УДК 546.4+546.05+546.55+546.43+544.472+544.476.2

К 90-летию академика Ю.А. Золотова

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ Au(III)

© 2022 г. И. А. Луценко^{1, *}, О. В. Лосева², А. В. Иванов², И. А. Мальянц³, В. О. Шендер³, М. А. Кискин¹, И. Л. Еременко^{1, 4}

¹Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия ²Институт геологии и природопользования ДВО РАН, Благовещенск, Россия ³Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА, Москва, Россия ⁴4Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия *e-mail: irinalu05@rambler.ru Поступила в редакцию 26.05.2022 г. После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 16.06.2022 г.

Взаимодействием раствора H[AuCl₄] с 1,10-фенантролином (Phen) в ацетонитриле получен комплекс состава (H₂Phen)[AuCl₄]Cl (I). По данным PCA (CCDC № 2165199) в структуре I Phen представлен необычной дважды протонированной (катионной) формой (H₂Phen)²⁺. Взаимное объединение ионных структурных единиц ([AuCl₄]⁻, Cl⁻ и (H₂Phen)²⁺) водородными связями D–H…Cl (D = N, C) приводит к формированию супрамолекулярных 2D-псевдополимерных слоев. Биологическая активность I была измерена в отношении тестовой линии клеток аденокарциномы яичника человека (SKOV3). По данным МТТ-теста вычислена доза полумаксимального ингибирования, показавшая высокую избирательность I по отношению к раковым клеткам, которая сочетается с низкой токсичностью для клеток здоровых фибробластов.

Ключевые слова: золото(III), 1,10-фенантролин, молекулярная структура, биологическая активность, аденокрцинома яичника, цитотоксичность **DOL** 10,21857/S0122244X27700062

DOI: 10.31857/S0132344X22700062

Известно, что в медицинской практике широко используются металлосодержащие препараты, в первую очередь, содержащие платину, которые демонстрируют высокие противораковые свойства. Однако в последние два десятилетия химики, биологи, медики и другие исследователи стали направлять свои усилия на развитие синтетических путей и различного рода биологических исследований "неплатиновых" противоопухолевых агентов на основе биоэссенциальных (жизненно важных) металлов Cu, Zn, Fe, Co и др. [1–7]. Такой поворот в поисковых работах исследователей связан с несколькими причинам, во-первых, с поиском более дешевых препаратов, а во-вторых, с уменьшением токсических свойств лекарств. (Конечно, здесь следует учитывать также технологические проблемы производства, способы выбора и свойства органических лигандов для получения таких соединений.) С другой стороны, в настоящее время становятся актуальными соединения на основе Ru, Ga, Au, обладающие хорошими антипролиферативными (направлены на подавление избыточного размножения клеток)

свойствами [8-10]. Золото, в многообразии его форм, используется в медицине на всем протяжении истории цивилизации - от архаичных "эликсира жизни, киновари" [11, 12] до вполне реальных терапевтических средств, например против ревматоидного артрита (тиолаты золота [13, 14]). Но именно в XX веке радиоактивное золото-198 стало применяться в противоопухолевой терапии оно химически инертно, ингибирует формирование внутриполостной жидкости и имеет относительно короткий период полураспада (2-7 сут) [15]. Изоэлектронное строение Au(III) и Pt(II) (d^8) , обусловливающее формирование плоско-квадратных комплексов и относительно низкую кинетику лигандного обмена, создает предпосылки для разработки и тестирования комплексов на основе золота в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов. Ранее в [16-18] при исследовании комплексов золота(III) с разнообразными N-донорными лигандами было установлено, что эти соединения проявляют стабильность в физиологических условиях, показывая высокую цитотоксическую активность в отношении клеток рака яичника (А2780), а также способны преодолевать явления резистентности. Поэтому целью настоящей работы явился синтез комплекса золота(III) с 1,10-фенантролином (**Phen**) (H₂Phen)[AuCl₄]Cl (**I**), установление его структуры и определение биологической активности в отношении клеток аденокарциномы яичника человека (**SKOV3**) для комплекса I и ранее описанных дитиокарбаматно-хлоридных комплексов золота(III) состава [Au(S₂CNR₂)Cl₂] (R = CH₃, ${}^{i}C_{3}H_{7}$) [19].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез комплекса проводили на воздухе с использованием дистиллированной воды, 1,10-фенантролина (98%, Acros), ацетонитрила ("ос. ч.", Химмед), соляной ("х. ч.", Химмед) и азотной (65%, "х. ч.", Химмед) кислот.

Элементный анализ выполняли на автоматическом C,H,N-анализаторе Carlo Erba EA 1108. ИК-спектры соединения регистрировали на ИКспектрофотометре с Фурье-преобразованием Perkin-Elmer Spectrum 65 методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в интервале частот 400–4000 см⁻¹.

Синтез (H₂Phen)[AuCl₄]Cl (I). Навеску Phen (0.18 г, 1 ммоль) растворяли в 20 мл MeCN. В полученный раствор добавляли 2 мл AuCl₃ (в 2 M HCl), содержащего 22 мг золота и выдерживали при постоянном перемешивании 40 мин (60°C). Раствор отфильтровывали и оставляли испаряться при комнатной температуре. Через сутки образовались кристаллы соломенного цвета, которые отделяли от маточного раствора декантацией и сушили на воздухе. Выход I 0.25 г (76%).

Найдено, %:	C 44.23;	H 3.06;	N 4.41.
Для C ₂₄ H ₁₈ O ₁₂ N ₂	$Cu_2(I)$		
Вычислено, %:	C 44.11;	H 2.88;	N 4.29.

ИК (НПВО; v, см⁻¹): 3141 сл, 3130 о.сл, 3061 о.сл, 2656 у.сл, 2579 у.сл, 2043 о.сл, 1672 о.с, 1582 ср, 1468 о.с, 1426 ср, 1383 ср, 1365 сл, 1297 о.с, 1235 ср, 1191 о.с, 1143 о.сл, 1125 ср, 1104 сл, 1258 сл, 1076 ср, 1017 о.с, 992 ср, 930 с, 885 сл, 851 сл, 803 о.сл, 753 о.с, 698 ср, 592 ср, 547 ср.

РСА комплекса I проводили при 150 К на дифрактометре Bruker Арех II (ССD-детектор, Мо K_{α} , $\lambda = 0.71073$ Å, графитовый монохроматор). Проведен полуэмпирический учет поглощения с помощью программы SADABS [20]. Структура расшифрована с использованием программы ShelXT [21] и уточнена в полноматричном МНК с помощью программы SHELXL-2018/3 [22] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом водорода при атоме азота локализован из разностных Фурье-синтезов, положения атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически. Все они уточнены в изотропном приближении в модели "наездника". Основные кристаллографические данные и параметры уточнения следующие: $C_{12}H_{10}AuCl_5N_2$, M = 556.44 г/моль, моноклинная пространственная группа C2/c, a = 22.1986(13), b = 9.7043(5), c = 7.1404(5) Å, $\beta = 94.404(2)^\circ$, V = 1533.66(16) Å³, ρ (выч.) = 2.410 г/см³, Z = 4, угол сканирования 2.29° < θ < 30.61°, μ (Mo) = 10.452 мм⁻¹, измерено 9145 отражений, 2057 из которых с $I \ge 2\sigma$, $R_{int} = 0.0386$, $R_1 = 0.0244$ и $wR_2 = 0.0717$ по наблюдаемым рефлексам с $F > 2\sigma(F^2)$ и $R_1 = 0.0285$ и $wR_2 = 0.0754$ по всем отражениям, число уточняемых параметров – 96.

Полный набор рентгеноструктурных параметров депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2165199; deposit@ccdc.cam.uk).

МТТ-тест. Цитотоксический эффект различных концентраций комплекса I и комплекса состава $[Au(S_2CNR_2)Cl_2]$ на клеточной линии аденокарциномы яичника человека (SKOV3) и первичной культуре дермальных фибробластов человека (HDF) был измерен с помощью МТТ-теста. Данный тест основан на измерении активности митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы и широко используется для оценки противоопухолевой активности потенциальных препаратов in vitro. По ланным МТТ-теста была вычислена доза полумаксимального ингибирования (ІС50) для обоих веществ. Клетки SKOV3 получены из коллекции АТСС, первичная культура HDF была ранее получена от здорового донора. Клетки SKOV3 и HDF культивировались в среде DMEM (10% FBS, 2 mM глутамин, 1% гентамицин). Культивирование клеток осуществлялось в пластиковых флаконах в стерильных условиях, клетки инкубировались при 37°С в условиях 5% СО₂.

Стоковые растворы (50 mM) соединений I, $[Au{S_2CN(CH_3)_2}Cl_2]$ и $[Au{S_2CN(^iC_3H_7)_2}Cl_2]$ [19] были приготовлены в ДМСО в соответствии с методикой [6]. Конечный объем среды в лунках составлял 100 мкл. Через 48 ч с момента добавления препаратов жизнеспособность клеток измеряли с помощью реагента МТТ (Sigma). В лунки с клетками (к 100 мкл среды) добавляли по 10 мкл рабочего раствора МТТ (7 мг/мл), инкубировали в течение 3 ч, после чего среду заменяли на раствор ДМСО. С помощью планшетного спектрофотометра (TECAN Infinite M Plex) определяли оптическую плотность каждой лунки при 570 нм с последующим вычитанием фонового поглощения. Значение концентрации, вызывающее 50% ингибирования роста популяции клеток (IC50), определено на основе дозозависимых кривых.

Тип контакта –	Расстояние, Å			D-Н Аграл	Преобразование
	D–H	HA	DA	D -11А, град	симметрии
N(1)-HCl(3)	0.93(4)	2.11(4)	3.015(3)	166(3)	
C(1)-HCl(2)	0.95	2.75	3.634(4)	156	x, 1-y, 1/2+z
C(6)-HCl(2)	0.95	2.876	3.759(4)	155	x, 1-y, 1/2+z
C(6)–HCl(3)	0.95	2.849	3.505(4)	127	x, -1 + y, z

Таблица 1. Параметры Н-контактов в кристалле І

Таблица 2. Дозы (IC₅₀) воздействия комплекса I и цисплатина (СР) на SKOV3 и HDF

Комплекс	IС ₅₀ , мн	Питеротура	
	SKOV3	HDF	литература
Ι	27	>150	Настоящая работа
$[Au\{S_2CN(CH_3)_2\}Cl_2]$	0.7	1.42	[19]
$[Au{S_2CN(^iC_3H_7)_2}Cl_2]$	1.56	0.45	[19]
СР	6.5	22	

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным PCA, ионное соединение I, включающее плоско-квадратный анион [AuCl₄]⁻ (Au-Cl 2.2800(11), 2.2875(6) Å, ClAuCl 89.63(3)°, 90.37(3)°, 180°), анион хлора и дважды протонированную форму фенантролина $(H_2Phen)^{2+}$, кристаллизуется в моноклинной пространственной группе C2/c. В кристалле атом Au располагается на центре инверсии, через дискретный атом хлора Cl(3) и катион $(H_2Phen)^{2+}$ (между парами атомов C(5) и С(5А), С(6) и С(6А)) проходит ось второго порядка. Атомы Н при атомах азота N(1) и углерода C(6) катиона $(H_2Phen)^{2+}$ участвуют в образовании Н-связей с атомом Cl(3), формируя бесконечную супрамолекулярную ленту вдоль оси 0b (рис. 1a, основные параметры Н-связей приведены в табл. 1). Соседние цепочки связаны в псевдополимерный слой (hkl = 1, 0, -1) за счет контактов C–H...Cl, образуемых двумя диагонально ориентированными атомами хлора Cl(2) аниона $[AuCl_4]^-$ и четырьмя атомами Н при атомах углерода в четырех ближайших катионах (H₂Phen)²⁺ (рис. 1а, табл. 1).

Биологические испытания были проведены в отношении аденокарциномы яичника SKOV3 для I и ранее структурно охарактеризованных дитио-карбаматно-хлоридных комплексов состава $[Au\{S_2CN(CH_3)_2\}Cl_2], [Au\{S_2CN(^iC_3H_7)_2\}Cl_2]$ [19]. Цитотоксичность соединений была определена в отношении клеток аденокарциномы яичника человека SKOV3 и первичной культуры фибробластов человека линии HDF в качестве неопухоле-

вого контроля. Перспективными считаются препараты, которые вызывают гибель опухолевых клеток при минимальных концентрациях, при этом в меньшей степени нарушая жизнеспособность нормальных клеток. Комплекс I более токсичен для опухолевых клеток, чем для здоровых фибробластов (рис. 2). IC50 для SKOV3 и HDF составляет 27 мкМ и >150 мкМ соответственно. Комплекс I менее токсичен для клеток аденокарциномы яичника, чем цисплатин (СР), но при этом значительно безопаснее для здоровых фибробластов (величина токсичности почти в 7 раз меньше, чем у СР) (табл. 2). Таким образом, І может рассматриваться для дальнейшего изучения в качестве потенциального противоопухолевого средства.

В [18] для комплекса золота с координированным фенантролином [Au(Phen)Cl₂]Сl была исследована цитотоксичность в отношении нескольких раковых линий CCRF-CEM (лейкемия) и А2780 (рак яичника). Анализ полученных профилей цитотоксичности показывает схожесть с СР, однако преодолевает устойчивость к СР, показывая эффективность в отношении резистентной линии. Для сравнения противоопухолевой эффективности комплексов на основе Au(III) были исследованы ранее структурно охарактеризовандитиокарбаматно-хлоридные комплексы ные $[Au{S_2CN(CH_3)_2}Cl_2]$ и $[Au{S_2CN(iC_3H_7)_2}Cl_2]$ [19]. Однако в отличие от I, они характеризуются повышенной токсичность не только для опухолевых, но и для здоровых клеток (рис. 3; табл. 2), что существенно усложняет (но не исключает) воз-



Рис. 1. Фрагменты супрамолекулярной ленты (а) и 2D-псевдополимерного слоя (б) в кристалле І.

можность их использования в терапевтических целях.

Таким образом, в работе получен и структурно охарактеризован ионный комплекс золота(III) состава (H_2 Phen)[AuCl₄]Cl (I), включающий плоскоквадратный анион [AuCl₄]⁻ и редкую дважды протонированную форму фенантролина (H_2 Phen)²⁺. За счет системы водородных связей D–H···Cl (D = N, C) чередующиеся внешнесферные катионы $(H_2Phen)^{2+}$ и анионы Cl^- выстраивают псевдополимерные ленты, которые объединяются анионами золота(III) в 2D-супрамолекулярные слои. Для исследованного соединения I экспериментально выявлена высокая противоопухолевая активность в отношении клеток аденокарциномы яичника человека (SKOV3), которая сочетается с низкой токсичностью для здоровых клеток пер-



Рис. 2. Результаты цитотоксичности для I. Выживаемость клеток HDF (1) и SKOV3 (2), инкубированных с различными концентрациями I или ДМСО в качестве контроля. (Представлено среднее значение MTT-индекса ± стандартное от-клонение, рассчитанное по данным 3 измерений.)



Puc. 3. Результаты исследования цитотоксичности $[Au{S_2CN(CH_3)_2}Cl_2]$ (a) и $[Au{S_2CN({}^iC_3H_7)_2}Cl_2]$ (б). Выживаемость клеток HDF (*1*) и SKOV3 (*2*), инкубированных с различными концентрациями или ДМСО в качестве контроля. (Представлено среднее значение MTT-индекса ± стандартное отклонение, рассчитанное по данным 3 измерений.)

вичной культуры дермальных фибробластов человека.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Рентгенодифракционные исследования, элементный анализ и ИК-спектроскопия выполнены с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22–13–00175).

КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ том 48 № 12 2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barry N.P.E., Sadler P.J. // Chem. Commun. 2013. V. 49. P. 5106.
- Ott I., Gust R. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2007. V. 340. P. 117.
- 3. *Ndagi U., Mhlongo N., Soliman M. //* Drug Des. Devel. Ther. 2017. V. 11. P. 599.
- Perontsis S., Geromichalou E., Perdih F. et al. // J. Inorg. Biochem. 2020. P. 111213.
- Луценко И.А., Никифорова М.Е., Кошенскова К.А. и др. // Коорд. химия. 2022. Т. 48. С. 83 (Lutsenko I.A., Nikiforova M.E., Koshenscova K.A. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2021. V. 47. P. 881). https://doi.org/10.1134/S1070328421350013

- 6. *Ngwane A.H., Petersen R.-D., Baker B.* // IUBMB Life. 2019. P. 1.
- El-Ayaan U., Abdel-Aziz A.M. // Eur. J. Med. Chem. 2005. V. 40. P. 1214.
- Deo K.M., Pages B.J., Ang D.L. // Inter. J. Mol. Sci. 2016. V. 17. P. 1818.
- Eryazici I., Moorefield C.N., Newkome G.R. // Chem. Rev. 2008. V. 108. P. 1834.
- 10. Ott I. // Coord. Chem. Rev. 2009. V. 253. P. 1670.
- 11. *Kauffman G.B.* // Gold Bulletin. 1985. V. 18. № 1. P. 31.
- Mahdihassan S. // Am. J. Chin. Med. 1985. V. 13. № 3. P. 93.
- Menard H.A., Beaudet F., Davis P. et al. // J. Rheumatol. Suppl. 1982. V. 8. P. 179.
- 14. *Silver S.* Radioactive Isotopes in Medicine and Biology Medicine. Philadelphia: Lea & Febiger, 1962. 347 p.

- 15. Parish R.V. // Gold Bulletin. 1987. V. 20. № 1. P. 3.
- Calamai P., Carotti S., Guerri A. et al. // Anticancer. Drug. Des. 1998. V. 13. P. 67.
- Marcon G., Carotti S., Coronello M. et al. // J. Med. Chem. 2002. V. 45. P. 1672.
- Messori L., Abbate F., Marcon G. et al. // J. Med. Chem. 2000. V. 43. P. 3541.
- Лосева О.В., Родина Т.А., Иванов А.В. и др. // Коорд. химия. 2018. Т. 44. С. 303 (Loseva O.V., Rodina T.A., Ivanov A.V. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2018. V. 44. P. 604). https://doi.org/10.1134/S107032841810007x
- 20. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M. et al. // J. Appl. Cryst. 2015. V. 48. P. 3.
- 21. Sheldrick G. M. // Acta Crystallogr. A. 2015. V. 71. P. 3.
- 22. Sheldrick G. // Acta Crystallogr. C. 2015. V. 71. P. 3.