576 , 1558 , 1507 , 1480 , 1448 ,

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов для комплекса I

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₃₉ H ₄₁ AuNO ₂ PS
<i>M</i>	815.72
<i>T</i> , К	293
Кристаллическая система	Триклинная
Пр. группа	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> , Å	8.93560(10)
<i>b</i> , Å	14.6351(2)
<i>c</i> , Å	15.3504(2)
α , град	106.9570(10)
β , град	104.1710(10)
γ , град	101.2430(10)
<i>V</i> , Å ³	1783.27(4)
<i>Z</i>	2
ρ (выч.), мг/м ³	1.519
μ , мм ⁻¹	4.262
θ , град	6.32 ≤ 2 θ ≤ 68.674
Количество измеренных/независимых отражений	144244/14895
Количество независимых отражений с <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	12378
<i>R</i> _{int}	0.0556
GOOF	1.076
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.0368, 0.0817
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (по всем параметрам)	0.0502, 0.0878
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$, e Å ⁻³	2.08/–1.17

1436, 1384, 1360, 1302, 1280, 1202, 1160, 1101. ЯМР ¹H (400 МГц; CDCl₃; δ , м.д.): 1.18 и 1.38 (оба с., каждый 9H, ^tBu), 6.92 (м., 1H, аром. C₆H₄), 7.05 (д., ⁴*J*(H,H) = 2.4 Гц, 1H, аром. C₆H₂), 7.10–7.17 (м., 1H, аром. C₆H₄), 7.15 (с., 1 H, OH), 7.32–7.52 (м., 15 H, аром. C₆H₅, +1H, аром. C₆H₄), 7.60 (д., ⁴*J*(H,H) = 2.4 Гц, 1H, аром. C₆H₂), 7.72 (д., ³*J*(H,H) = 7.6 Гц, 1H, аром. C₆H₄), 9.57 (д., ⁴*J*(H,H) = 14.4 Гц, 1H, CH=N). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 29.37, 29.49, 34.82, 35.16, 109.75, 111.80, 122.17, 122.67, 126.35, 128.20, 129.16, 129.28, 131.78, 133.11, 134.02, 134.16, 136.22, 138.88, 139.09, 143.26, 146.09, 184.61.

Найдено, %: C 58.52; H 5.28; N 1.71.
 Для C₃₉H₄₁NOSP₂Au
 вычислено, %: C 58.57; H 5.17; N 1.75.

РСА. Кристаллы I, пригодные для RSA, получены медленным испарением ацетонитрила при комнатной температуре. Набор экспериментальных данных получен на дифрактометре Agilent

SuperNova при использовании микрофокусного источника рентгеновского излучения с анодом из меди и координатным CCD-детектором Atlas S2. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведено с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro 1.171.38.41 [14]. Структуры расшифрованы с помощью программы ShelXT [15], уточнение ShelXL [16]. Положения атомов водорода определены из Фурье-синтеза электронной плотности и уточнены в приближении изотропной модели “наездника”. Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры I приведены в табл. 1.

Полный набор рентгеноструктурных параметров депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2237815; <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>).

Оценку антирадикальной, антиоксидантной активности соединений в реакциях с радикалом ДФПГ, катион-радикалом 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты (АБТС^{•+})) и в CUPRAC-тесте проводили по известным методикам [17–19]. Начальная концентрация

ДФПГ-радикала составляла 50 мкмоль л^{-1} . Эффективность антирадикального действия (АЕ) определяли по формуле $AE = 1/(EC_{50} \times TEC_{50})$, где EC_{50} — концентрация антиоксидантного соединения, необходимая для снижения количества радикала ДФПГ на 50% от исходного значения, TEC_{50} — время достижения равновесной концентрации EC_{50} . Величину IC_{50} в тесте с катион-радикалом АБТС рассчитывали, как минимальную концентрацию соединений, необходимую для снижения содержания АБТС $^{•+}$ на 50% от исходного показателя. В CUPRAC- и АБТС $^{•+}$ -тестах для исследуемых соединений и Тролокса определяли графики зависимости поглощения от концентрации. Значения антиоксидантной емкости в эквивалентах Тролокса (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, TEAC) измеряли путем сравнения угла наклона графиков, полученных для каждого соединения, по сравнению с данными для Тролокса. Окислительное повреждение молекул ДНК в присутствии ААПГ и исследуемых соединений (50 мкмоль л^{-1}) проводили по ранее описанному методу [20]. Гомогенаты печени крыс *Wistar* (1 : 10 масс./об.) готовили непосредственно перед использованием в фосфатно-буферной среде (pH 7.4) с использованием гомогенизатора. Степень процесса пероксидного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению карбонильных продуктов, образующих окрашенный комплекс с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по ранее описанным методикам [21, 22].

Антибактериальную активность определяли по отношению к бактериальным штаммам *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 6538p и *E. coli* ATCC 25922, полученным из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, Вирджиния, США). Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл) определяли методом микроразведений в жидкой питательной среде МНВ в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [23]. Исследуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) при начальной концентрации 2500 мкг мл^{-1} , разбавляли средой МНВ и тестировали в диапазоне концентраций от 312.50 до 0.61 мкг мл^{-1} . Конечная концентрация ДМСО была ниже 12.5% и не влияла на микробный рост. Инокуляты доводили до содержания примерно $5 \times 10^5 \text{ КОЕ мл}^{-1}$. Разведенные бактериальные культуры в МНВ инкубировали при 37°C в течение 24 ч. Значения МИК определяли визуально как наименьшую концентрацию тестируемого соединения, приводящую к полному ингибированию роста. Каждый анализ был выполнен в трех экземплярах в двух независимых экспериментах. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО в концентрации

12.5%, в качестве положительного контроля — ципрофлоксацин.

Анализ цитотоксичности исследуемых соединений *in vitro* выполняли на клеточных линиях рака молочной железы человека (MCF-7), рака легкого (A-549) и колоректального рака (HCT-116), полученные из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, Вирджиния, США). Клетки культивировали в среде питательной среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 1% пенициллина и 1% стрептомицина при 37°C и 5% CO_2 . Исследуемые комплексные соединения растворяли в ДМСО в исходной концентрации 10 mM с последующими серийными разведениями в культуральной среде. Конечная концентрация ДМСО была ниже 0.1% и не влияла на жизнеспособность клеток.

Жизнеспособность клеток после воздействия изучаемых соединений определяли методом МТТ. Клетки (5×10^3 в 190 мкл культуральной среды) высевали в 96-луночные планшеты на 24 ч и обрабатывали соединениями I–V в концентрациях 0.10–50.00 мкМ в течение 72 ч. После обработки исследуемыми соединениями в каждую лунку на 1 ч добавляли по 10 мкл (5.00 мг/мл) реагента МТТ. После инкубации питательную среду удаляли, добавляли ДМСО (200 мкл) и измеряли оптическую плотность при $\lambda = 540 \text{ нм}$. Значения IC_{50} рассчитывали, как концентрацию соединения, необходимую для снижения жизнеспособности клеток на 50% по сравнению с контрольным ростом клеток (100%). Каждый анализ был выполнен в трех экземплярах в двух независимых экспериментах. В качестве отрицательного контроля в МТТ-тесте использовали ДМСО в концентрации 0.1%, в качестве позитивного контроля — доксорубицина гидрохлорид.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки влияния иона металла на модулирование биологической активности, а также редокс-свойств были синтезированы новые комплексы золота(I) на основе полученных ранее оснований Шиффа (L^nSH) по обменной реакции с $[(Ph_3P)AuCl]$ в соотношении 1 : 1 в ацетонитриле в присутствии депротонирующего агента — триэтиламина (схема 1). Взаимодействие проводили в анаэробных условиях во избежание побочных процессов окисления лигандов. Комплексы I–V выделены в процессе фильтрации на воздухе в виде ярко-желтых или красно-оранжевых кристаллических порошков с выходом до 75%.

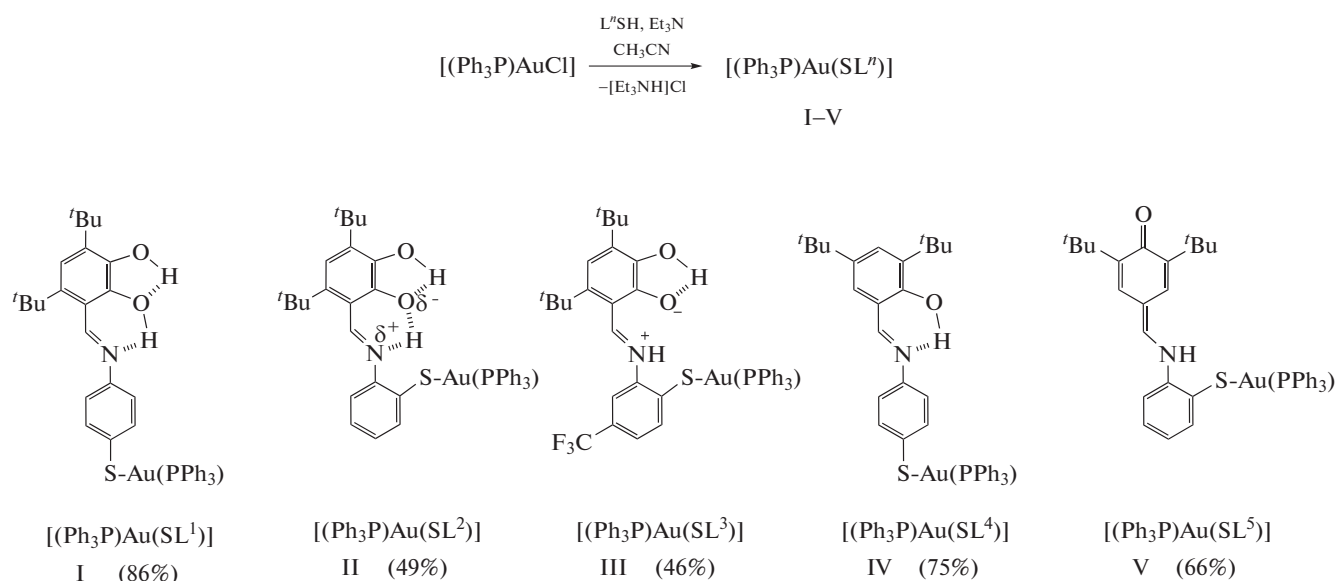


Схема 1.

Соединения выделены в виде мелкокристаллических порошков от темно-вишневого и красного (в случае производных I–III) до желтого (в случае производных IV и V) цвета. Строение I–V установлено по данным спектроскопии ИК и ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, молекулярное строение комплекса I в кристаллическом виде установлено с помощью РСА.

Изучение спектров ЯМР полученных соединений позволяет установить особенности их молекулярного строения. Гидроксильная группа в положении 3 пирокатехинового фрагмента в I–III проявляется как синглет в области 6.4–6.8 м.д. Для I вторая гидроксигруппа обнаруживается в области 7.4–7.6 м.д. (и перекрывается мультиплетом от протонов фенильных групп трифенилфосфина), а в комплексе II сигнал от второй гидроксильной группы не обнаружен, что можно объяснить значительным уширением сигнала от данной группы. При этом, в отличие от I, в спектре которого протон иминной группы дает синглет при 9.30 м.д., в случае II сигнал от группы $\text{CH}=\text{N}$ проявляется как дублет при 9.26 м.д., что говорит о значительном внутримолекулярном взаимодействии между гидроксильной и иминной группами и, как результат, о промежуточном расположении атома водорода между азотом и кислородом (как показано на схеме 1 для II). Для соединения III наблюдаются уже два дублета: при 9.32 и 15.90 м.д. (с константой 2.3 Гц), которые можно отнести к протонам иминной группы и иминиевого катиона фрагмента $-\text{CH}=\text{N}^+\text{H}-$, что позволяет сделать вывод о полном переносе протона от атома кислорода гидроксигруппы на атом азота (как показано на схеме 1 для III). Данная прототропная таутомерия ранее была показана для серии катехолальдиминов серии 3-(RN=CH)-4,6-

DBCatH₂, где R – ароматическая или алифатическая группа, и их *бис*-катехолальдиминовых аналогов [24, 25]. Также образование подобных цвиттер-ионных структур с фрагментом $-\text{CH}=\text{N}^+\text{H}-$ было показано в случае комплексов олова(IV) и сурьмы(V) с монодепротонированной формой катехолальдиминового лиганда [26].

В спектре ЯМР ^1H соединения IV синглет от протона единственной гидроксильной группы сдвинут в область слабого поля до 13.94 м.д. Это свидетельствует о сильном внутримолекулярном взаимодействии $\text{OH}\cdots\text{N}$, не ослабленном внутримолекулярной водородной связью $\text{OH}\cdots\text{O}$, что имеет место в случае комплекса I.

В спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ для I–IV иминной группе соответствуют пики в области 158–162 м.д. В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ производного V сигнал в этой области отсутствует, однако наблюдается сигнал при 184.61 м.д., который лежит в области сигналов карбонильных групп в *о*- и *п*-хинонах. Спектр ЯМР ^1H V содержит сигнал при 9.57 м.д., представляющий собой дублет с $^3J(\text{H},\text{H}) = 14.4$ Гц, который можно отнести к протону CH -группы фрагмента $=\text{CH}-\text{NH}-$. Спектральные особенности в случае V позволяют говорить о том, что данное соединение существует не в виде фенольной формы А, а именно в виде *пара*-хинометидной формы Б (схема 2). Эти выводы подтверждаются данными ИК-спектроскопии. В ИК-спектре комплекса V присутствует интенсивная полоса при 1622 cm^{-1} , отвечающая валентным колебаниями кетогруппы, а также узкая интенсивная полоса при 3284 cm^{-1} , характерная для колебаний $\text{N}-\text{H}$ аминогруппы.

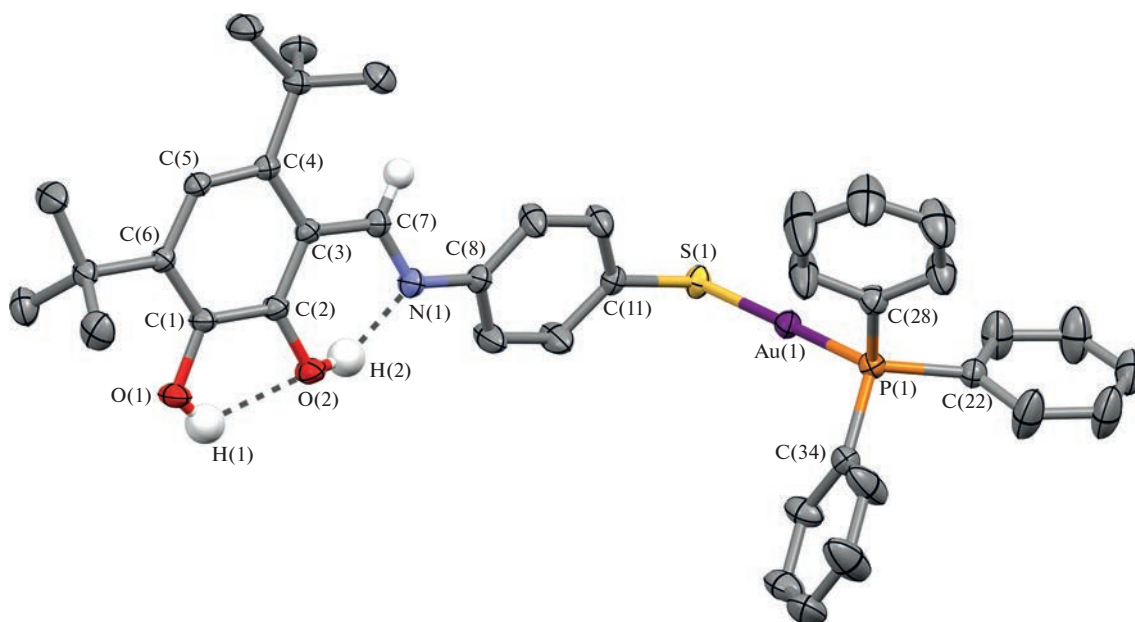


Рис. 1. Строение молекулы I в кристалле согласно данным РСА. Эллипсоиды 30%-ной вероятности, атомы водорода за исключением H(1)–H(3) не показаны. Избранные длины связей: Au(1)–P(1) 2.2632(8), Au(1)–S(1) 2.2931(8), P(1)–C(22) 1.809(3), P(1)–C(28) 1.805(3), P(1)–C(34) 1.815(3), S(1)–C(11) 1.787(3), O(1)–C(1) 1.369(3), O(2)–C(2) 1.328(4), N(1)–C(7) 1.295(4), N(1)–C(8) 1.413(3), C(1)–C(2) 1.406(3), C(1)–C(6) 1.382(4), C(2)–C(3) 1.421(3), C(3)–C(4) 1.435(4), C(4)–C(5) 1.379(3), C(5)–C(6) 1.413(3), C(3)–C(7) 1.437(3) Å.

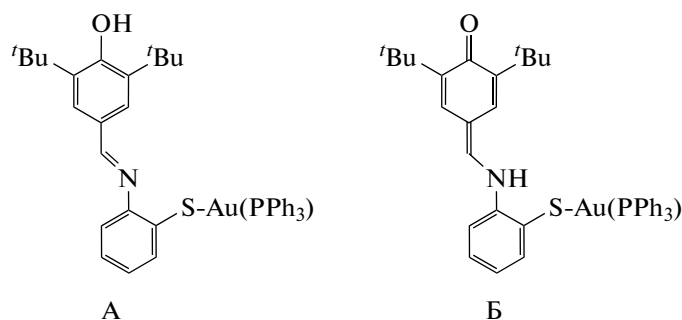


Схема 2.

Молекулярное строение пирокатехин-содержащего комплекса золота I в кристаллическом виде установлено с помощью РСА (рис. 1). Геометрические параметры шестичленного кольца C(1)–C(6) ($d_{\text{средн}}(\text{C}–\text{C}) = 1.406 \pm 0.027$ Å) и длины связей кислород–углерод (O(1)–C(1) 1.369(3), O(2)–C(2) 1.328(4) Å) соответствуют таковым для ранее изученных пирокатехинов [24, 27, 28]. Атом золота Au(1) имеет КЧ 2, валентный угол S(1)Au(1)P(1) близок к развернутому ($177.1(1)^\circ$), а валентный угол C(11)S(1)Au(1) составляет $98.75(5)^\circ$. Данные валентные углы являются в целом вполне обычными для соединений двухкоординационного золота(I) вида $[(R_3P)Au–S–Ar]$: например, данные углы составляют 178.90° и 105.07° в $[(Me_2PhP)Au–S–p-C_6H_4COOH]$ [29], 174.48° и 108.05° в $[(Ph_3P)Au–S–C_6H_4F_4]$ [30]; 174.43° и

108.33° в $[(Ph_3P)Au–S–C_6F_5]$ [31]; $176.6^\circ–178.9^\circ$ и $102.5^\circ–103.1^\circ$ в серии $[(Cyclohex_3P)Au–S–o-C_6H_4–C(O)NH_2]$, $[(Ph_3P)Au–S–o-C_6H_4–C(O)NH_2]$, $[(Et_3P)Au–S–o-C_6H_4–C(O)NH_2]$ [32]; 176.53° и 104.10° в $[(Ph_3P)Au–S–p-C_6H_4–NMe_2]$ [33]. Длины связи Au(1)–S(1) и Au(1)–P(1) (2.2931(8) и 2.2632(8) Å, соответственно) характерны аналогичным значениям длин связей в различных тиолатах триарил/триалкилзолота(I) (2.28–2.31 и 2.25–2.27 Å [33–35]).

Связь N(1)–C(7) двойная и находится в сопряжении с π -системой кольца C(1)–C(6). В молекуле I наблюдаются внутримолекулярные водородные связи (O(1)–H(1)···O(2) 2.133(3), O(2)–H(2)···N(1) 1.755(3) Å). Атом водорода H(2) за счет данного взаимодействия входит в шестичленный цикл

Таблица 2. Значения редокс-потенциалов комплексов I–V, полученные методом ЦВА*

Соединение	E_p^{ox1} , В	E_p^{ox2} , В	E_p^{ox3} , В	$E_{1/2}^{red1}$, В	I_a/I_c
$[(Ph_3P)Au(SL^1)]$ (I)	0.89	1.13	1.60	–1.58	0.95
$[(Ph_3P)Au(SL^2)]$ (II)	0.89	1.17	1.65	–1.56	0.80
$[(Ph_3P)Au(SL^3)]$ (III)	0.94	1.19	1.63	–1.46	0.90
$[(Ph_3P)Au(SL^4)]$ (IV)	0.96	1.25	1.62	–1.87	
$[(Ph_3P)Au(SL^5)]$ (V)	0.84	1.47		–1.60	
Ауронофин [38]	1.10	1.60			
$[(Ph_3P)Au(4-S-Tol)]^{**}$ [39]	0.82	1.50			

* CH_2Cl_2 , СУ-электрод, 0.1 М $n-Bu_4NClO_4$, $c = 2 \times 10^{-3}$ моль/л, Аг, отн. Ag/AgCl/KCl (нас.).

** $[(Ph_3P)Au(4-S-Tol)]$ – *n*-тиокризолятный трифенилфосфиновый комплекс Au(I).

O(2)C(2)C(3)C(7)N(1)H(1) (торсионный угол O(2)–C(2)–C(7)–N(1) составляет $2.6(1)^\circ$).

В настоящее время методы молекулярной электрохимии находят свое широкое применение для прогнозирования путей метаболизма редокс-активных молекул и установления основных направлений их химических превращений в биосистемах. К ключевым преимуществам электрохимических подходов можно отнести генерирование активных метаболитов в мягких условиях; проведение исследований в неклеточной среде; получение информации о механизме превращений целевых соединений и о путях их метаболизма на основании данных ЦВА, электролиза и спектроэлектрохимии; возможность препаративного получения окисленных метаболитов редокс-активных соединений и изучение их токсичности; моделирование реакций промежуточных полупродуктов с биомолекулами

(глутатион, аскорбиновая кислота, NADH) [36, 37]. Ввиду наличия в структуре полученных комплексных соединений редокс-активных пирокатехинового, фенольного фрагментов были изучены их электрохимические свойства методом ЦВА в дихлорметане на СУ-электроде (табл. 2).

Электрохимическое окисление I–V имеет общие закономерности: на ЦВА-кривых наблюдаются две или три последовательных анодных стадии (рис. 2).

Первый пик окисления является необратимым для всех исследуемых соединений, что указывает на протекание последующей за переносом электрона быстрой химической стадии. Подобное поведение является типичным для фосфинтиолатных комплексов золота(I) и связано с окислением координированного тиолат-аниона, сопровождающееся образованием тиильного радикала и катиона $[(Ph_3P)Au]^+$ [39–42]. Реализация подобного механизма является основным направлением электрохимических превращений тиолатных производных золота(I) [41, 42]. В случае исследуемых нами соединений присутствие редокс-активных пирокатехиновой или фенольной групп обуславливает их участие во второй стадии окисления (рис. 3).

Значения потенциалов окисления (1.13–1.19 В) и частичная обратимость наблюдаемых пиков ($I_c/I_a = 0.4–0.5$) в случае первых трех соединений указывают на участие пирокатехинового фрагмента. Редокс-превращения комплекса IV представлены на схеме 3. Второй квазиобратимый пик для IV идентичен наблюдаемому для свободного лиганда, что связано с возможностью делокализации электронной плотности с участием фенольного фрагмента.

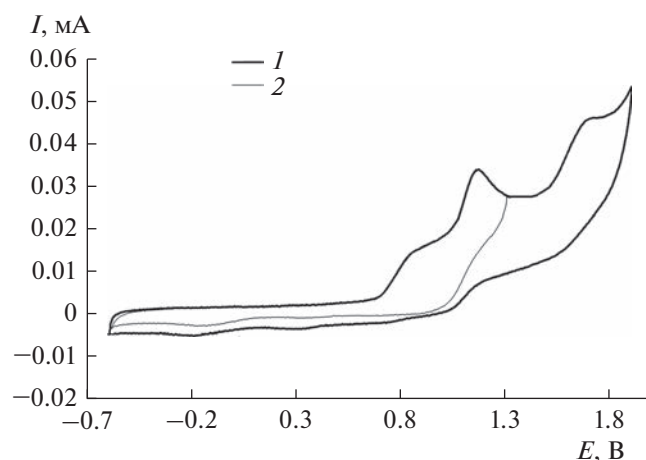


Рис. 2. Циклические вольтамперограммы окисления II: при развертке потенциала от –0.6 до 1.9 В (1); при развертке потенциала от –0.6 до 1.3 В (2) (CH_2Cl_2 , СУ-анод, Ag/AgCl/KCl, 0.1 М $n-Bu_4NClO_4$, $c = 2 \times 10^{-3}$ моль/л, аргон).

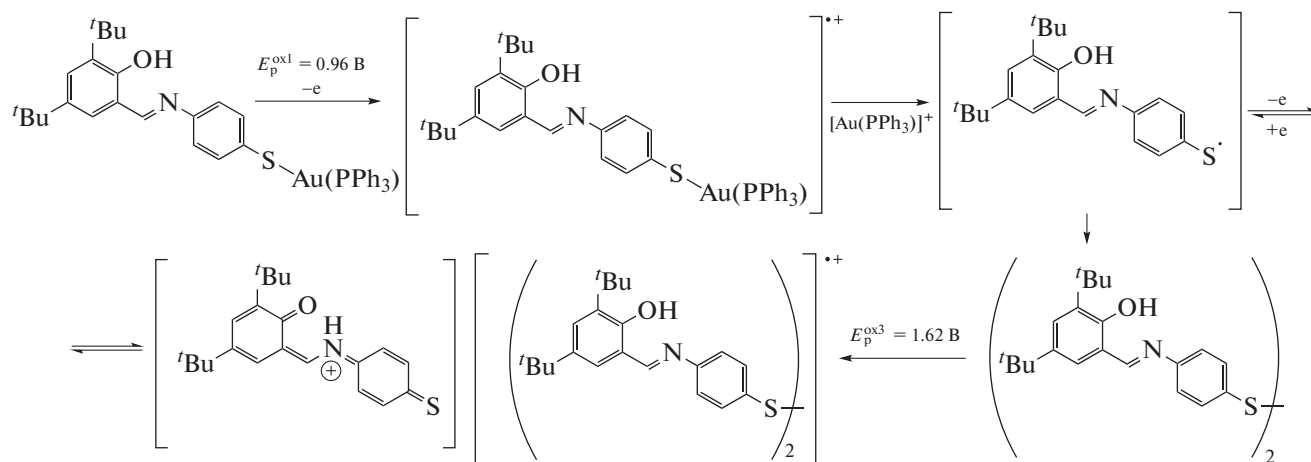


Схема 3.

Генерированные в результате окисления I–IV тиильные радикалы быстро димеризуются в параллельной протекающей реакции, которая ведет к образованию соответствующих дисульфидов, пики окисления которых фиксируются на ЦВА-кривых в узком диапазоне 1.60–1.65 В, характерном для окисления дисульфидов [42]. Помимо

этого, в результате электроокисления $LS^{\bullet}$ возможно генерирование сероцентрированного катиона, электрофильная атака которого на исходный комплекс $[(Ph_3P)Au(SL)]$ также может приводить к формированию дисульфидов. Общую схему окислительных превращений комплексов можно представить следующим образом (схема 4).

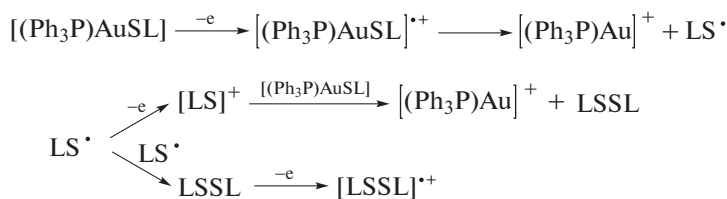


Схема 4.

Для соединения V с хинометидной группой не наблюдалось выраженного третьего пика окисления, отвечающего формированию дисульфида (рис. 4), а значение потенциала E_p^{ox2} смещено в анодную область. В ходе окислительной активации V и отщепления $[(Ph_3P)Au]^+$ лиганд далее претерпевает более глубокую трансформацию, ведущую к внутримолекулярной циклизации с переноса атома водорода и возможностью образования бензоксазольного цикла [43].

Анализ полученных значений потенциалов E_p^{ox1} для I и II показал, что положение золотосодержащего фрагмента по отношению к азометиновой группе не оказывает влияние на потенциал окисления. Введение трифторметильного заместителя в ароматическое кольцо способствует смещению E_p^{ox1} в анодную область на 0.05 В. Замена пирокатехинового фрагмента на фенольный в комплексах I и IV оказывает аналогичное действие, затрудняя процесс окисления. В то же время присутствие на периферии хинометидной

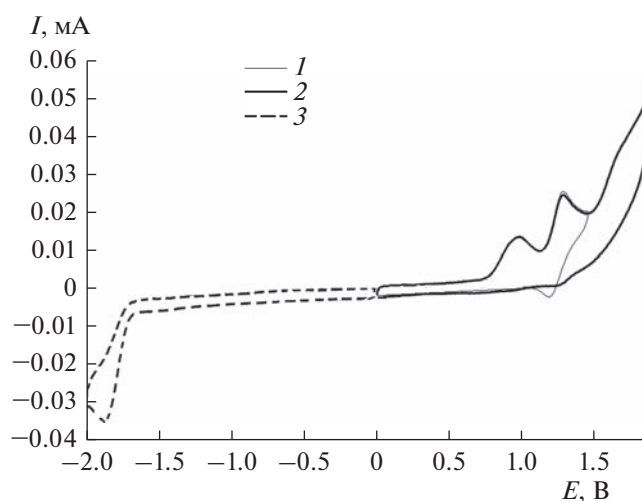


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы окисления/восстановления IV: при развертке потенциала от 0 до 1.45 В (1); в диапазоне от 0 до 1.90 В (2); при развертке потенциала от 0 до –2.00 В (3) (CH_2Cl_2 , СУ-анод, $Ag/AgCl/KCl$, 0.1 М $n-Bu_4NClO_4$, $c = 2 \times 10^{-3}$ моль/л, аргон).

группы для V не ведет к значительному изменению величины потенциала окисления, который близок с данными для *n*-тиокризолятного трифенилфосфинового комплекса Au(I), полученными в дихлорметане [39]. Отметим, что для соединений I–V, несмотря на наличие акцепторной иминогруппы, значения E_p^{ox1} наблюдаются при более катодных величинах, чем для аурунофина (1.10 В).

В катодной области для I–III фиксируется квазиобратимый одноэлектронный пик, отвечающий образованию относительно стабильных анион-радикальных частиц ($I_a/I_c = 0.80–0.95$) (рис. 5). Подобное поведение связано с участием азометинового линкера в редокс-процессе [44]. В случае соединения IV данная стадия является необратимой и смещена в катодную область по сравнению с комплексом I.

В отличие от комплекса с фенольным фрагментом соединение V, содержащее хинометидную группу, восстанавливается также необратимо, но при более анодном значении потенциала, что может указывать на возможность проявления слабых акцепторных свойств.

Исследование спектральных свойств комплексов золота(I) в видимой области спектра поглощения показало, что для I–V характерен максимум поглощения в диапазоне 370–390 нм (I – 390 нм ($\epsilon = 1.48 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); II – 387 нм ($\epsilon = 1.16 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); III – 390 нм ($\epsilon = 1.01 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$

cm^{-1}); IV – 384 нм ($\epsilon = 2.04 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)). Данный переход обусловлен переносом электронной плотности между тиолат-анионом и азометиновой группой. Особенностью соединения V является наличие интенсивного максимума поглощения при $\lambda = 442 \text{ нм}$ ($\epsilon = 2.84 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), смещенного в длинноволновую область по сравнению с остальными соединениями. Одним из объяснений более высокой цитотоксичности соединений с хинометидной группой является возможность связывания с тиогруппами белковых молекул и ингибирование фермента – тиоредоксинредуктазы. Для подтверждения акцепторного характера хинометидной группы были проведены модельные эксперименты с циклопентантиолом. Оказалось, что все соединения, за исключением V, не реагируют с тиолом. При введении 2 экв. тиола в раствор комплекса V наблюдается быстрое снижение интенсивности максимума поглощения при 442 нм, сопровождающее обесцвечиванием раствора (рис. 6).

На ЦВА-кривых также происходило снижение интенсивности по току катодного пика, отвечающего восстановлению хинометидного фрагмента. Подобное поведение комплекса V, как и ранее изученных ферроцен-хинометидов [45], можно объяснить формированием продуктов присоединения по Михаэлю. Взаимодействие соединения V с циклопентантиолом представлено на схеме 5.

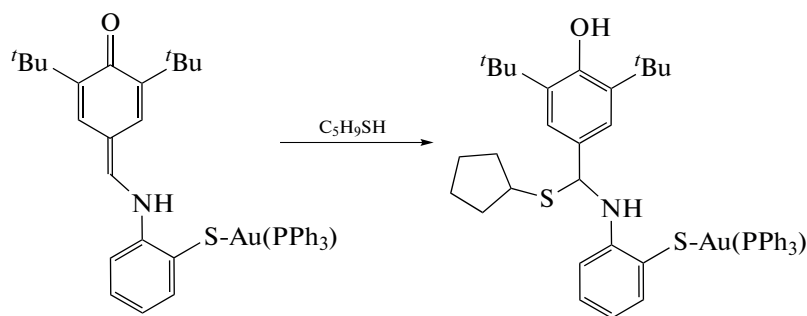


Схема 5.

Наличие хинометидного фрагмента в структуре V, так же как и иона золота(I), способного ингибировать тиоредоксинредуктазу, указывает на вероятность проявления более высокой цитотоксичности по отношению к раковым клеткам и “хороший” потенциал как цитостатика, способного по различным механизмам ингибировать целевой фермент. Дальнейшие исследования позволяют оценить влияние редокс-активных фрагментов в структуре лиганда и иона металла на биологическую активность подобного типа соединений.

В последние годы в области синтеза новых биологически активных металлоорганических, ко-

ординационных соединений наблюдается прогресс в направлении получения веществ, содержащих наряду с металлами различные редокс-активные фрагменты, привилегированные гетероциклические скаффолды, фармакофорные функциональные группы. На пути создания фармакологически активных препаратов актуален этап комплексного первичного скрининга на различных модельных реакциях и процессах *in vitro* с использованием биохимических систем, моделирующих физиологические условия. Современный подход к изучению биологически активных соединений требует комбинированной оценки и установле-

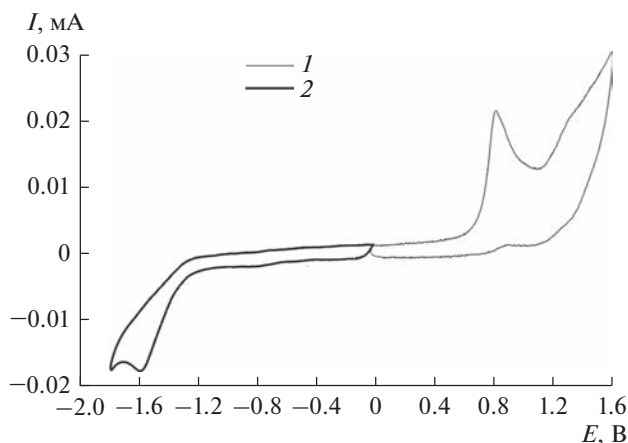


Рис. 4. Циклические вольтамперограммы окисления/восстановления V: при развертке потенциала от 0 до 1.60 В (1); при развертке потенциала от 0 до –1.80 В (2) (CH_2Cl_2 , СУ-анод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, 0.1 М $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$, $c = 1.5 \times 10^{-3}$ моль/л, аргон).

ния влияния каждого фрагмента молекулы в проявляемой потенциальной активности.

В работе проведена комплексная оценка антирадикальной активности соединений I–V на молекулярном уровне с использованием синтетических радикалов: ДФПГ-тест, катион-радикала АБТС^{•+}, а также CUPRAC-теста, основанного на определении антиоксидантной активности вещества при восстановлении комплекса меди(II) с 2,9-диметил-1,10-фенантролином (неокупроином) (табл. 3).

В тесте с ДФПГ-радикалом комплексы II и III характеризуются сопоставимыми показателями антирадикальной активности со свободными основаниями Шиффа. Возможность взаимодействия со стабильным радикалом для указанных веществ обусловлена отрывом атома водорода от пирокатехиновой группы, что подтверждает показатель EC_{50} , близкий по значению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином. В случае соединения I наблюдалось двукратное повышение величины EC_{50} при идентичном времени достижения равновесного состояния (TEC_{50}), что предполагает снижение показателя эффективности антирадикального действия по сравнению с L^1SH .

В отличие от исходных лигандов связывание SH-группы с ионом золота(I) для IV и V способствует значительному уменьшению их реакционной способности по отношению к дифенилпикрилгидразилу. Отрыв атома водорода в реакции с радикалом затруднен в случае IV, что можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между фенольной HO-группой и иминовым атомом азота. Для комплекса V присутствие электроноакцепторного хинометидного

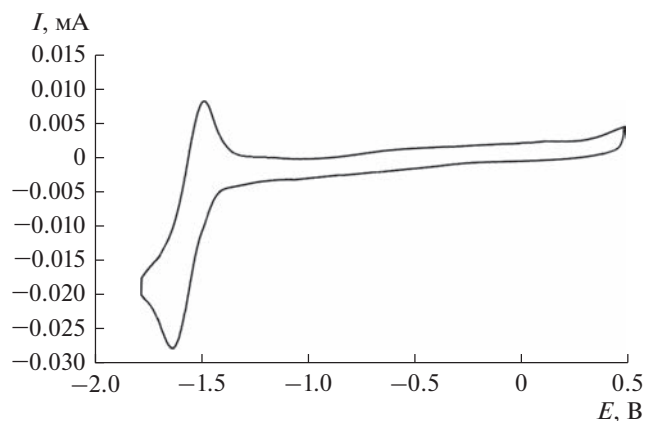


Рис. 5. Циклическая вольтамперограмма восстановления I при развертке потенциала от 0.5 до –1.80 В (CH_2Cl_2 , СУ-анод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, 0.1 М $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$, $c = 2 \times 10^{-3}$ моль/л, аргон).

фрагмента также затрудняет отрыв атома водорода радикалом. В то же время I–III проявили большую антирадикальную активность, чем трифосфинтиолатный комплекс золота(I) с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенолятным лигандом [34]. Наличие азометинового линкера между ароматическим кольцом и фенольной группой в IV приводит к значительному снижению антирадикальной активности в тесте с ДФПГ.

В реакции I–III с более акцепторным катион-радикалом АБТС зафиксирована хорошая сходи-

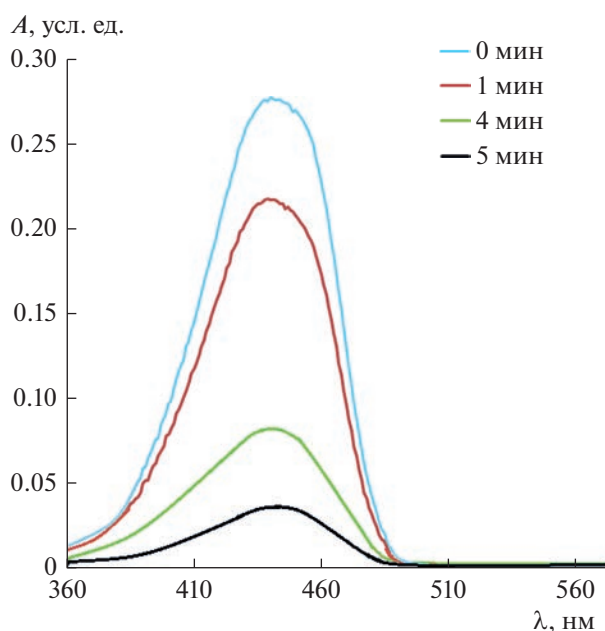


Рис. 6. Спектр поглощения V (0 мин) в присутствии 2 экв. циклопентантиола-1 (1–5 мин) (CH_2Cl_2 , 298 К, $c = 1 \times 10^{-5}$ моль/л).

Таблица 3. Значения показателей EC_{50} , TEC_{50} , АЕ (эффективность антирадикального действия) для комплексов I–V и лигандов в тесте с ДФПГ-радикалом (CH_2Cl_2 , 298 K), IC_{50} и TEAC в реакции с катион-радикалом АБТС^{•+}, восстанавливающая активность при взаимодействии с Cu^{2+} (CUPRAC), выраженная в эквивалентах Тролокса (TEAC)

Соединения	ДФПГ			АБТС ^{•+}		CUPRAC
	EC_{50} , мкмоль	TEC_{50} , мин	$AE \times 10^3$	IC_{50} , мкмоль	TEAC	TEAC
$[(Ph_3P)Au(SL^1)]$	20.8 ± 0.8	45.0	1.06 ± 0.1	11.0 ± 0.7	1.60 ± 0.14	0.58 ± 0.10
$[(Ph_3P)Au(SL^2)]$	16.4 ± 1.2	13.0	4.30 ± 0.3	15.5 ± 0.9	1.41 ± 0.11	1.46 ± 0.15
$[(Ph_3P)Au(SL^3)]$	14.9 ± 1.2	35.0	1.9 ± 0.3	14.6 ± 0.4	1.52 ± 0.20	0.99 ± 0.11
$[(Ph_3P)Au(SL^4)]$	>100	>120		45.8 ± 1.5	0.37 ± 0.08	0.38 ± 0.05
$[(Ph_3P)Au(SL^5)]$	>100	>120		22.0 ± 0.5	0.54 ± 0.10	0.36 ± 0.04
L^1SH^*	10.0 ± 0.5	45.0	2.2 ± 0.4	8.8 ± 0.6	1.88 ± 0.10	1.60 ± 0.09
L^2SH^*	16.0 ± 1.1	10 ± 1.5	6.25 ± 0.8	12.1 ± 1.2	1.73 ± 0.23	2.25 ± 0.11
L^3SH^*	14.5 ± 0.4	45 ± 0.9	1.5 ± 0.1	12.5 ± 1.0	1.68 ± 0.17	2.03 ± 0.05
L^4SH^*	30.0 ± 1.3	5 ± 0.4	6.7 ± 0.8	17.7 ± 1.2	1.07 ± 0.09	0.71 ± 0.07
L^5SH^*	10.9 ± 1.1	3 ± 0.5	30.5 ± 3.1	14.0 ± 0.9	1.51 ± 0.09	2.39 ± 0.10
$CatH_2^*$	13.1 ± 1.3	60 ± 2.0	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.5	1.27 ± 0.15	0.72 ± 0.05
$[(Ph_3P)AuSR]**$	31.0 ± 2.0					1.05 ± 0.07
Тролокс	12.0 ± 0.5	10.3	5.1 ± 0.5	16.0 ± 1.0	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.08

* Данные представлены в [12], ** – [7].

мость величин IC_{50} с данными по EC_{50} в тесте с ДФПГ-радикалом. Антиокислительная активность (TEAC) комплексов в 1.4–1.6 раза превышает данные для водорастворимого аналога витамина E – Тролокса. Анализ показателей, полученных для комплексов, указывает на незначительное снижение их антиоксидантных свойств по сравнению с свободными лигандами. Комплексы IV и V выступают в качестве слабых доноров электронов в реакции с АБТС^{•+}. Величины TEAC близки к аналогичным значениям, полученными в CUPRAC-тесте, что в целом предполагает невысокую антиоксидантную емкость данных веществ. Для исходных оснований Шиффа наличие свободной SH-группы вносит основной вклад в их антиоксидантную активность. При взаимодействии соединений I–III с неocupроиновым комплексом меди(II) наблюдается умеренная активность, и только в случае II результаты превышают данные, полученные для Тролокса.

Торможение развития цепных радикальных процессов благодаря перехватыванию активных радикалов является определяющим свойством большинства известных антиоксидантов. Наличие фенольной и пирокатехиновой групп в структуре лигандов обуславливает выше рассмотренную нейтрализующую активность комплексов золота(I) по отношению к синтетическим радикалам. На следующем этапе было интересно оценить влияние целевых соединений на процессы повреждения молекул ДНК, липидов, промотированных ROO радикалами. Интенсивная выработка активных форм кислорода (АФК), ингибирование фермен-

тов антиоксидантной защиты и развитие окислительного стресса может приводить к повреждению биомакромолекул, таких как белки, липиды, ДНК. Соединением золота(I) не свойственно взаимодействие с ДНК. Однако ранее отмечалось, что в присутствии комплексов золота(I) происходит ингибирование тиоредоксинредуктазы, сопровождающееся повышением уровня АФК, которое может приводить к повреждению дезоксирибозы и нарушению целостности цепочки ДНК [46].

Исследована антиоксидантная активность I–V в реакции промотированного окислительного повреждения молекул ДНК 2,2'-азо-*бис*(2-амидинопропан)дигидрохлоридом (ААПГ) [12], распадающимся при 37°C до пероксильных радикалов, что инициирует повреждение дезоксирибозных фрагментов молекул ДНК. Образующиеся в ходе реакции карбоксильные соединения взаимодействуют с тиобарбитуровой кислотой, формируя окрашенные продукты (ТБК-АП) ($\lambda_{max} = 535$ нм). Сравнительные данные по активности комплексов золота I–V и ранее полученные результаты для лигандов представлены на рис. 7.

В отличие от исходных оснований Шиффа, I, II, IV и V практически не оказывают выраженного эффекта на процесс окислительного повреждения молекул ДНК, поскольку показатели поглощения сопоставимы с контрольным экспериментом в пределах ошибки измерения. Слабое промотирующее действие (6.5%) наблюдается только в случае соединения III. Полученные результаты подтверждают отсутствие выраженного воздействия ис-

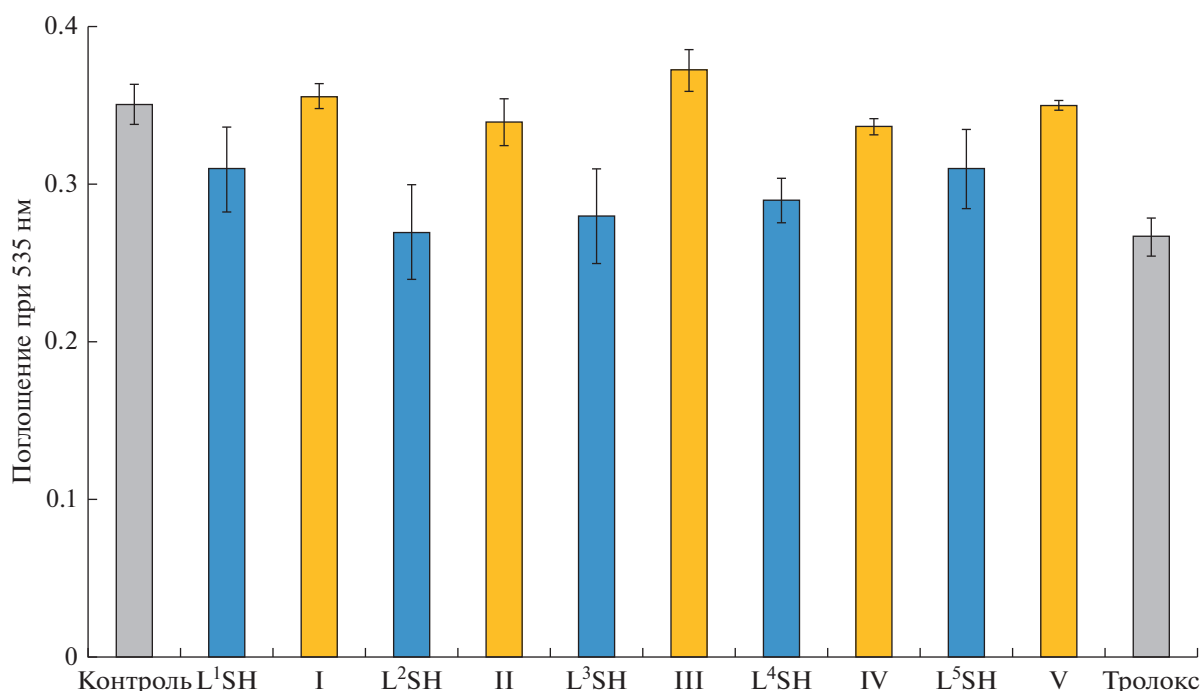


Рис. 7. Изменение поглощения ТБК-АП, образующихся в результате окислительного повреждения молекул ДНК (2.0 мг мл^{-1}) при введении промотора ААПГ (40 ммоль л^{-1}), в присутствии I–V (50 мкмоль) и лигандов ($L^1\text{SH}–L^5\text{SH}$), а также Тролокса (контроль — без добавок соединений).

следуемых комплексов на молекулы ДНК в рассмотренном тесте.

Ингибирование ряда ферментов антиоксидантной защиты, взаимодействие с тиольными группами белков при действии комплексов золота могут приводить к генерации АФК, повреждению липидов или нарушению их метаболизма [47, 48]. Кроме того, ранее нами было показано, что исходные основания Шиффа, содержащие пирокатехиновые фрагменты $L^1\text{SH}–L^3\text{SH}$, значительно интенсифицируют процесс ПОЛ *in vitro*. В то же время серосодержащие основания Шиффа с фенольной группой могут оказывать ингибирующее действие на ПОЛ [43]. Вследствие этого нами было изучено влияние I–V, а также $L^4\text{SH}$ на процесс неферментативного Fe^{2+} -промотированного пероксидного окисления липидов гомогенатов печени крыс *Wistar in vitro*. Для определения отделенных эффектов комплексов золота(I) на протекание процесса ПОЛ концентрация ТБК-АП определяли через 3, 24 и 48 ч. Полученный гомогенат был разделен на несколько групп: контроль, не содержащий добавок, и пять образцов с веществами I–V (100 мкмоль), а также $L^4\text{SH}$. Концентрацию ТБК-АП определяли по изменению величины показателя поглощения растворов при 535 нм (рис. 8).

Анализ полученных результатов показал, что через 3 ч инкубации все исследуемые комплексы

проявляют умеренный ингибирующий эффект, снижая уровень ТБК-АП на 13–37%, в отличие от ранее изученных свободных оснований Шиффа. Наибольшей антиоксидантной активностью обладает соединение IV. Увеличение времени инкубации приводит к интенсификации процесса ПОЛ в контрольном образце. Инверсия с антиоксидантных свойств на прооксидантные фиксировалась для III через 24 ч. Добавка комплекса III способствует повышению содержания продуктов окисления липидов с течением времени, что указывает на его промотирующее действие. Уменьшение концентрации ТБК-АП на 12–23% для I и II подтверждает наличие их умеренной антиоксидантной активности. В случае соединения IV, содержащего фрагмент пространственно-затрудненного фенола, ингибирующее действие возрастает во времени, поскольку содержание ТБК-АП плавно снижается на 37 (3 ч), 48% (24 ч) по сравнению с контрольным образцом. В то же время свободный лиганд также эффективно ингибирует процесс ПОЛ. Комплекс золота с хинометидным фрагментом V не оказывает выраженного промотирующего эффекта, наоборот, в его присутствии наблюдается умеренное ингибирующее действие. Это может быть связано с возможностью перехвата хинометидной группой пероксильных радикалов, что ранее наблюдалось для *o*-бензохинонов [49]. В отличие от изученных тиолатных комплексов золота(I) с гетероциклическими тиолами, высту-

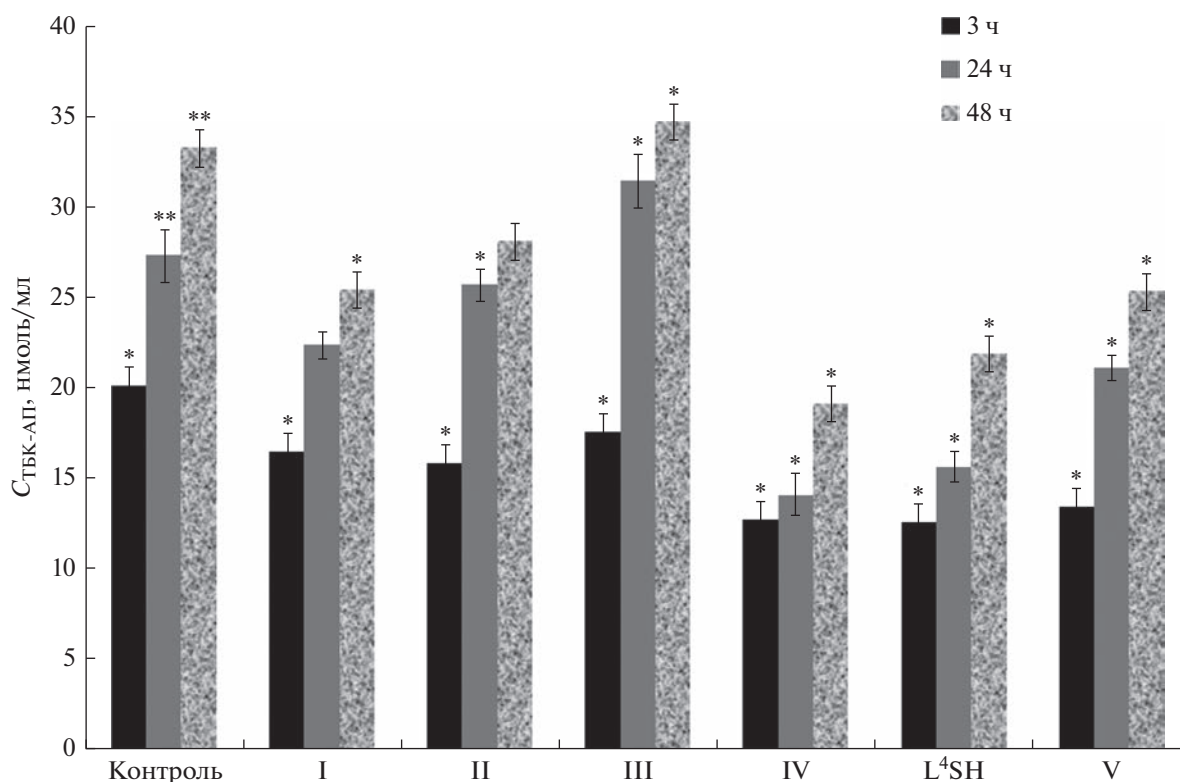


Рис. 8. Изменение концентрации ТБК-АП в гомогенатах печени крыс *Wistar in vitro* в присутствии I–V и основания Шиффа L⁴SH в процессе инкубации (3, 24, 48 ч) (концентрация соединений 100 мкмоль; без добавок – Контроль; представлены средние значения со стандартными отклонениями (* $p < 0.001$; ** $p < 0.005$)).

пающих в роли активных промоторов пероксидного окисления клеточных мембран [47], введение антиоксидантной группы ведет к возникновению обратного эффекта [5]. В нашем случае, для соединений I, II и IV координация иона золота по тиогруппе, так же, как и наличие редокс-активных пирокатехиновых или фенольных фрагментов, способствуют проявлению антиоксидантной активности. Введение трифторметильного заместителя в иминотиофенолятный фрагмент, наоборот, ведет к инверсии антиоксидантных свойств на прооксидантные при увеличении времени инкубации.

Ауронофин и фосфиновые комплексы золота(I) с различными тиолатными лигандами обладают не только цитотоксичностью к раковым клеткам, но и характеризуются выраженной антибактериальной активностью по отношению к грамположительным бактериям, в частности к *Staphylococcus aureus* [50–52]. Ранее синтезированные серосодержащие основания Шиффа с пирокатехиновой группой L¹SH–L³SH проявили умеренное бактериостатическое действие против *Staphylococcus aureus* [12]. Вследствие этого для I–V также ожидалось возникновение подобного эффекта. Антибактериальная активность исследуемых комплексов была изучена по отношению к

бактериальным штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (табл. 4).

Исходя из полученных значений МИК, координация тиольной группы по атому золота(I) приводит к значительному снижению бактериостатического действия комплексов II, III по сравнению с исходными лигандами. В случае I и L¹SH показатели МИК имеют близкие значения. Соединения золота I–V оказались неактивны по отношению к *Escherichia coli*, как и большинство лигандов. Основание Шиффа L⁴SH с фрагментом пространственно-затрудненного фенола, не проявляло антибактериальной активности [12], а для соединения [(Ph₃P)Au(SL⁴)] фиксировались величины МИК, сопоставимые с комплексами I, II для штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Для V с хинометидной группой отмечается умеренная антибактериальная активность, отсутствующая у стартового иминотиола. Подобное поведение можно объяснить наличием хинометидной группы, способной к связыванию с цистеиновыми остатками белковых молекул, ингибированию тиоредоксин редуктазы, в результате происходит нарушение редокс-баланса в клетках и возникает антибактериальный эффект [53].

Для исследуемых комплексов золота(I) в качестве основных мишеней наряду с тиоредоксин

Таблица 4. Антибактериальная активность I–V и оснований Шиффа по отношению к исследуемым штаммам бактерий *in vitro*

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>S. aureus</i> ATCC 6538p	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^1)]$	39.06	78.13	
$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^2)]$	39.06	78.13	
$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^3)]$	19.53	19.53	
$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^4)]$	39.06		
$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}(\text{SL}^5)]$	9.77	9.77	
L^1SH^*	39.06	19.53	
L^2SH^*	1.22	1.22	39.06
L^3SH^*	2.44	4.88	
Ципрофлоксацин	0.125	0.125	0.008

* Данные представлены в [12].

редуктазой может выступать фермент – НАД(Р)Н хинон оксидоредуктаза 1 (**NQO1**), участвующая в двухэлектронном восстановлении хинонов до гидрохинонов или пирокатехинов [54]. Возможность окисления пирокатехиновых групп в соединениях I–III в результате действия различных ферментативных систем, включающих P450s, циклооксигеназу (COX-2), пероксидазы, тирозиназу, ксантиноксидазу, будет приводить к генерации активных форм кислорода и *o*-бензохинонов. Фермент NQO1 в здоровых тканях способствует восстановлению хиноидных соединений, нейтрализации АФК, но в то же время он оказывает защитный эффект и в раковых клетках дезактивируя повышенные количества АФК [55]. Повышенный уровень экспрессии NQO1 наблюдается для многих типов раковых клеток включая рак легкого, груди, поджелудочной железы, кишечника, в то же время уровень данного фермента в здоровых тканях невысок [56]. Вследствие этого с применением современного и широко распространенного МТТ-анализа нами была изучена цитотоксичность исследуемых соединений на примере клеточных линий рака груди (MCF-7), легкого (A-549) кишечника (HCT-116), характеризующихся повышенным уровнем NQO1 [57] (табл. 5).

Анализ полученных результатов показал, что для комплексов золота(I) с пирокатехиновым фрагментом величина IC_{50} в целом повышается по сравнению с исходными основаниями Шиффа. Для свободных лигандов L^1SH – L^3SH значения IC_{50} составляют менее 10 мкмоль, т.е. они более активны, чем цисплатин, но отсутствует выраженная селективность по отношению к какой-либо линии клеток. Для I–III преобладает уменьшение цитотоксичности, однако в отличие от лигандов возникает большая избирательность действия по отношению к изученным клеточным ли-

ниям. Показатель IC_{50} на линии клеток рака кишечника HCT-116 для комплекса I снижается вдвое относительно результатов, полученных ранее в присутствии L^1SH , при этом активность превосходит данные для цисплатина (табл. 5). Комплекс III оказывает большее влияние на параметр IC_{50} на клетках рака легкого A-549 по сравнению с остальными клеточными линиями, что предполагает большую селективность его действия. Данное соединение оказалось более активным, чем Ауринофин и цисплатин. Координация тиогруппы фенолсодержащего основания Шиффа с ионом золота(I) при образовании комплекса IV приводит к снижению величины IC_{50} на клеточных линиях MCF-7 и HCT-116 в отличие от I–III. Для ранее изученного трифенилфосфинового комплекса золота(I) с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситиофенолятным лигандом, обладающим антиоксидантной активностью, наблюдается обратный эффект – значительно снижается цитотоксичность ($\text{IC}_{50} > 50$ мкмоль) на клеточных линиях MCF-7, HCT-116 по сравнению с исходной солью $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}]$ [6]. Для IV отмечается большая избирательность по отношению к клеткам HCT-116. В отличие от соединения IV присутствие хинометидной группы в V способствует значительному повышению его цитотоксичности на всех изученных клеточных линиях. Показатели IC_{50} для данного соединения сопоставимы с результатами, определенными для Ауринофина. Таким образом, положение азо-линкера по отношению к золотосодержащему фрагменту, природа заместителей в имиотиофенольном фрагменте, а также тип редокс-активной группы – пирокатехиновая, фенольная, хинометидная позволяют варьировать избирательность цитотоксического действия по отношению к рассмотренным линиям рако-

Таблица 5. Показатель цитотоксичности IC₅₀ (мкмоль) исследуемых комплексов I–V и оснований Шиффа на различных линиях раковых клеток

Соединение	IC ₅₀ , мкмоль		
	A-549	MCF-7	HCT-116
[(Ph ₃ P)Au(SL ¹)]	36.03 ± 1.04	8.97 ± 0.22	5.47 ± 0.30
[(Ph ₃ P)Au(SL ²)]	10.31 ± 0.92	11.95 ± 0.76	8.02 ± 0.43
[(Ph ₃ P)Au(SL ³)]	2.47 ± 0.10	10.46 ± 0.65	15.73 ± 0.89
[(Ph ₃ P)Au(SL ⁴)]	32.78 ± 0.97	17.57 ± 1.17	9.11 ± 0.33
[(Ph ₃ P)Au(SL ⁵)]	7.43 ± 0.44	4.31 ± 0.27	2.83 ± 0.16
L ¹ SH*	3.53 ± 0.31	7.43 ± 0.70	11.03 ± 0.17
L ² SH*	2.55 ± 0.02	3.32 ± 0.01	4.26 ± 0.01
L ³ SH*	2.99 ± 0.02	4.71 ± 0.41	6.13 ± 0.09
L ⁴ SH*	30.63 ± 1.35	43.19 ± 4.27	25.50 ± 0.99
Цисплатин**	9.02 ± 0.90	15.2 ± 1.10	11.20 ± 1.90
Ауронофин***	6.49 ± 0.71	6.21 ± 0.89	

* Данные представлены в [12], ** – [58], *** – [59].

вых клеток по сравнению с исходными основаниями Шиффа.

Таким образом, взаимодействие серосодержащих оснований Шиффа с [(Ph₃P)AuCl] приводит к образованию серии фосфинтиолатных комплексов золота(I). Методом РСА изучено молекулярное строение комплекса I, для которого характерно формирование внутримолекулярных водородных связей между пирокатехиновыми гидроксилами и иминовым атомом азота. Исследование электрохимических свойств комплексов показало, что окисление соединений I–V на первой стадии протекает необратимо и ведет к разрыву связи Au–S с последующей димеризацией тиольных радикалов. Наличие дополнительных редокс-активных групп обуславливает возникновение второго редокс-перехода. В катодной области методом ЦВА для I–III зафиксировано образование относительно устойчивых анион-радикалов, а в случае соединений IV и V данная стадия является необратимой. Анализ антирадикальной активности комплексов золота(I) в реакциях с синтетическими радикалами указывает на общую тенденцию к снижению нейтрализующих свойств по сравнению с лигандами. Комплексы I–V не оказывают выраженного влияния на повреждение молекул ДНК в присутствии радикального промотора. В то же время I, II, IV и V обладают выраженным антиоксидантным действием на процесс пероксидного окисления липидов гомогената печени крыс *Wistar*. Антибактериальная активность I–IV сопоставима или ниже показателей, полученных для оснований Шиффа. В случае соединения V присутствие хинометидной группы благоприят-

ствует возникновению бактериостатического эффекта по сравнению с исходным лигандом.

Анализ результатов показателей цитотоксичности комплексов на исследуемых клеточных линиях выявил их большую избирательность по отношению к определенным типам раковых клеток, чем у оснований Шиффа. Для V фиксировались минимальные показатели IC₅₀ в ряду полученных комплексов золота(I), что указывает на его высокую цитотоксичность, обусловленную присутствием хинометидного фрагмента. Варьирование типа редокс-активной группы (пирокатехиновая, фенольная, хинометидная), а также заместителей в иминотиофенольном фрагменте или положения иминогруппы по отношению к золотосодержащему фрагменту позволяет регулировать избирательность цитотоксического действия по отношению к рассмотренным линиям раковых клеток по сравнению с исходными основаниями Шиффа.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-29-08003), а также государственного задания (№ 123031400121-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Herrera R.P., Gimeno M.C.* // Chem. Rev. 2021. V. 121. № 14. P. 8311.
2. *Galassi R., Luciani L., Wang J.* // Biomolecules. 2022. V. 12. P. 80.

3. *van der Westhuizen D., Bezuidenhout D.I., Munro O.Q.* // Dalton. Trans. 2021. V. 50. P. 17413.
4. *Chupakhin E., Krasavin M.* // Expert Opin. Ther. Pat. 2021. V. 31. № 8. P. 745.
5. *Shpakovsky D.B., Shtil A.A., Kharitonashvili E.V. et al.* // Metallomics. 2018. V. 10. P. 406.
6. *Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A. et al.* // Pure Appl. Chem. 2020. V. 92. № 8. P. 1201.
7. *Antonenko T.A., Gracheva Yu.A., Shpakovsky D.B. et al.* // J. Organomet. Chem. 2022. V. 960. P. 122191.
8. *Bian M., Wang X., Sun Y. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2020. V. 193. P. 112234.
9. *Sun Y., Lu Y., Bian M. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2021. V. 211. P. 113098.
10. *Babgi B.A., Alsayari J., Alenezi H.M. et al.* // Pharmaceuticals. 2021. V. 13. P. 461.
11. *Yoshida T., Onaka S., Shiotsuka M.* // Inorg. Chimica Acta. 2003. V. 342. P. 319.
12. *Smolyaninov I.V., Burmistrova D.A., Arsenyev M.V. et al.* // ChemistrySelect. 2021. V. 6. № 39. P. 10609.
13. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М.: Мир, 1976. 437 с.
14. *CrysAlisPro*, version 1.171.38.41; Rigaku Oxford Diffraction, 2015.
15. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Adv. 2015. V. 71. P. 3.
16. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem. 2015. V. 71. P. 3.
17. *Bondet V., Brand-Williams W., Berset C.* // Food. Sci. Technol. 1997. V. 30. № 6. P. 609.
18. *Re R., Pellergrini N., Prolegente A. et al.* // Free Rad. Biol. Med. 1999. V. 26. № 9/10. P. 1231.
19. *Özyürek M., Güçlü K., Tütem E. et al.* // Anal. Methods. 2011. V. 3. P. 2439.
20. *Smolyaninov I.V., Pitikova O.V., Korchagina E.O. et al.* // Bioorg. Chem. 2019. V. 89. P. 103003.
21. *Строев Е.Н., Макарова В.Г.* Практикум по биологической химии: М.: Высшая школа. 1986. 232 с.
22. *Smolyaninov I.V., Burmistrova D.A., Arsenyev M.V. et al.* // Molecules. 2022. V. 27. № 10. P. 3169.
23. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standards, 10th edn. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
24. *Astaf'eva T.V., Arsenyev M.V., Rumyantsev R.V. et al.* // ACS Omega. 2020. V. 5. № 35. P. 22179.
25. *Арсеньев М.В., Баранов Е.В., Чесноков С.А. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 11. С. 2394 (*Arsenyev M.V., Baranov E.V., Chesnokov S.A. et al.* Russ. Chem. Bull. 2013. V. 62. № 11. P. 2394).
26. *Baryshnikova S.V., Bellan E.V., Poddel'sky A.I. et al.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2016. V. 2016. № 33. P. 5230.
27. *Poddel'sky A.I., Arsenyev M.V., Astaf'eva T.V. et al.* // J. Organomet. Chem. 2017. V. 835. P. 17.
28. *Arsenyev M.V., Astaf'eva T.V., Baranov E.V. et al.* // Mendeleev Commun. 2018. V. 28. P. 76.
29. *Helmstedt U., Lebedkin S., Hoher T. et al.* // Inorg. Chem. 2008. V. 47. P. 5815.
30. *Watase S., Kitamura T., Kanehisa N. et al.* // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 2004. V. 60. P. m104.
31. *Watase S., Kitamura T., Kanehisa N. et al.* // Chem. Lett. 2003. V. 32. P. 1070.
32. *Kang J.-G., Cho H.-K., Park C. et al.* // Inorg. Chem. 2007. V. 46. P. 8228.
33. *Ahmed L.S., Clegg W., Davies D.A. et al.* // Polyhedron. 1999. V. 18. P. 593.
34. *Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Dyadchenko V.P. et al.* // Polyhedron. 2017. V. 127. P. 512.
35. *Yoshida T., Onaka S., Shiotsuka M.* // Inorg. Chim. Acta. 2003. V. 342. P. 319.
36. *Jones A.M., Rahman M.H., Bal M.K.* // ChemElectroChem. 2020. V. 6. № 16. P. 4093.
37. *Silva T.L., Maria de Lourdes S.G. de Azevedo, Ferreira F.R. et al.* // Curr. Opin. Electrochem. 2020. V. 24. P. 79.
38. *Mohamed A.A., Bruce A.E., Bruce M.R.M.* // Metal-based Drugs. 1999. V. 6. № 4–5. P. 233.
39. *Chen J., Jiang T., Wei G. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1999. V. 121. P. 9225.
40. *Mohamed A., Chen J., Bruce A.E. et al.* // Inorg. Chem. 2003. V. 42. P. 2203.
41. *Abdou H.E., Mohamed A.A., Fackler Jr. J.P. et al.* // Coord. Chem. Rev. 2009. V. 253. P. 1661.
42. *Kupiec M., Ziółkowski R., Massai L. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2019. V. 198. P. 110714.
43. *Smolyaninov I.V., Poddel'sky A.I., Baryshnikova S.V. et al.* // Applied Organometal. Chem. 2018. V. 32. P. e4121.
44. *Baryshnikova S.V., Poddel'sky A.I., Bellan E.V. et al.* // Inorg. Chem. 2020. V. 59. P. 6774.
45. *Vessièrès A., Wang Y., McGlinchey M. J. et al.* // Coord. Chem. Rev. 2021. V. 430. P. 213658.
46. *Nobili S., Mini E., Landini I. et al.* // Med. Chem. Res. 2010. V. 30. P. 550.
47. *Abás E., Pena-Martínez R., Aguirre-Ramírez D. et al.* // Dalton Trans. 2020. V. 49. P. 1915.
48. *Luo J.M., Ma X., Jiang W. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2022. V. 232. P. 114168.
49. *Смолянинов И.В., Кузьмин В.В., Арсеньев М.В. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 7. С. 1217 (*Smolyaninov I.V., Kuzmin V.V., Arsenyev M.V. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2017. V. 7. P. 1217).
50. *Thangamani S., Mohammad H., Abushahba M.F.N. et al.* // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 22571.
51. *de Almeida A. M., de Oliveira B.A., de Castro P.P. et al.* // Biometals. 2017. V. 30. P. 841.
52. *Liu Y., Lu Y., Xu Z. et al.* // Drug Discov. Today. 2022. V. 27. № 7. P. 1961.
53. *Stenger-Smith J.R., Mascharak P.K.* // ChemMedChem. 2020. V. 15. № 18. P. 2136.
54. *Bolton J.L., Dunlap T.* // Chem. Res. Toxicol. 2017. V. 30. P. 13.
55. *Madajewski B., Boatman M.A., Chakrabarti G. et al.* // Mol. Cancer Res. 2016. V. 14. P. 14.
56. *Parkinson E.I., Hergenrother P.J.* // Acc. Chem. Res. 2015. V. 48. № 10. P. 2715.
57. *Zhang K., Chen D., Ma K. et al.* // J. Med. Chem. 2018. V. 61. P. 6983.
58. *Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D.A. et al.* // J. Organomet. Chem. 2020. V. 909. P. 121089.
59. *Fereidoonnazhad M., Mirsadeghi H.A., Abedanzadeh S. et al.* // New J. Chem. 2019. V. 43. P. 13173.