



Туапсе, 20 сентября 2022 г.

**КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЗОЛОТА С АРОМАТИЧЕСКИМИ ДИИМИНАМИ:
СИНТЕЗ, СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ**

Н.Ю. Шмелев, Е.А. Бардина, Е.В. Макотченко, А.Л. Гушин



N* Новосибирский
государственный
университет
***НАСТОЯЩАЯ НАУКА**





Лаборатория химии комплексных соединений ИНХ СО РАН

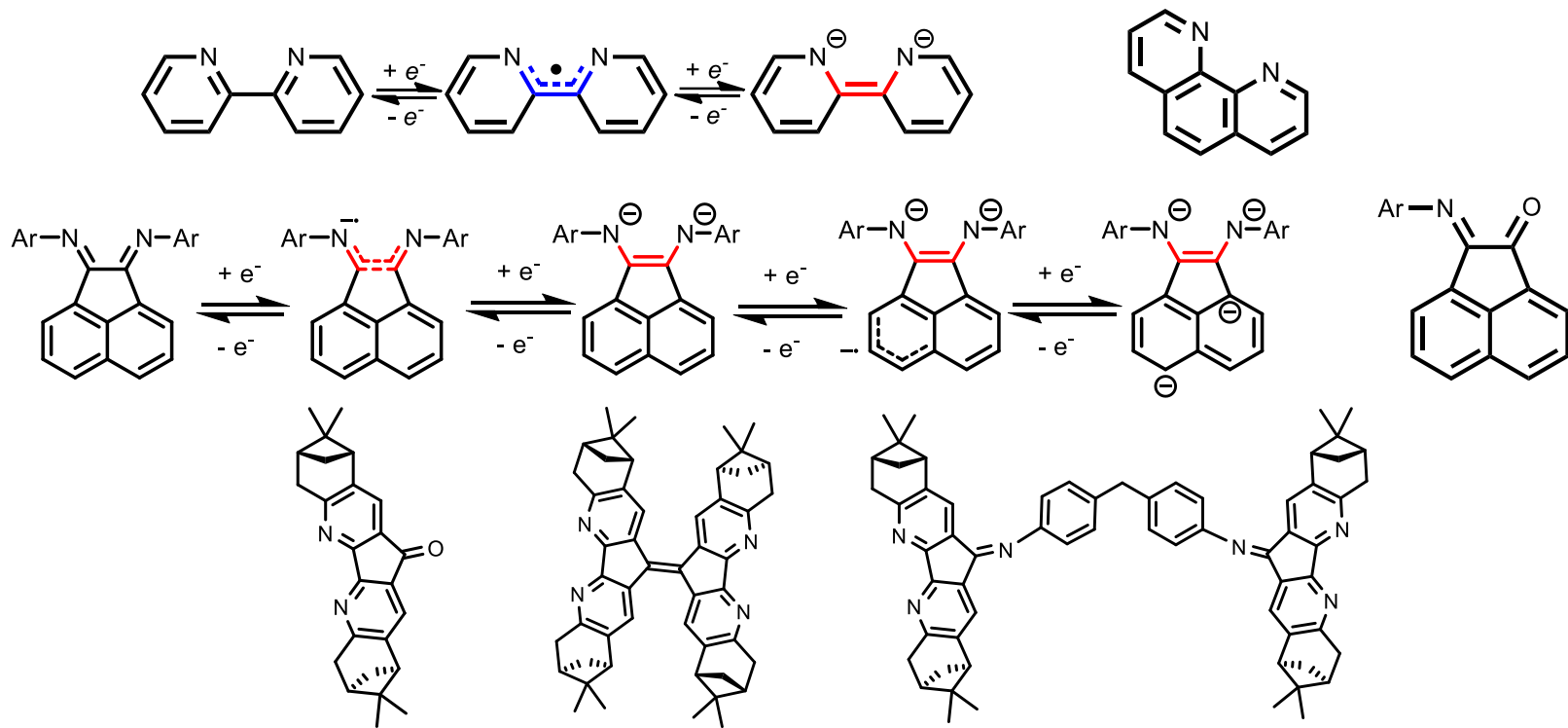




Ароматические акцепторные диимины

3

Редокс-активные лиганды способны находится в нескольких стабильных окислительных состояниях, между которыми возможны обратимые переходы

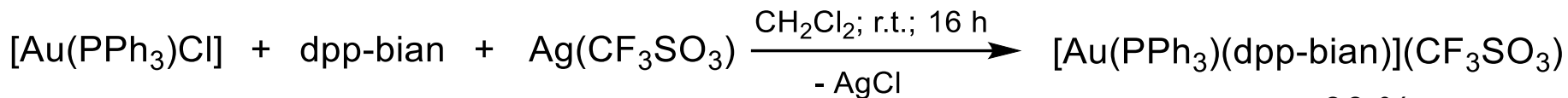


**I. Моноядерные комплексы Au(I) с N-гетероциклами.
Анти-хелатный эффект. Фотолюминесценция**

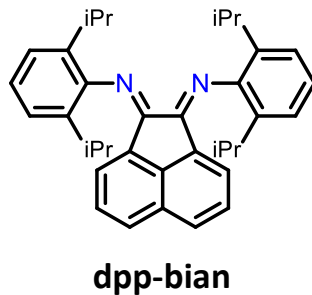
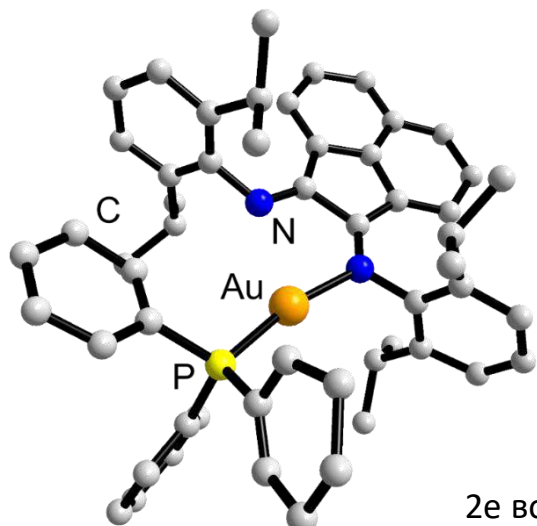


Комплексы Au(I) с BIAN/MIAN

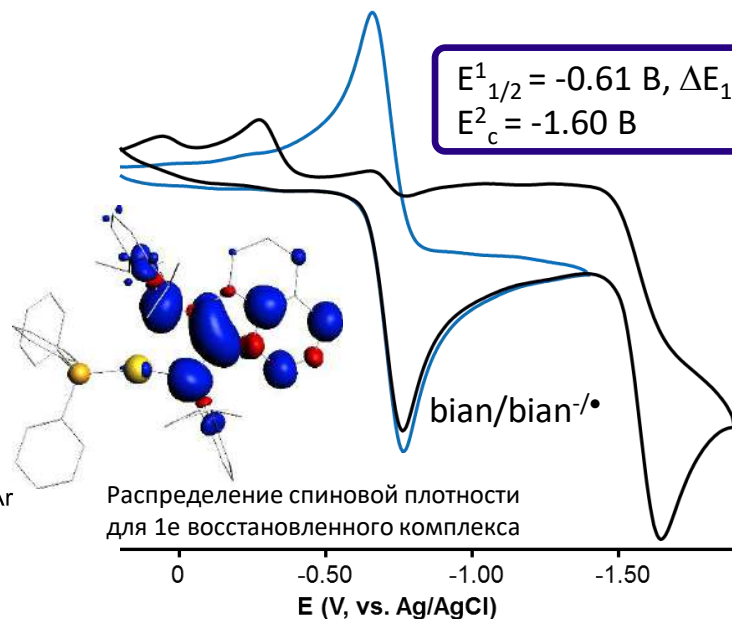
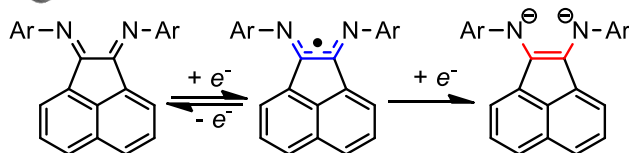
6



$\eta = 80 \%$



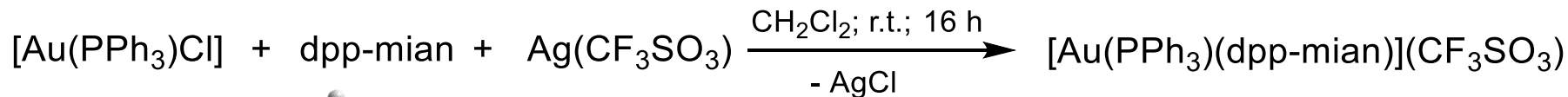
2e восстановление



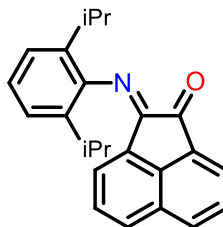
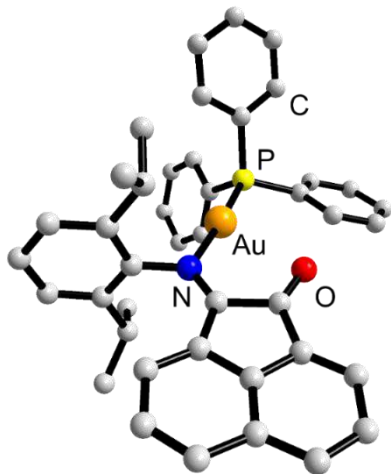


Комплексы Au(I) с BIAN/MIAN

7



$\eta = 85\%$



dpp-mian

$E_{1/2}^1 = -0.43 \text{ V}$, $\Delta E_1 = 0.08 \text{ V}$
 $E_c^2 = -1.37 \text{ V}$

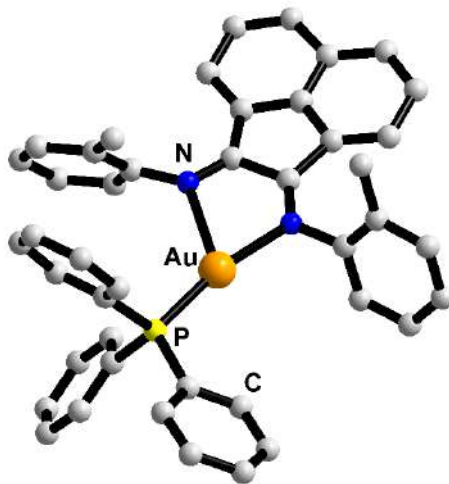
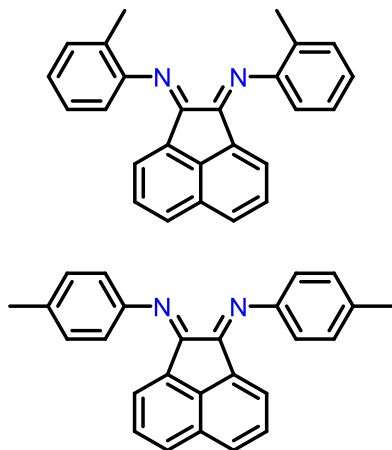
- Угол P-Au-N близок к 180° (развернутый)
- **Анти-хелатный эффект**: предпочтение линейной геометрии для удовлетворения $3s/4e$ связи P-Au-N1 ($n\text{N} \rightarrow \sigma^*(\text{Au-P})$)
- **Нековалентные** взаимодействия Au...O и Au...N

	Au-P	Au-N ₁	Au-N ₂ / Au-O	C-C	C=O	C=N ₁	C=N ₂
[Au(dpp-bian)(PPh ₃)](CF ₃ SO ₃)	2.22	2.12	2.69	1.54	-	1.28	1.32
[Au(dpp-mian)(PPh ₃)](CF ₃ SO ₃)	2.24	2.10	2.88	1.54	1.22	1.28	-

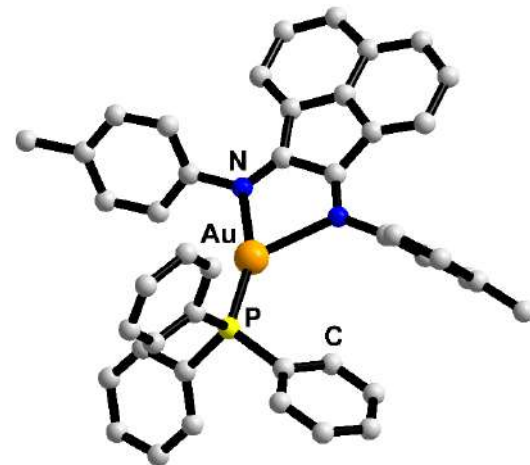
Weinhold, F.; Landis, C. Vertical trends in transition-metal bonding. Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective 2005, 526–530.



Комплексы Au(I) с BIAN/MIAN



[Au(PPh₃)(2-Me-Ph-BIAN)]⁺



[Au(PPh₃)(4-Me-Ph-BIAN)]⁺

	Au-P	Au-N ₁	Au-N ₂	ΔAu-N
Au/dpp-bian (орто)	2.22	2.12	2.69	0.57
Au/2-mp-bian (орто)	2.23	2.15	2.55	0.40
Au/4-mp-bian (пара)	2.21	2.19	2.45	0.26

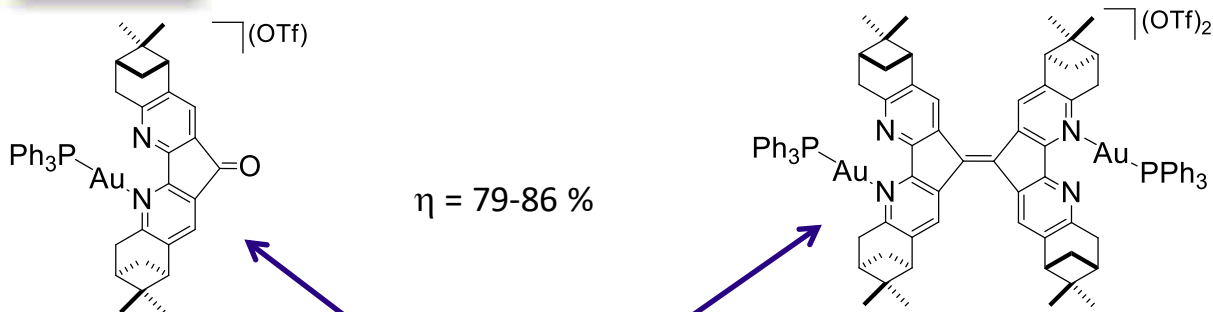
Стерический фактор:

- Наименее симметричная структура (линейная геометрия) – объемные заместители в *орто*-положении (i-Pr);
- Наиболее симметричная структура (треугольная геометрия) – менее объемные заместители в *орто*-положении (Me) или их отсутствие

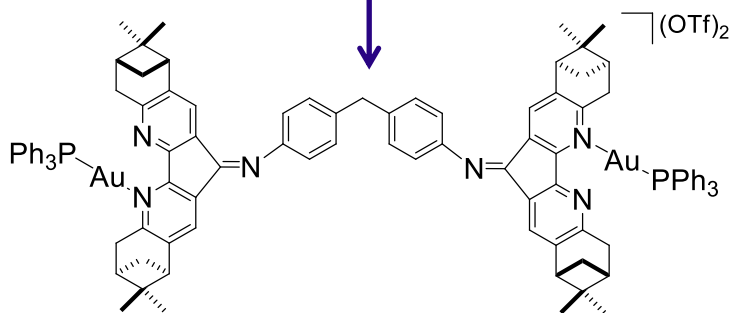


Комплексы с производными 4,5-диазафлуоренона

9

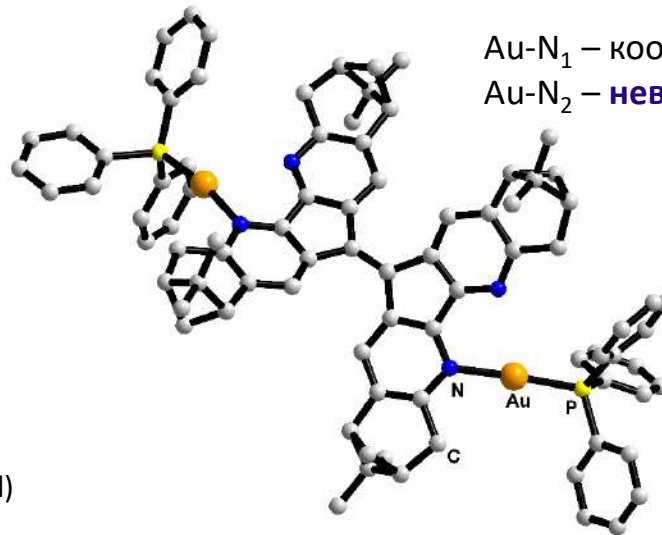


Проф. А.В. Ткачев
НИОХ СО РАН



Восстановление в области от -0.47 до -0.86 В (отн. Ag/AgCl)
Лиганды - от -0.90 до -1.34 В (отн. Ag/AgCl)

Au-P	Au-N ₁	Au-N ₂	ΔAu-N
2.24	2.08	2.88	0.80
2.25	2.10	2.91	0.81

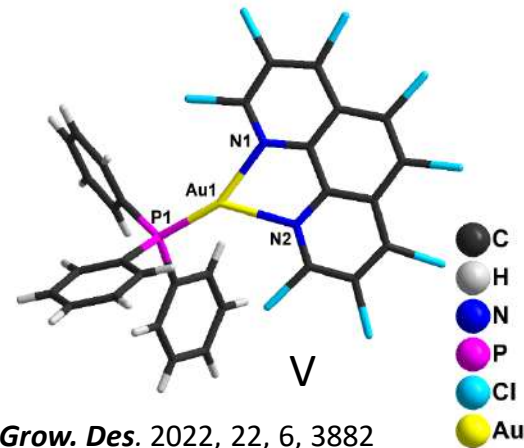
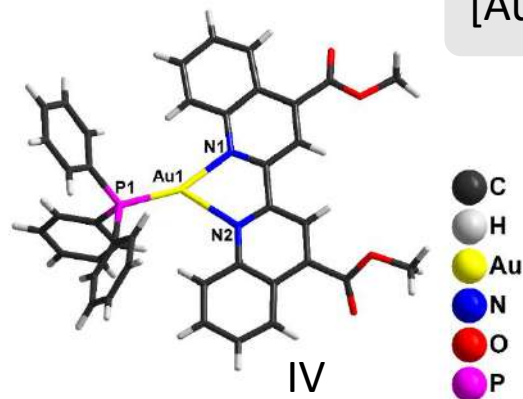
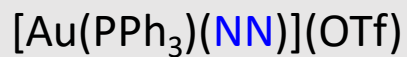
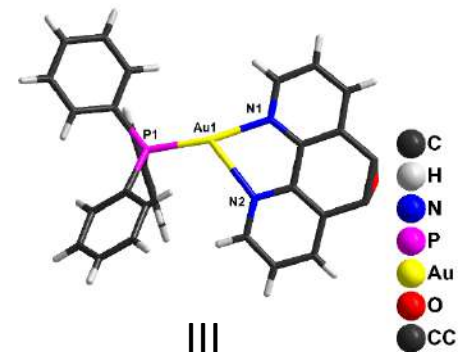
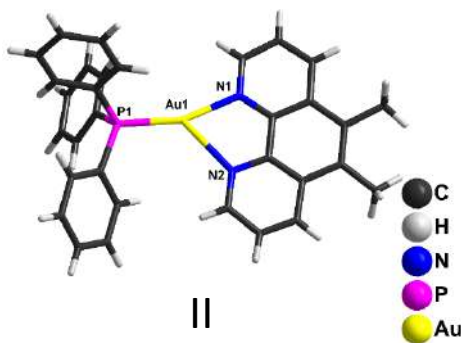
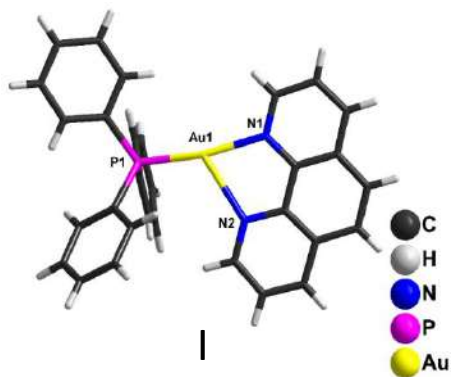
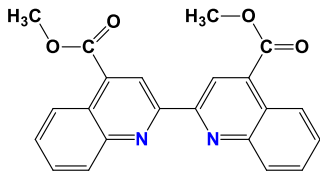
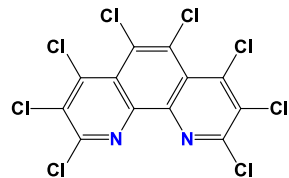
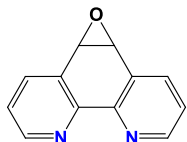
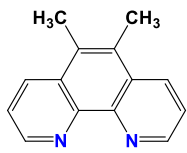
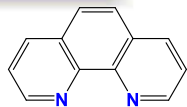


Au-N₁ – координационная связь
Au-N₂ – **невалентный контакт**



Комплексы Au(I) с производными фенантролина

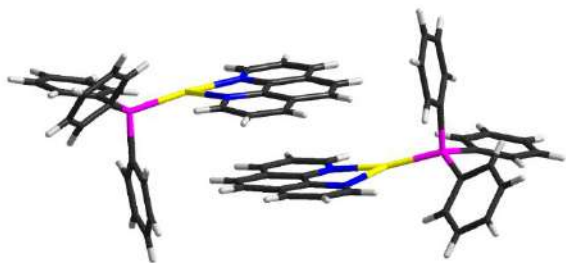
10



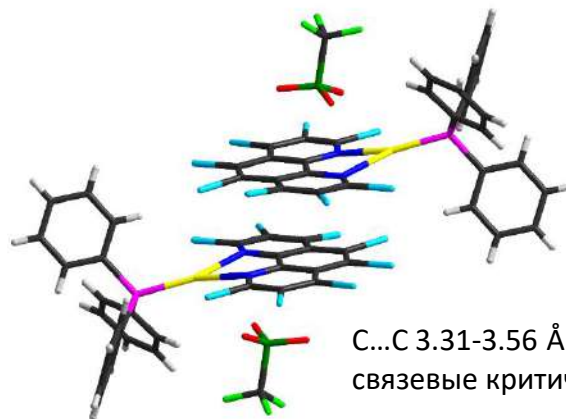


Комплексы Au(I) с производными фенантролина

11



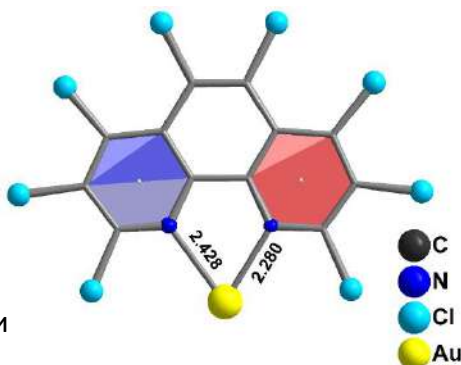
Классические π - π взаимодействия ($H^{\delta+} \dots C^{\delta-}$)



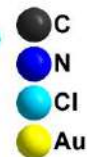
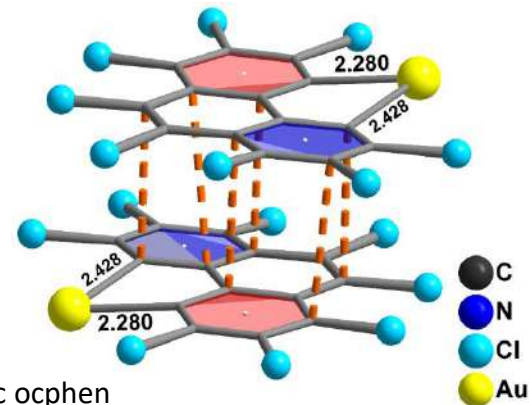
$C \dots C$ 3.31-3.56 Å
связевые критические точки

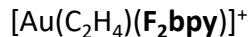
Неклассические π - π взаимодействия ($C^{\delta+} \dots C^{\delta+}$)

	Au-P	Au-N ₁	Au-N ₂	$\Delta Au-N$	P-Au-N ₁	P-Au-N ₂	$\Delta P-Au-N$
I	2.219	2.135	2.498	0.363	166.83	117.58	49.25
II	2.218	2.151	2.472	0.321	159.14	129.57	29.57
III	2.218	2.496	2.140	0.356	166.15	119.22	26.93
IV	2.223	2.402	2.271	0.131	158.30	131.04	27.26
V	2.218	2.428	2.279	0.149	155.67	136.43	19.24



Симметричные комплексы Cu(I), Ag(I) с osphen

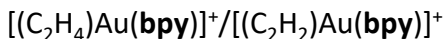




$$\text{Au-N}_1: 2.178(2) \text{ \AA}$$

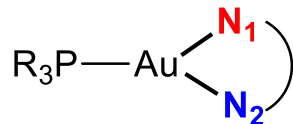
$$\text{Au-N}_2: 2.210(2) \text{ \AA}$$

J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 4440



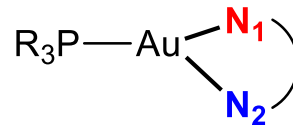
J. Phys. Chem. A 2017, 121, 3803

Symmetrical triangular



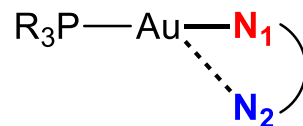
$$d(\text{Au-N}_1) = d(\text{Au-N}_2)$$

Unsymmetrical triangular



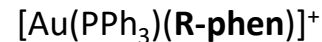
$$d(\text{Au-N}_1) < d(\text{Au-N}_2)$$

Two-coordinated (linear)



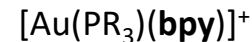
$$d(\text{Au-N}_1) \ll d(\text{Au-N}_2)$$

σ -донорная способность вспомогательного лиганда (фосфины)



$$\Delta\text{Au-N}: 0.13\text{-}0.36 \text{ \AA}$$

Cryst. Grow. Des. 2022, 22, 6, 3882



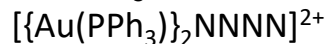
$$\Delta\text{Au-N}: 0.15\text{-}0.24 \text{ \AA}$$

Inorg. Chem. 2020, 59, 4109

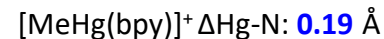


$$\Delta\text{Au-N}: 0.26\text{-}0.40 \text{ \AA}$$

Анти-хелатный эффект: выигрыш за счет образования $3s/4e$ связи P-Au-N ($n\text{N} \rightarrow \sigma^*(\text{Au-P})$). Эта связь тем прочнее, чем ближе три атома к линейной геометрии



$$\Delta\text{Au-N}: 0.57\text{-}0.81 \text{ \AA}$$



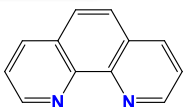
J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976, 2018



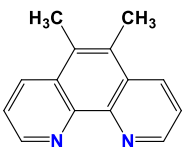
Фотолюминесценция треугольных комплексов

13

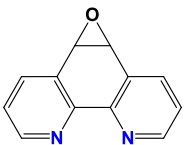
Фотофизические характеристики комплексов I-V в твердом состоянии при комнатной температуре



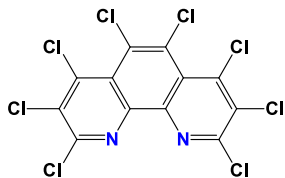
I



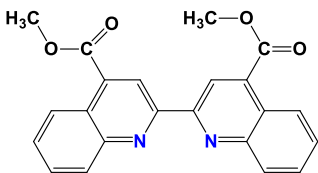
II



III



IV



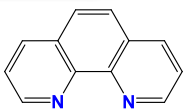
V

	Excitation max, nm	Emission max, nm	Emission lifetime, μs	QY, % ($\lambda_{\text{ex}} = 450 \text{ nm}$)	CIE coordinate (x; y)
I	350	550	4.1	0.9	(0.437;0.526)
	450	630	5.6		(0.571;0.427)
II	350	445, 490, 526, 565	4.6	1.0	(0.332;0.371)
	450	545	6.1		(0.422;0.538)
III	350	530	1.9	0.3	(0.350;0.430)
	450	640	6.5		(0.471;0.517)
IV	350	550	2.9	1.3	(0.416;0.564)
	450	625	9.5		(0.618;0.382)
V	350	540	1.7	2.0	(0.421;0.526)
	450	640	4.0		(0.607;0.392)

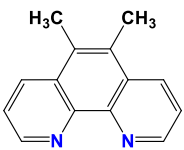


Фотолюминесценция треугольных комплексов

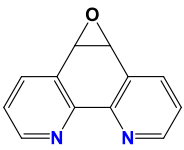
14



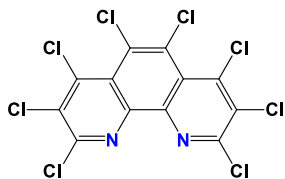
I



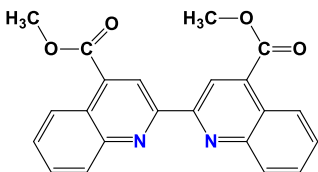
II



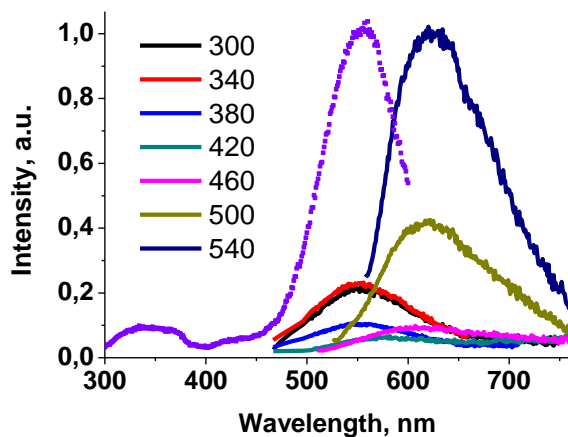
III



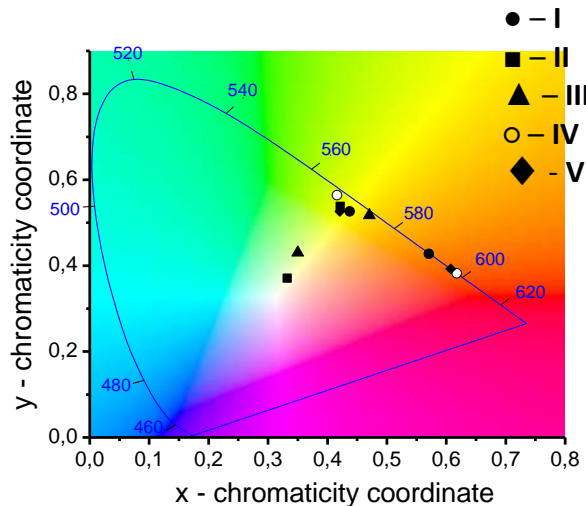
IV



V



Спектры возбуждения ФЛ для излучения 630 нм и спектры ФЛ в диапазоне возбуждения 300–540 нм для IV (T = 300 К)



Координаты CIE 1931 при возбуждении на 350 и 450 нм

Множественная эмиссия: HE-полоса около 550 нм и LE-полоса около 630 нм

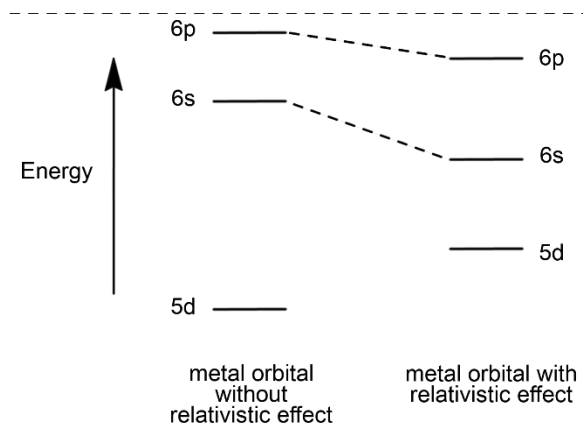
**II. Биядерные комплексы Au(I) с 2,2'-бипиридинами.
Внутримолекулярные взаимодействия Au...Au.
Фотолюминесценция**



Аурофильные взаимодействия (АВ) – специфические внутри- и межмолекулярные связи между кажущимися закрытыми центрами Au(I) ($5d^{10}$)

- Релятивистские эффекты ответственны за АВ;
- АВ могут обеспечить такую же энергию стабилизации кристаллической упаковки, как и водородные связи;
- **Люминесценция:** АВ влияют на люминесцентные свойства. Они повышают вероятность перехода и уменьшают энергетический зазор между излучающим и принимающим уровнями энергии;
- **Фотокатализ:** АВ помогает уменьшить энергетический зазор между HOMO и LUMO

Золото проявляет максимальный релятивистский эффект среди своих локальных соседей (Pt и Hg)

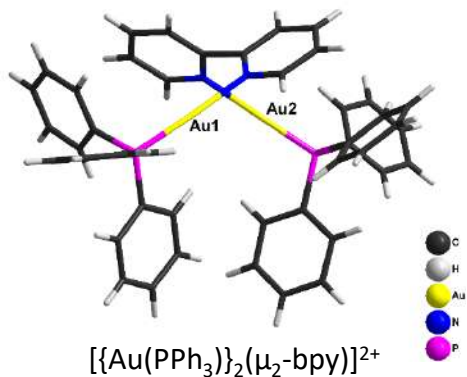


Конфигурационное смешивание между $5d$ заполненными и $6s$ ($6p$) вакантными орбиталями

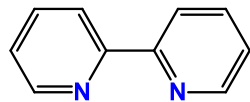
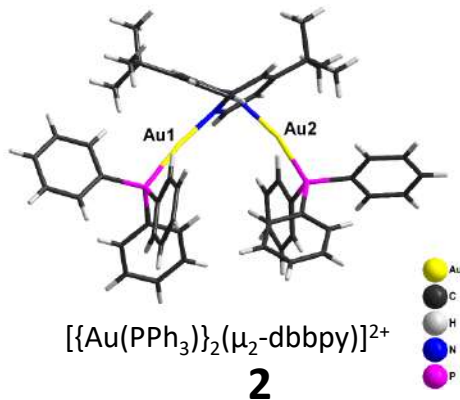


Биядерные комплексы Au(I) с R₂bpy

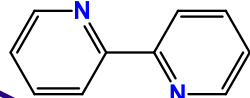
17



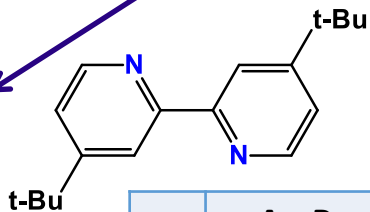
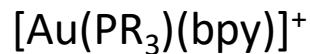
1



2,2'-бипиридин



- «Скрученная» конформация
- Мостиковая функция



	Au-P	Au-N ₁	Au-N ₂	Au...Au
1	2.24	2.09	2.08	4.48
2	2.22/2.24	2.10	2.09	4.59

Dalton
Transactions

An international journal of inorganic chemistry,
no. Dalton



ISSN 1471-9001

ROYAL SOCIETY
OF CHEMISTRY

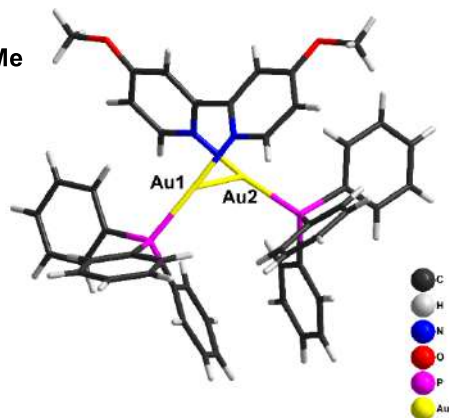
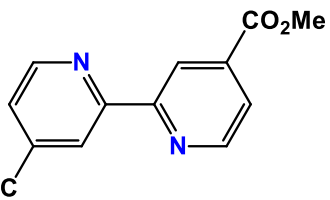
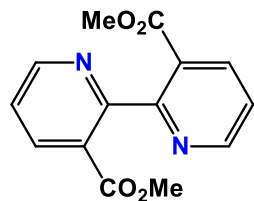
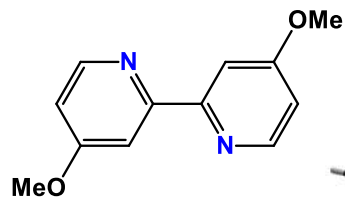
PAPER
Anion-π interaction of
tetrameric nickel(II) complexes with oxidized bridging 2,2'-bipyridine ligands

50
Anniversary
Volume

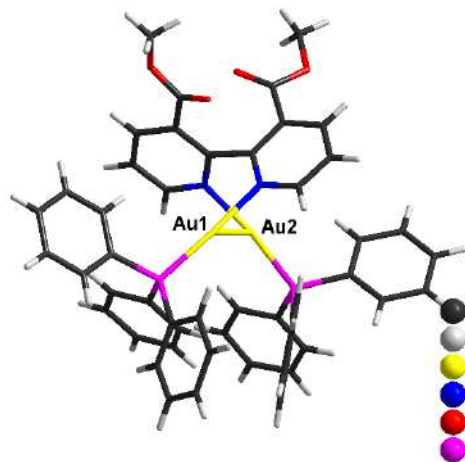


Биядерные комплексы Au(I) с R₂bpv

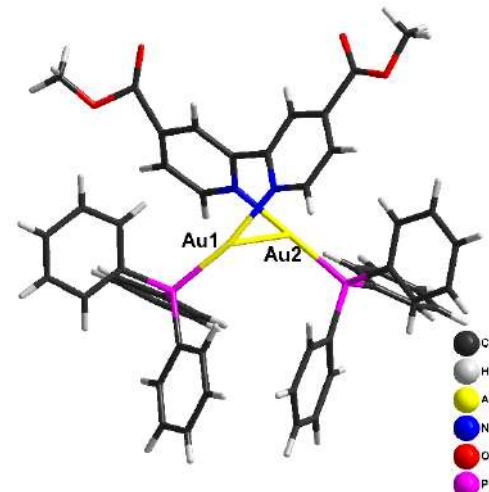
18



3



4



5

Комплексы 3 и 5: небольшой ковалентный вклад в Au(I)⋯Au(I)
Комплекс 4: нековалентные контакты Au(I)⋯Au(I)

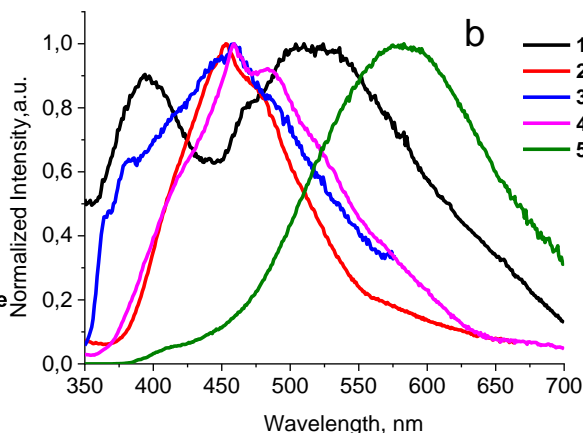
	Au-P	Au-N ₁	Au-N ₂	Au...Au
5	2.24	2.10	2.12	3.16
4	2.24	2.10	2.10	3.40
3	2.24	2.09	2.10	3.13



Фотофизические характеристики комплексов 1-5 в твердом состоянии при 300 К

	Excitation Max, nm	Emission Max, nm	Lifetime, μ s
1	300, 450	400, 510	2.8
2	300, 345	415, 460, 480	2.4
3	300, 375	367, 380, 460	3.3
4	300, 400	415, 460, 480	2.8
5	300	580	7

Спектры излучения ($\lambda_{ex} = 300$ нм)



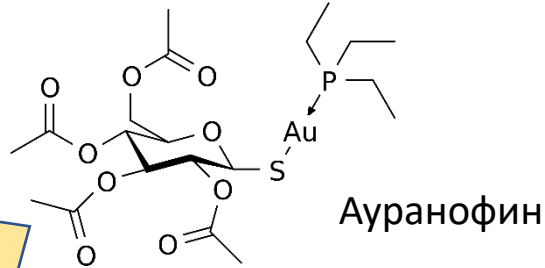
- Заметный bathochromный сдвиг полосы ФЛ для 5 (электронные и конформационные эффекты);
- Электронные переходы различной природы (MLCT, LMCT, LLCT) ответственны за ФЛ;
- Значительный вклад π -орбиталей бипиридина в ФЛ. Влияние природы заместителей;
- Отсутствие корреляции между расстоянием Au...Au и положением эмиссионной полосы.

III. Цитотоксические свойства комплексов Au(I)

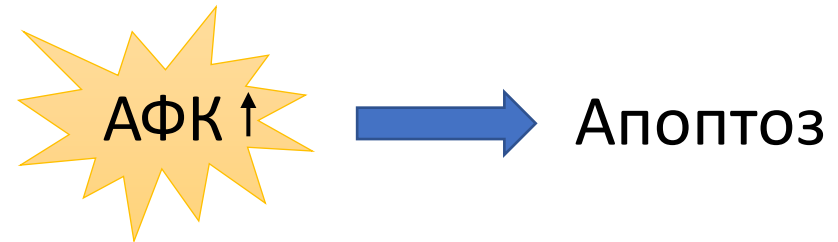
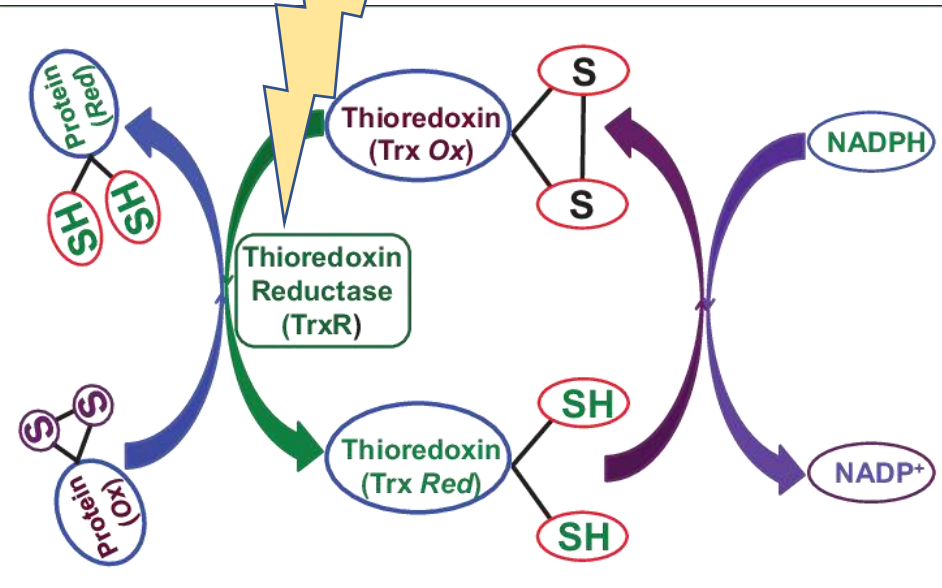


Комплексы золота как противораковые агенты

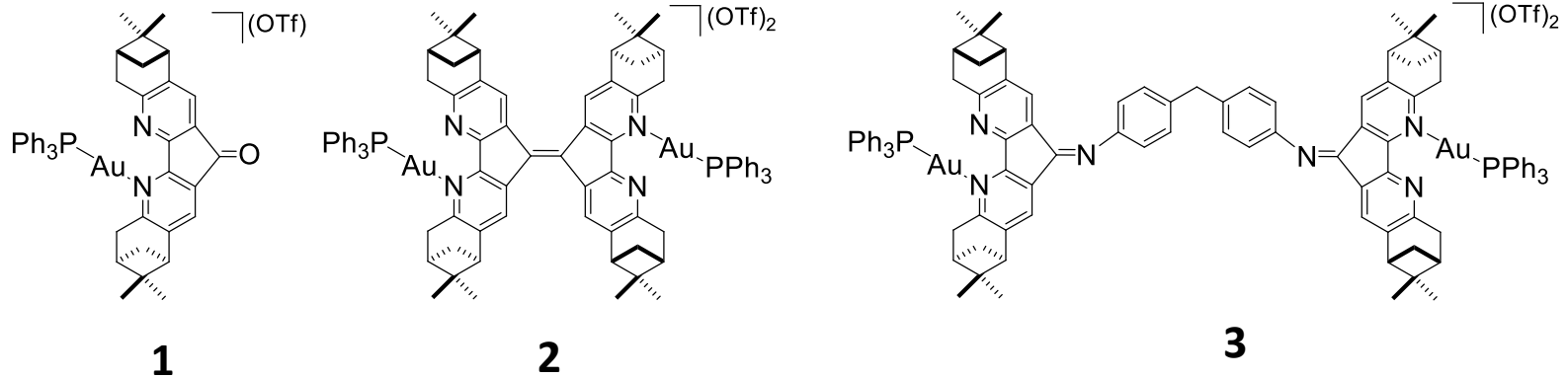
21



- ❑ Редокс-свойства (Au^{III}/Au^I) → АФК (радикалы)
- ❑ Высокое сродство к тиолам → Ферменты как биомолекулярные мишени



Zou P, Chen M, Ji J, et al. *Oncotarget*. 2015; 6(34): 36505-36521. doi:10.18632/oncotarget.5364



- Au(I) для связывания с SH-группами раковых клеток
- Липофильные лиганды для проникновения через мембрану клетки
- Полициклические ароматические плоские лиганды для интеркаляции ДНК
- Редокс-активные лиганды, индуцирующие АФК и приводящие к аддитивному эффекту



Комплексы Au(I): цитотоксичность

22

Соединение	MCF-7	MDA-MB 231	MRC-5	SF
1	0.30 ± 0.06	1.7 ± 0.3	4.4 ± 1.3	15
L1	>100	>100	>100	
2	0.10 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.90 ± 0.29	9
L2	3.7 ± 1	>5.5	3.9 ± 1.0	1
3	0.19 ± 0.08	0.67 ± 0.06	0.72 ± 0.18	4
L3	>50	>50	>50	
Прекурсор	NA	0.63 ± 0.10	NA	

IC₅₀ (μM), 72 ч обработки

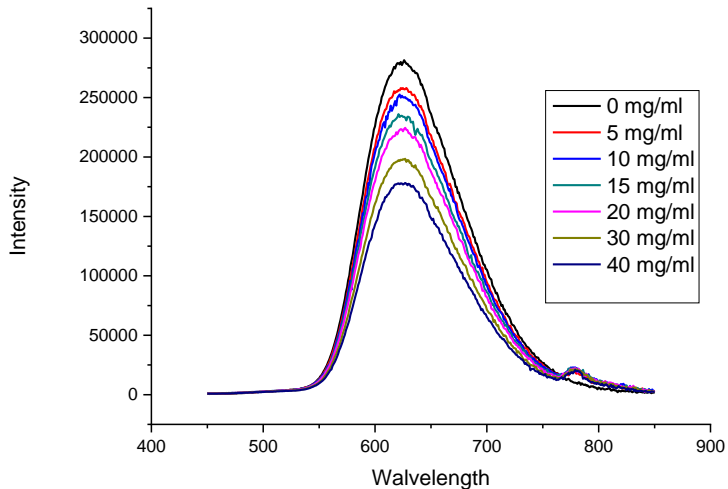
- ▶ **MDA-MB-231** → Triple-negative breast cancer (рак молочной железы)
- ▶ **MCF-7** → hormone-dependent breast cancer (рак молочной железы)
- ▶ **MRC-5** → human lung fibroblasts (здоровые фибробласты легких)



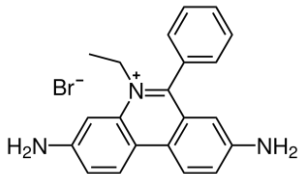
Комплексы Au(I): интеркаляция ДНК

23

Спектры флуоресценции EtBr-ДНК для 2

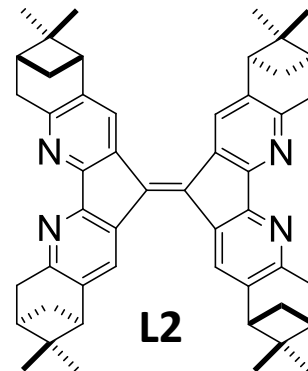
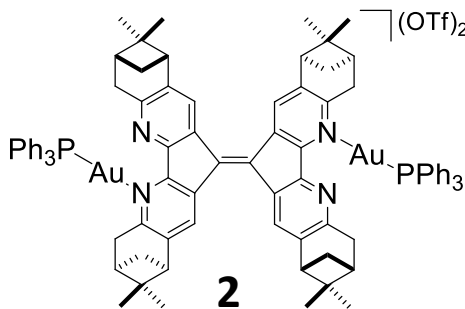


- EtBr → слабая флуоресценция
- EtBr-DNA → яркая флуоресценция
- Комплексы → тушение флуоресценции = интеркаляция (замещение EtBr на комплекс)



Константы тушения (K_{sv}) и связывания с ДНК (K)

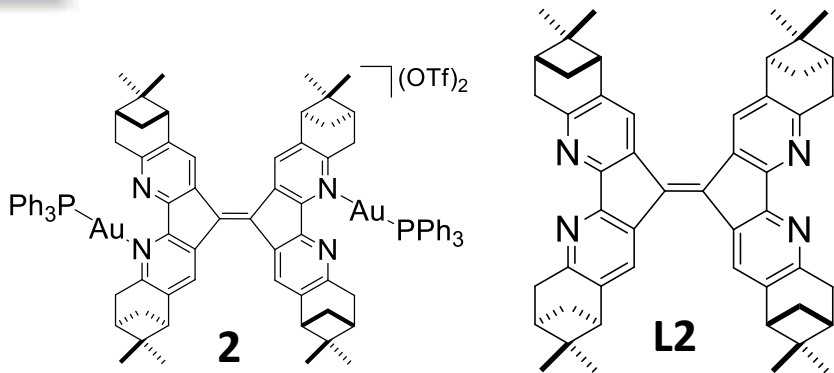
	$K_{sv}, 10^3 M^{-1}$	$K, 10^3 M^{-1}$
1	26.9 (± 0.9)	16.9 (± 0.7)
2	27.9 (± 0.6)	23 (± 1)
3	27.5 (± 0.8)	20 (± 3)
L1	11.0 (± 0.7)	4.5 (± 0.5)
L2	16.3 (± 0.4)	8 (± 1)
L3	-	-





Комплексы Au(I): активные формы кислорода

24

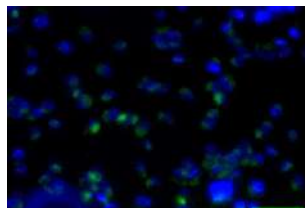
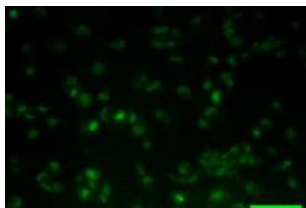
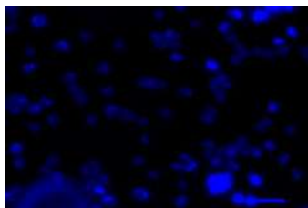


Hoechst

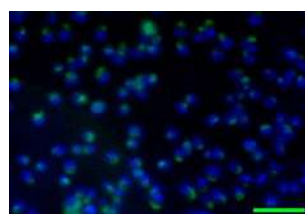
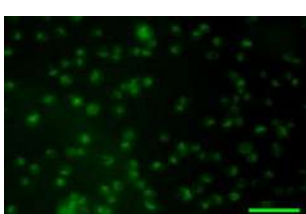
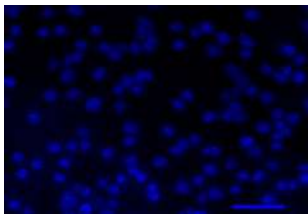
DCFDA

Объединенные

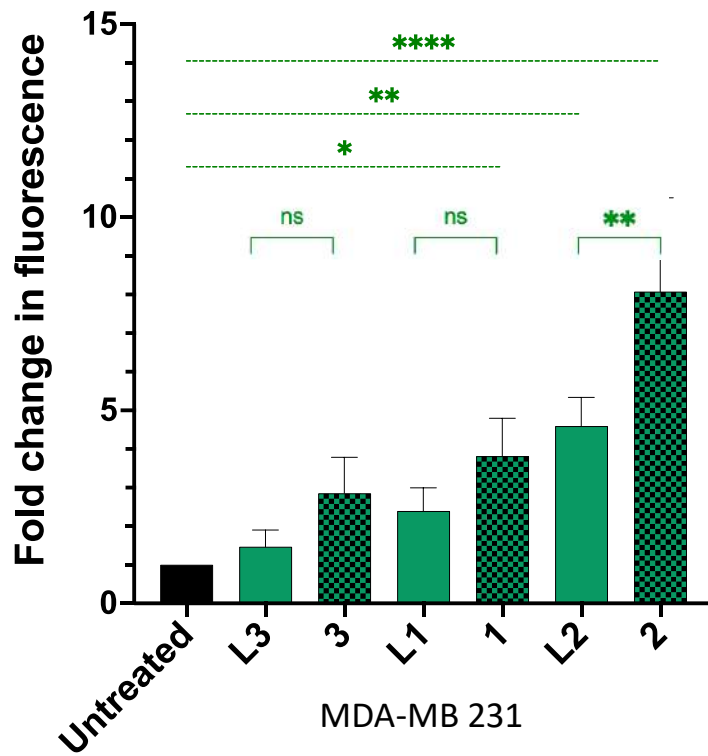
L2



2



АФК-эффект





- ❑ Несимметричная координация потенциально бидентатных лигандов к Au(I) более выгодна, чем симметричная (*анти*-хелатный эффект);
- ❑ Повышенная склонность Au(I) к аурофильным взаимодействиям приводит к необычной скрученно-мостиковой функции 2,2'-бипиридина;
- ❑ Комплексы Au(I) с редокс-активными дииминовыми лигандами – новые перспективные противораковые агенты мультимодального механизма действия.



Никита Шмелев



Тесфу Окубазghi



Елена Бардина



Е.В. Макотченко



Благодарности

27



П.А. Абрамов
В.Ю. Комаров
М.И. Рахманова
И.В. Мирзаева



Санкт-Петербургский
государственный университет
Институт химии

А.С. Новиков



А.В. Ткачев



Российский
научный
фонд

грант № 21-13-00092



生物及化學系
**Department of
Biology and Chemistry**

М.В. Бабак

Спасибо за внимание!

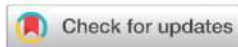


Chem Soc Rev

REVIEW ARTICLE

[View Article Online](#)

[View Journal](#) | [View Issue](#)



Dinuclear gold catalysis

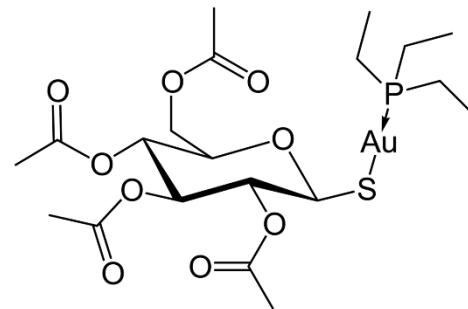
Cite this: *Chem. Soc. Rev.*, 2021,
50, 1874

Wenliang Wang,^a Cheng-Long Ji,^a Kai Liu,^a Chuan-Gang Zhao,^a Weipeng Li^a and
Jin Xie  ^{*ab}

- В некоторых случаях биядерные комплексы золота работают лучше, чем мооядерные из-за существования ауروفильных взаимодействий и других эффектов.
- Необходимо глубокое изучение механизма для понимания роли двух золотых центров в катализе. Что касается реакций сочетания, то сейчас мы знаем только то, что ауروفильное взаимодействие между двумя атомами золота может уменьшить его окислительно-восстановительный потенциал. Поэтому, когда стадия окисления биядерного комплекса является скоростью определяющей, вполне приемлемо, что реакция может протекать более гладко.
- В области фотокатализа исследования показали, что ауروفильное взаимодействие помогает уменьшить энергетический зазор между орбиталями HOMO и LUMO, что способствует электронному переходу.



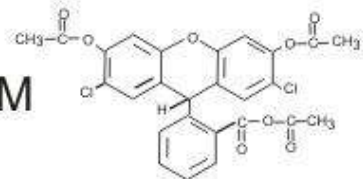
- 19 век - Роберт Кох использовал $K[Au(CN)_2]$ для уничтожения микробактерий, вызывающих туберкулез.
- 1934 - Жак Форестье использовал $K[Au(CN)_2]$ для лечения ревматоидного артрита → высокая токсичность.
- 1925-1982 – тиолатные комплексы золота(I) для лечения туберкулеза и ревматоидного артрита - санокризин, миокризин и солганол.
- 1982 - Ауранофин был внедрен в клиники для лечения ревматоидного артрита (Ридаура®)
- В настоящее время - Ауранофин проходит клинические испытания как противоопухолевое средство.





Au комплекс	Терапевтический эффект
Дитиокарбаматные комплексы Au(III)	<ul style="list-style-type: none">- помогают преодолеть внутреннюю и приобретенную резистентность к цисплатину;- реагируют с ДНК и вызывают повреждения, которые восстанавливаются менее эффективно, чем повреждения, вызванные цисплатином- подавляют активность протеасом и вызывают апоптоз за счет связывания субъединицы 20S протеасомного комплекса
Порфириновые комплексы Au(III)	<ul style="list-style-type: none">- индуцируют апоптоз в различных раковых клетках посредством остановки клеточного цикла;- ингибируют рост опухолевых ксенотрансплантатов у мышей
Комплексы Au(I) с дифосфинами и N-гетероциклическими карбенами	<ul style="list-style-type: none">- вызывают апоптоз путем ингибирования тиоредоксина и тиоредоксинредуктазы в митохондриях, что приводит к усилению окислительного стресса и потере мембранного потенциала митохондрий

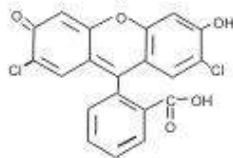
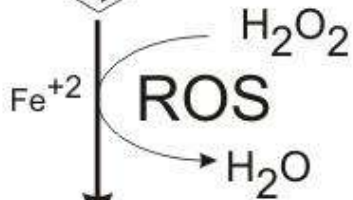
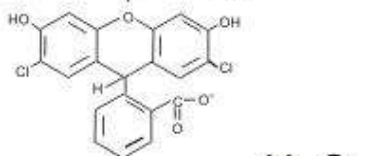
H₂DCFDA-AM



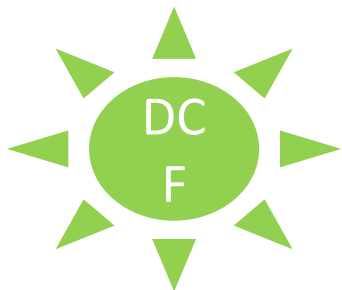
Cell Membrane

Cellular Esterase Activity

H₂DCF
(Non-fluorescent)



DCF
(Fluorescent)



ROS detection by
fluorescence
microscopy

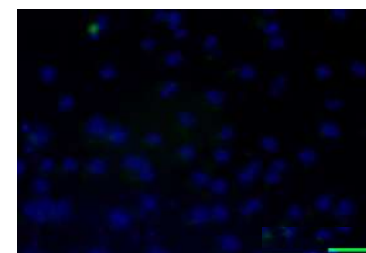
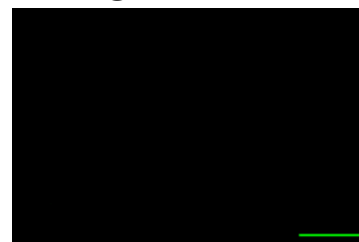
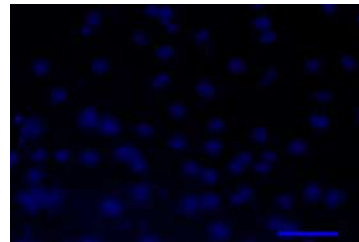


Hoechst

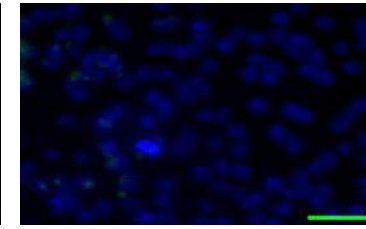
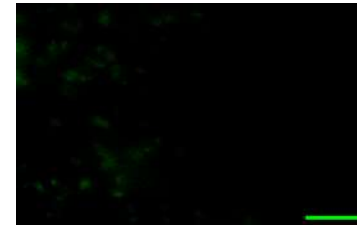
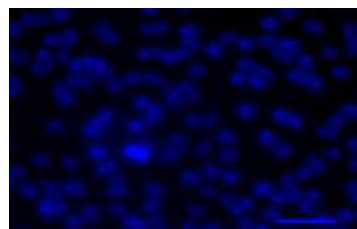
DCFDA

Combined

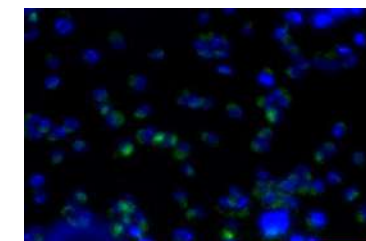
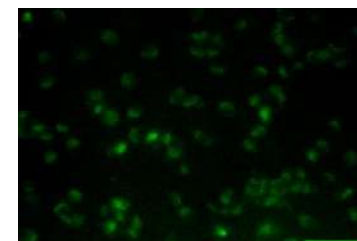
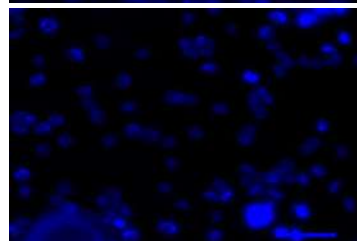
Control



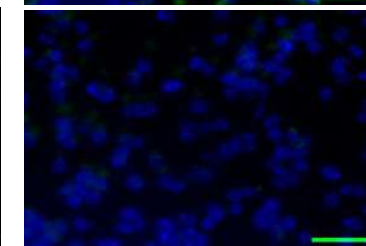
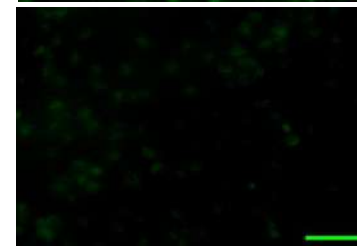
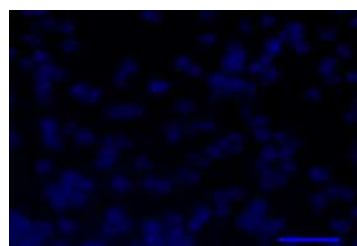
L1



L2



L3



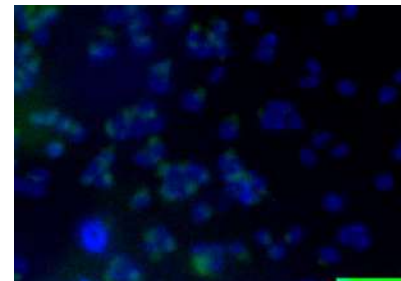
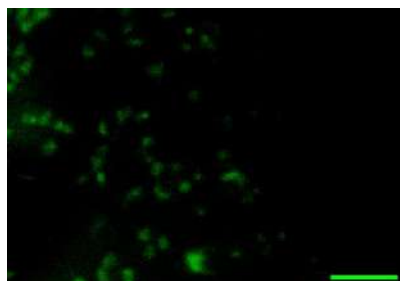
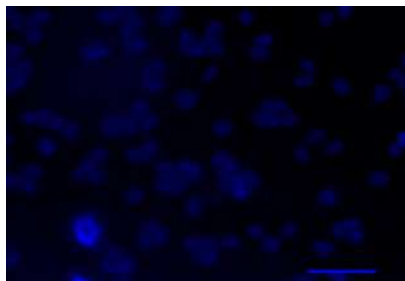
Scale bar $\frac{0.1\text{m}}{\text{m}}$

Hoechst

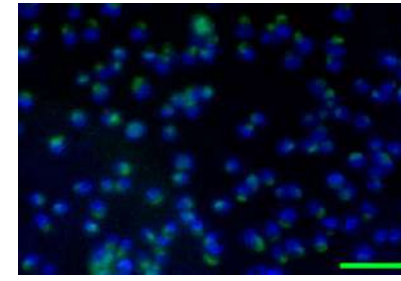
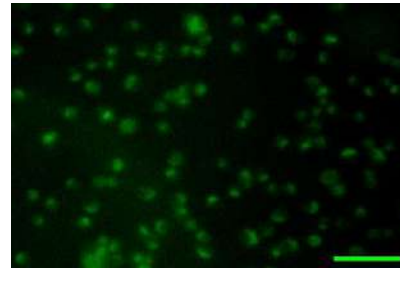
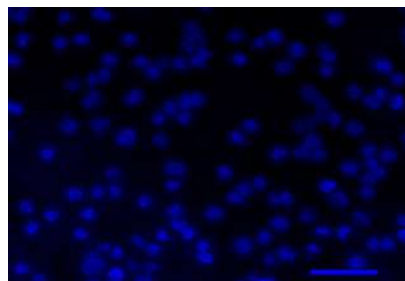
DCFDA

Combined

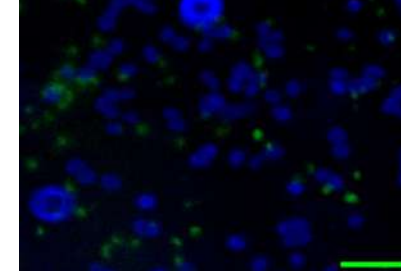
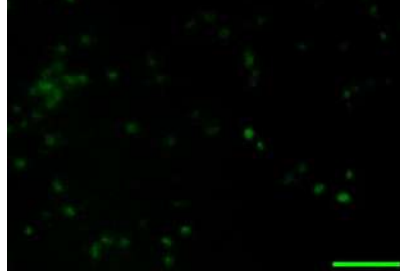
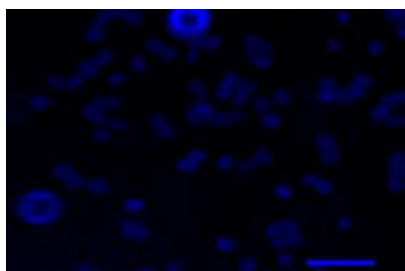
1



2



3

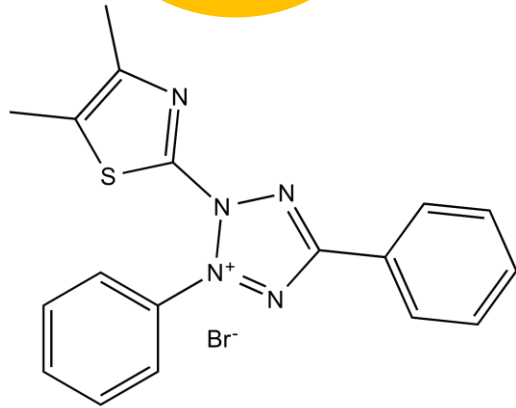
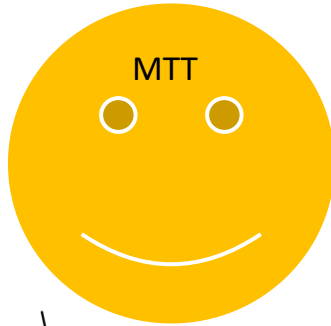


Scale bar

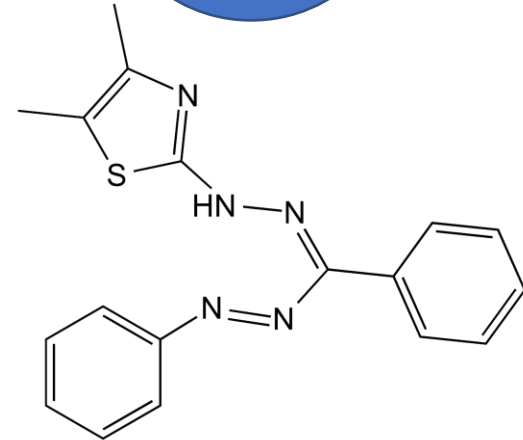
0.1mm



Investigation of the anticancer activity, MTT assay



Mitochondrial Reductase



3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
(MTT)

(*E,Z*)-5-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-1,3-diphenylformazan
(Formazan)