



Иркутск, 6 сентября 2023 г.

## КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ С РЕДОКС-АКТИВНЫМИ БИС(ИМИНО)АЦЕНАФТЕНАМИ: ОТ ПОЛУЧЕНИЯ ДО КАТАЛИТИЧЕСКИХ И БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

Н.Ф. Ромашев, Я.С. Фоменко, В.И. Комлягина, И.В. Бакаев,  
Е.Э. Бардина, А.Л. Гущин





# Лаборатория химии комплексных соединений ИНХ СО РАН

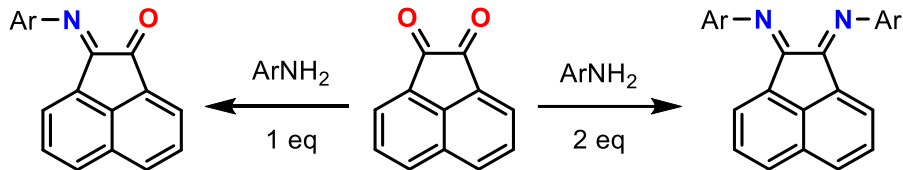




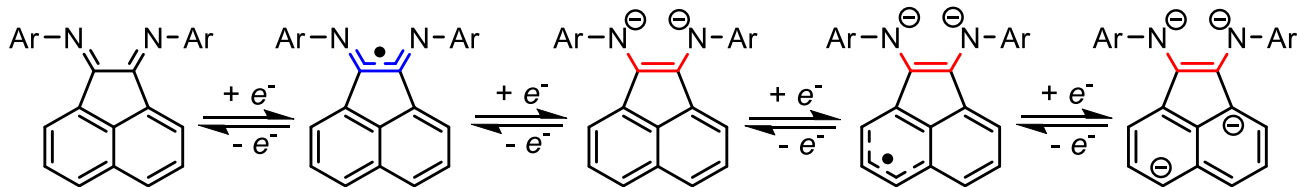


# Редокс-активные бис(имино)аценафтены

3

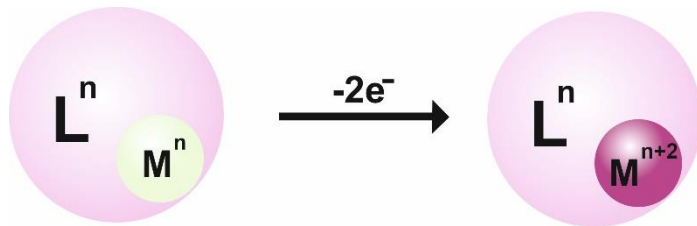


- ❑ Ароматические диимины, состоящие из центрального 1,4-дизабутадиенового фрагмента, дополненного нафталиновым остовом.
- ❑ Сильные  $\sigma$ -донорные и  $\pi$ -акцепторные свойства, обеспечивающие стабилизацию ионов металлов как в высоких, так и в низких степенях окисления.
- ❑ Анти,анти-конформация фрагмента  $\alpha$ -диимины способствует сильному хелатированию с металлическим центром.
- ❑ Могут обратимо принимать до четырех электронов и обратимо обмениваться ими с координирующим металлом. В составе металлокомплексов обычно находятся в трех различных редокс-состояниях.

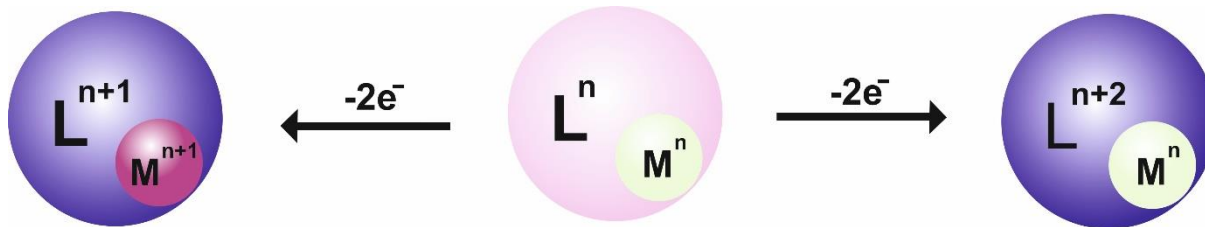




## Классические лиганды



## Редокс-активные лиганды





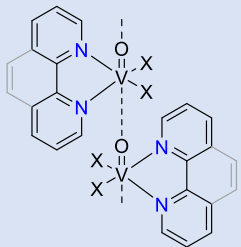




# Дииминные комплексы ванадия и меди

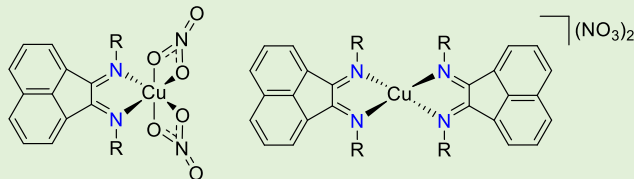
6

*Catalysts* 2019, 9(3), 217



$[VO(L)X_2]_n$  (L = bpy, phen; X = Cl, Br)

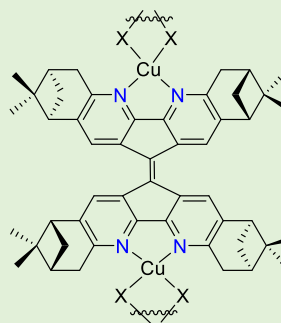
Неопубликованные результаты



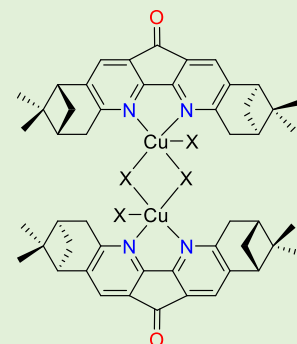
$[Cu(R-bian)(NO_3)_2]$

$[Cu(R-bian)_2](NO_3)_2$

*Molecules* 2022, 27, 4072



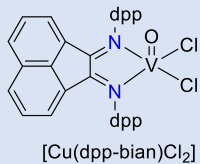
$[(CuX_2)_2(L-NNNN)]_n$  (X = Cl, Br)



$[CuX_2(L-NN)]_2$  (X = Cl, Br)

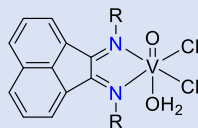
$CuX_2$   
 $Cu(NO_3)_2$   
 $VCl_3$

*New J. Chem.*, 2018,  
42, 16200



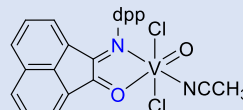
$[Cu(dpp-bian)Cl_2]$

*Catalysts* 2022, 12, 1168



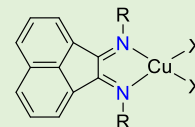
R = 4-Me-Ph, 2-Me-Ph

*Molecules* 2021, 26(18), 5706



$[VOCl_2(dpp-mian)(CH_3CN)]$

*Catalysts* 2023, 13(5), 849



R = 4-Me-Ph, 2-Me-Ph, tmp, dpp; X = Cl, Br





# Окисление циклогексана

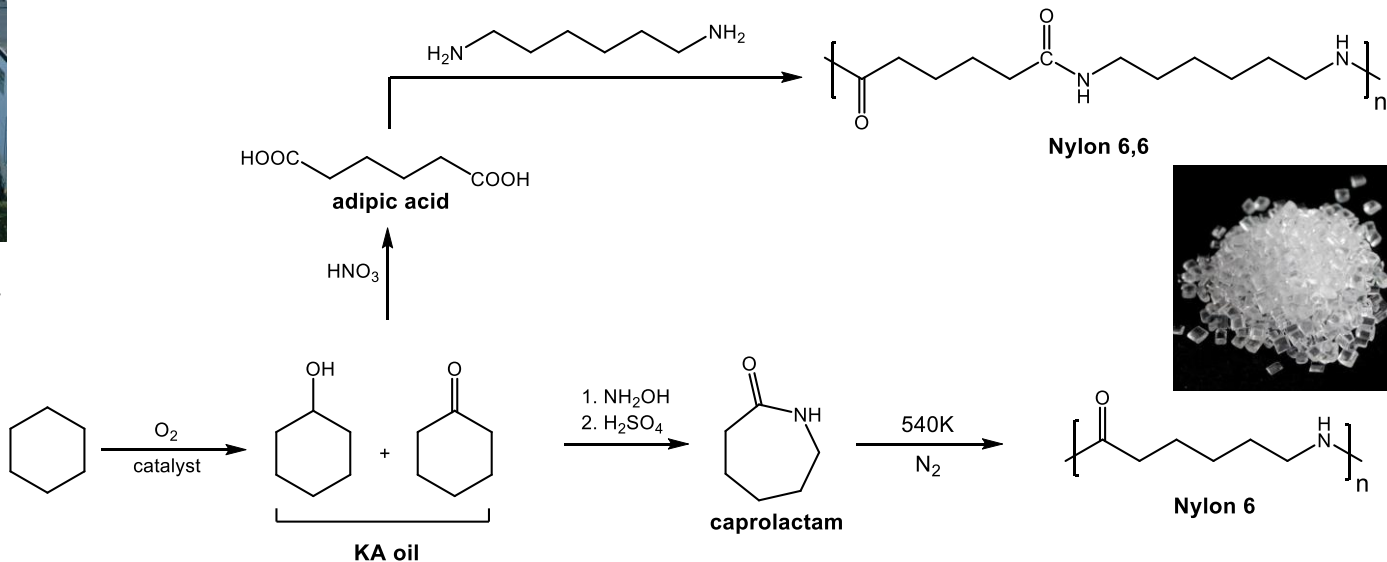
7



КуйбышевАзот (г. Тольятти) – лидер в производстве капролактама и продуктов его переработки

## Окисление циклогексана – важнейший промышленный процесс

- КА масло
- Адипиновая кислота
- Капролактам
- Полиамиды (нейлон 6,6 и нейлон 6)







# Каталитическое окисление циклогексана

8

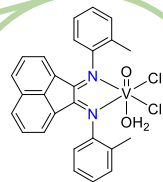
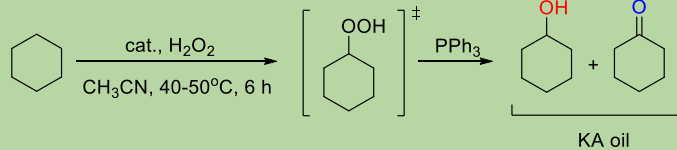
## Окисление циклогексана

Ванадий

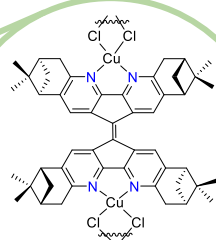
	KA oil, %
[VO(bpy)Cl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	39
[VO(phen)Cl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	27
[VO(phen)Br <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	24
[VO(bpy)Br <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	20
[VO(4-Me-Ph-bian)(H <sub>2</sub> O)Cl <sub>2</sub> ] + PCA	38
[VO(2-Me-Ph-bian)(H <sub>2</sub> O)Cl <sub>2</sub> ] + PCA	42
[VO(dpp-bian)Cl <sub>2</sub> ] + PCA	37
[VO(dpp-mian)(CH <sub>3</sub> CN)Cl <sub>2</sub> ] + PCA	43
{[VOCl(CF <sub>3</sub> -bian)(H <sub>2</sub> O)]{VOCl <sub>3</sub> (CF <sub>3</sub> -bian)}} + PCA	27

Медь

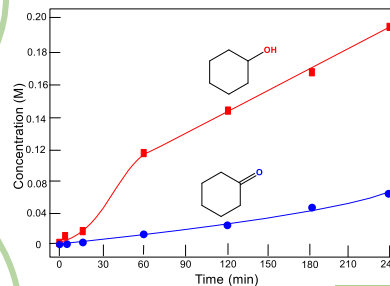
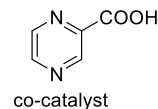
[CuBr <sub>2</sub> (L <sub>NN</sub> ) <sub>2</sub> ]	35
[CuCl <sub>2</sub> (L <sub>NN</sub> ) <sub>2</sub> ]	30
[(CuBr <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (L <sub>NNNN</sub> ) <sub>n</sub> ]	33
[(CuCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (L <sub>NNNN</sub> ) <sub>n</sub> ]	50
[Cu(4-OH-Ph-bian)Cl <sub>2</sub> ]	31
[Cu(4-OH-Ph-bian)Br <sub>2</sub> ]	31
Cu(3-Py-Ph-bian)Br <sub>2</sub> ]	32



Catalysts 2022, 12, 1168

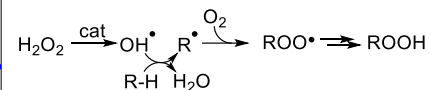


Molecules 2022, 27, 4072

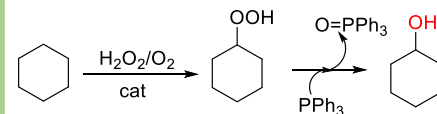


- Высокие выходы
- Низкая температура
- Атмосферное давление
- “Зеленый” окислитель
- Низкая нагрузка катализатора

### Механизм Фентона



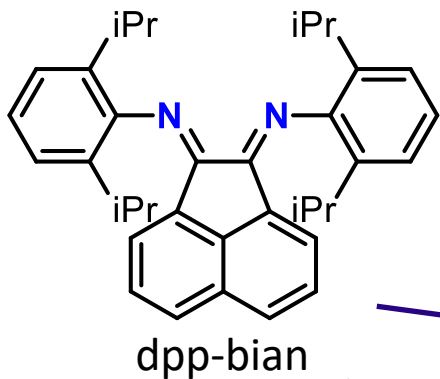
### Метод Шульпина



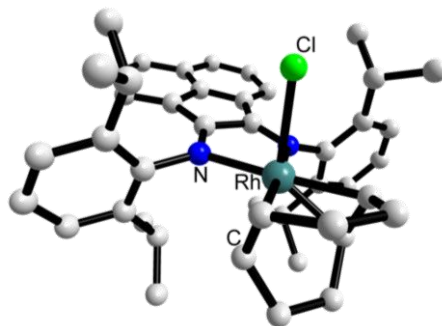


# Комплексы родия с dpp-bian

9



к.х.н. Ромашев Н.Ф.

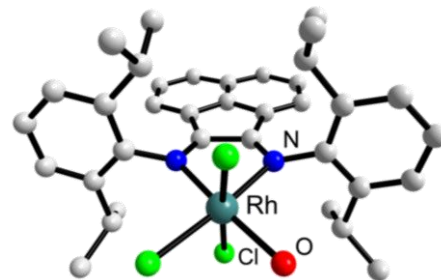
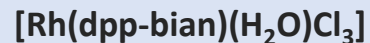
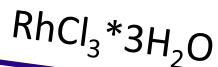


*Polyhedron*, 2019, 173, 114110

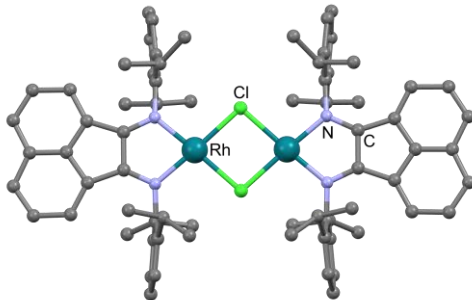


Диссоциирует в растворе на  
 $[Rh(cod)(dpp-bian)]^+$  и  $Cl^-$

Rh-Cl 2.58 Å



Металл- и лиганд-центрированные  
электрохимические переходы;  
Каталитическая активность в реакции  
электрохимического восстановления  $CO_2$



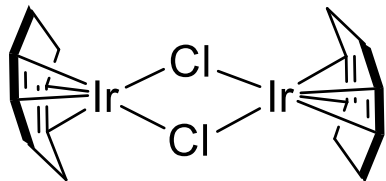
*Журнал структурной химии*, 2022, 63(2), 179

*Mendeleev Commun.*, 2020, 30(1), 81

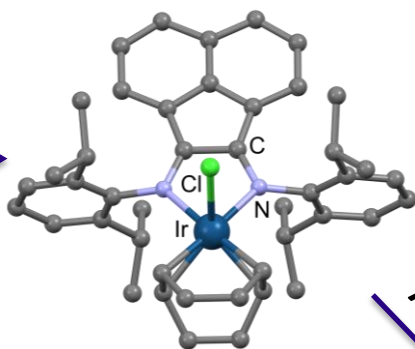


# Комплексы иридия с dpp-bian

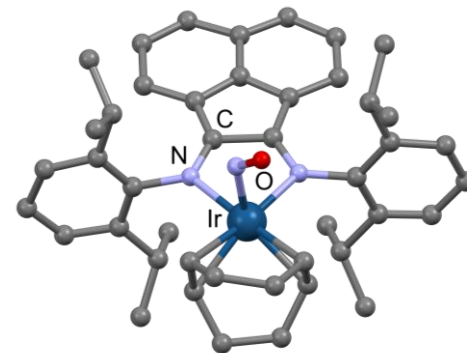
10



dpp-bian



NOBF<sub>4</sub>



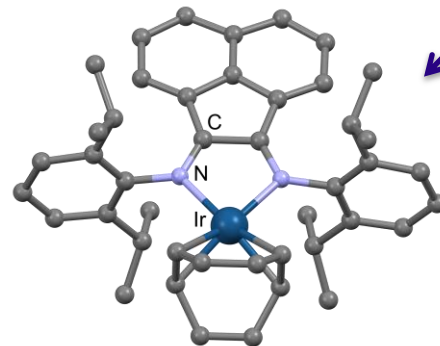
AgBF<sub>4</sub>

[Ir(cod)(dpp-bian)Cl]

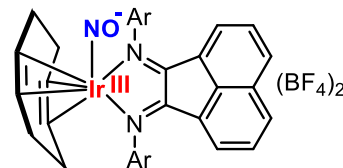
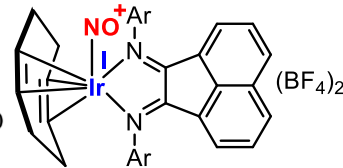
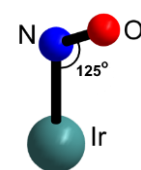
[Ir(cod)(NO)(dpp-bian)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

к.х.н. Ромашев Н.Ф.  
ОР101, 8 сентября, 15:30

Бакаев И.В.



-NOBF<sub>4</sub>



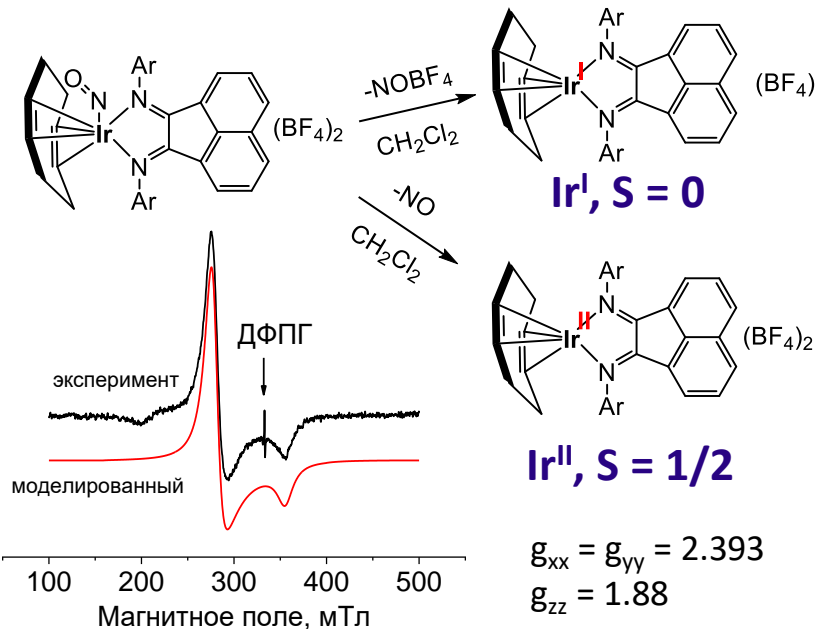
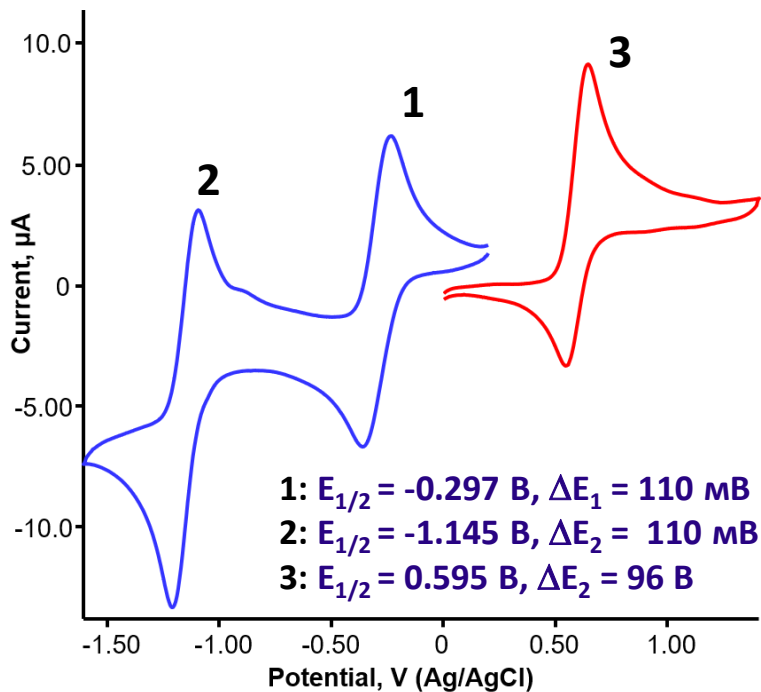
[Ir(cod)(dpp-bian)](BF<sub>4</sub>)



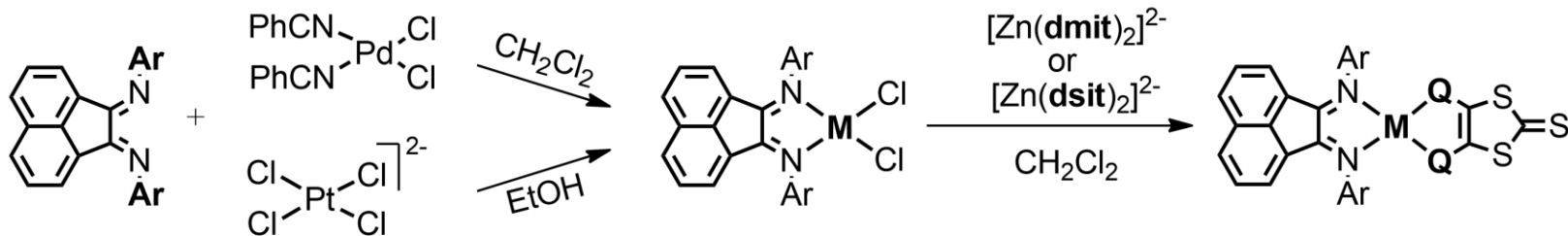
# Свойства комплексов Ir/bian

11

ЦВА [Ir(cod)(dpp-bian)Cl] в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0.1M  
Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, скорость сканирования 100 мВ/с

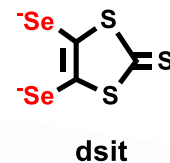
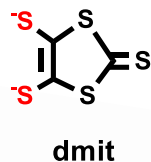


- ❑ Рассчитанная энергия разрыва связи Ir-NO составляет 173-179 кДж/моль
- ❑ Спиновая плотность практически полностью локализована на ионе иридия

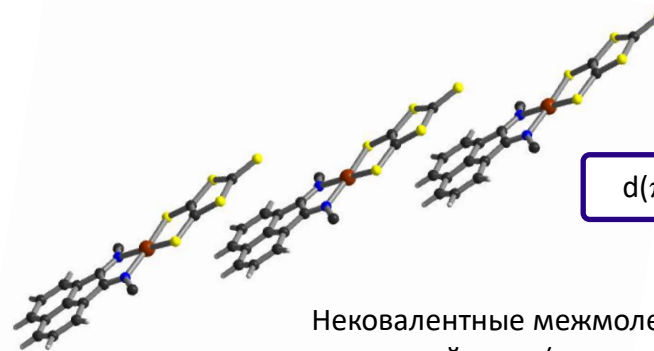
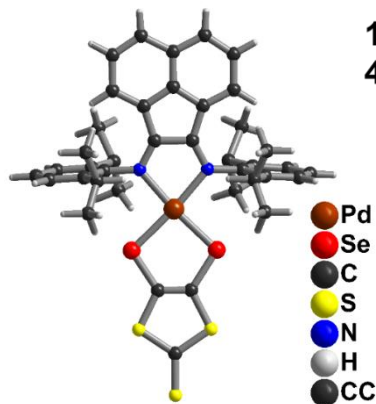


Ar = 2,6-*i*Pr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
dpp-bian

1: M = Pd  
4: M = Pt



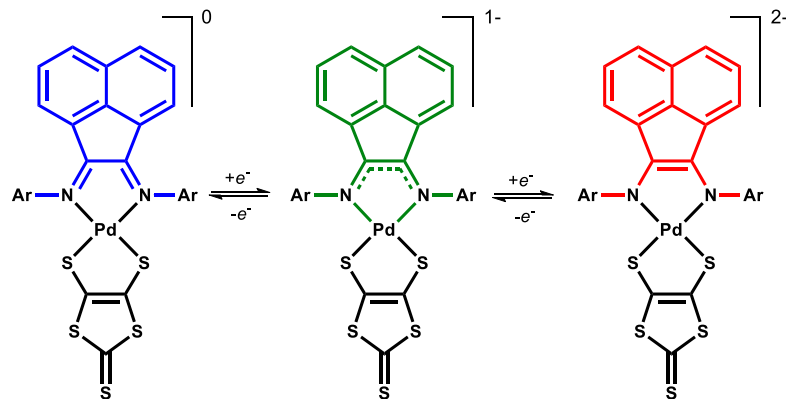
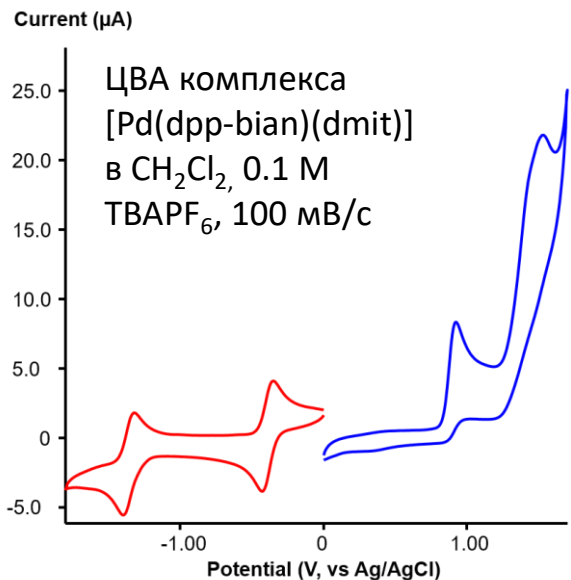
2: M = Pd, Q = S  
3: M = Pd, Q = Se  
5: M = Pt, Q = S  
6: M = Pt, Q = Se



$d(\pi-\pi) = 3.5 \text{ \AA}$

Нековалентные межмолекулярные взаимодействия ( $\pi$ - $\pi$  стеклинг, 4 ккал/моль)





Первый потенциал восстановления для комплексов: от -0.34 до -0.30 В отн. SHE  
 Редокс-процессы в клеточной среде: -0.4 В до +0.8 В отн. SHE

Комплекс	Восстановление, $E_{1/2}$ ( $\Delta E$ , мВ)	Окисление, $E_{pa}$
<b>[Pd(dpp-bian)(dmit)] (2)</b>	-0.39 (71), -1.37 (70)	0.92, 1.46
<b>[Pd(dpp-bian)(dsit)] (3)</b>	-0.42 (77), -1.38 (60)	0.97, 1.51
<b>[Pt(dpp-bian)(dmit)] (5)</b>	-0.43 (59), -1.42 (70)	0.93, 1.12
<b>[Pt(dpp-bian)(dsit)] (6)</b>	-0.42 (65), -1.40 (79)	1.01, 1.46



# Комплексы Pd/Pt-bian как противоопухолевые агенты 14

Связывание с ДНК  
+  
Активные формы кислорода

Комплекс	IC <sub>50</sub> [мкМ]			SF
	MDA-MB-231	MCF-7	MRC-5	
1	3.1 ± 0.9	7.0 ± 1.1	8.2 ± 1.5	2.6
2	> 1.1	> 1.1	> 1.1	-
3	> 0.9	> 0.9	> 0.9	-
4	2.2 ± 0.7	2.6 ± 0.6	6.2 ± 1.1	2.8
5	> 1.1	0.97 ± 0.05	> 1.1	-
6	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.4	> 1.8	> 1.4
Dpp-bian	> 11	> 11	> 11	-
Cisplatin	21 ± 5	9.6 ± 2.5	5.5 ± 0.4	0.3

## Мультимодальный механизм действия

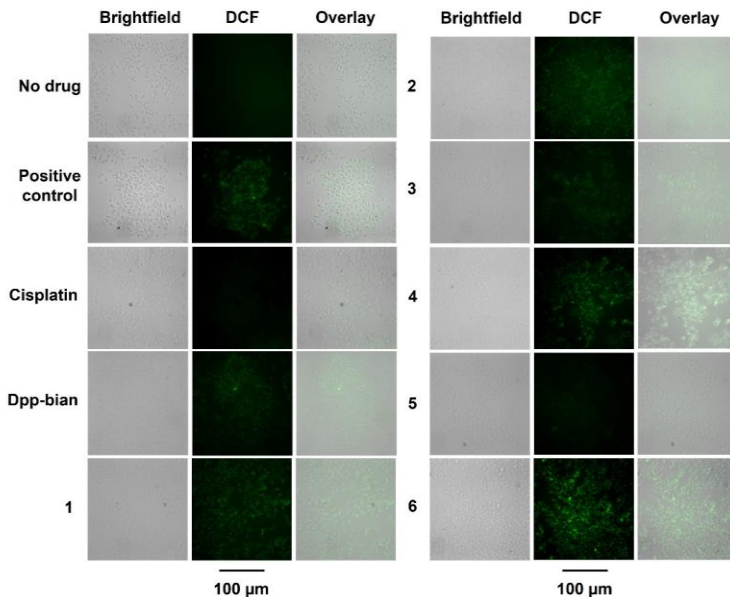
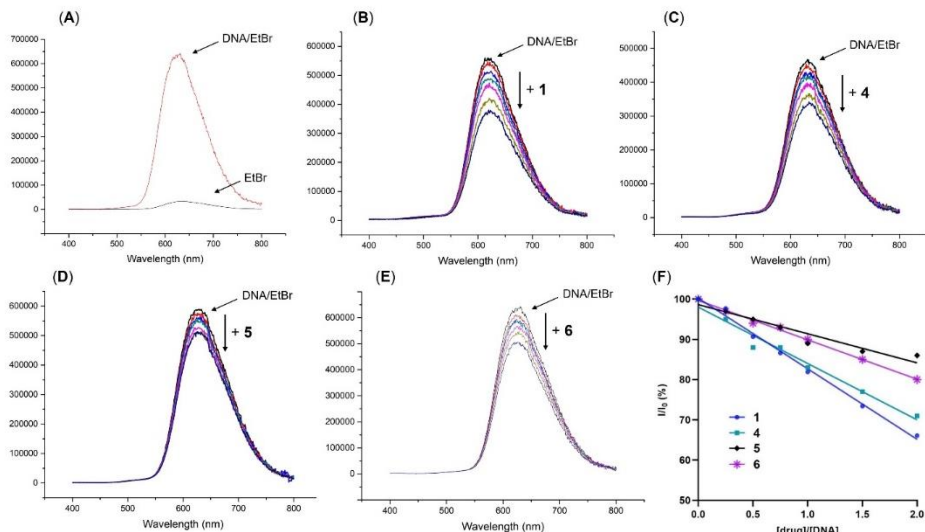
- ▶ Полициклические ароматические Ar-bian → интеркаляция ДНК
- ▶ Редокс-активная природа Ar-bian → генерация активных форм кислорода
- ▶ Хлоридные уходящие группы → взаимодействие с ДНК (ковалентная связь)
  - ▶ **MDA-MB-231** → Triple-negative breast cancer (рак молочной железы)
  - ▶ **MCF-7** → hormone-dependent breast cancer (рак молочной железы)
  - ▶ **MRC-5** → human lung fibroblasts (здоровые фибробласты легких)

Все комплексы имеют **более высокую токсичность** и **селективность** по отношению к раковым клеткам, чем цисплатин

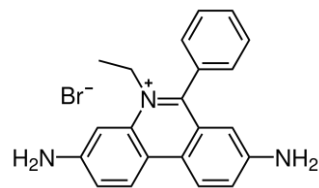


# Комплексы Pd/Pt-bian как противоопухолевые агенты 15

## Спектры флюоресценции



- EtBr → слабая флюоресценция
- EtBr-DNA → яркая флюоресценция
- Комплексы → тушение флюоресценции = интеркаляция (замещение EtBr на комплекс)

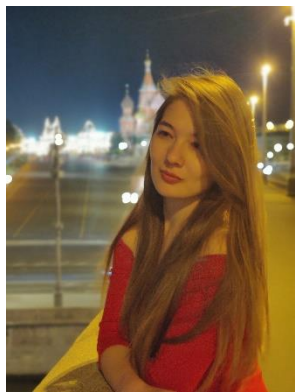
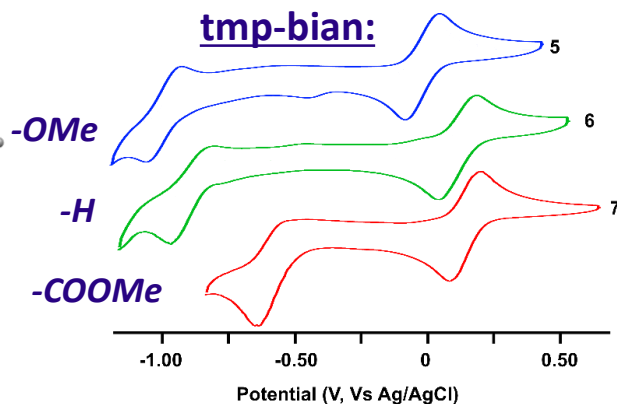
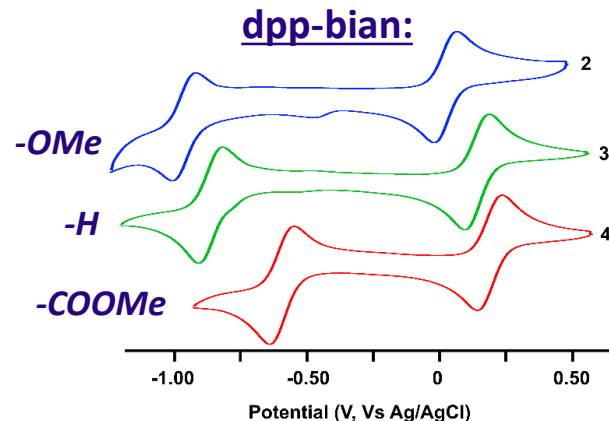
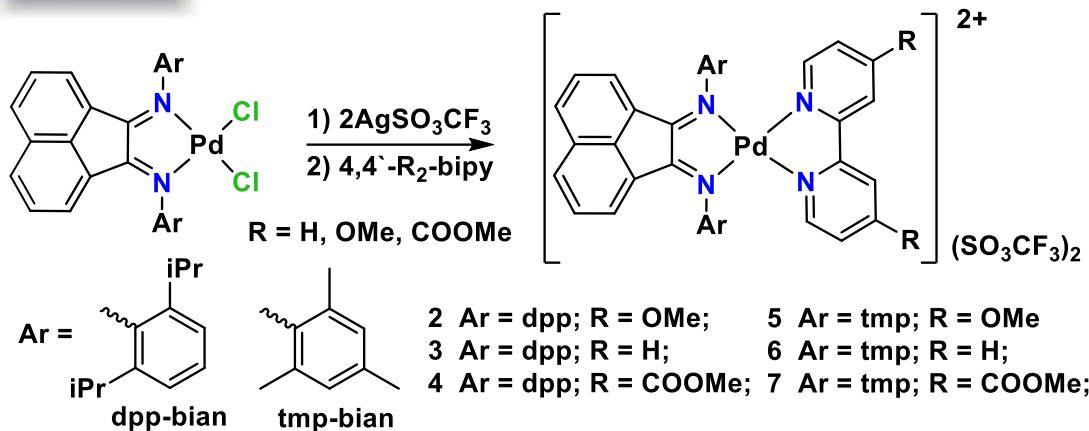


Редкие примеры комплексов Pt(II) и Pd(II), которые вызывают гибель раковых клеток в результате РОС эффекта как прямое следствие их редокс активности в биологически доступном редокс окне

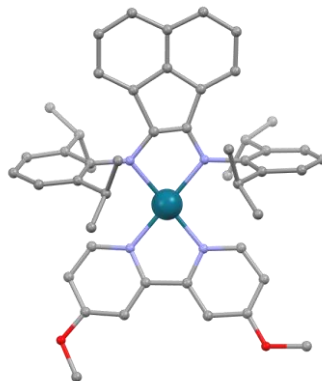
- ROS = активные формы кислорода - измеряются по зеленой флюоресценции от красителя 2',7'-дихлорфлюоресцеина (DCF)
- Все комплексы, за исключением 5, индуцировали сильный ROS эффект, аналогичный положительному контролю (комплекс Cu(II) с тиосемикарбазоном)



# Комплексы [Pd(bian)(bipy)](SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: синтез и свойства 16



Комлягина В.И.  
ОР85, 8 сентября, 12:15



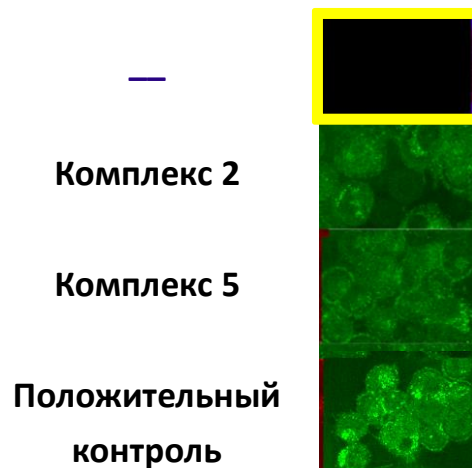


## MTT-Тест

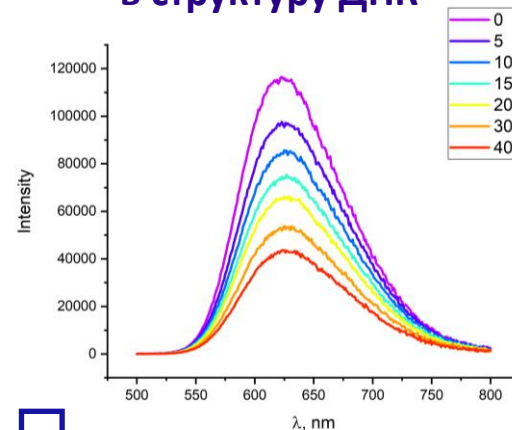
Комплекс	IC <sub>50</sub> [μM]		SF
	MDA-MB-231	MRC-5	
2	8 ± 3	12 ± 2	1.5
3	> 28.5	> 28.5	-
4	> 20	> 20	-
5	11 ± 3	> 50	> 4.5
6	23 ± 8	45 ± 5	2.0
7	15 ± 5	> 50	> 3.3
Цисплатин	21 ± 5	5.5 ± 0.4	0.3

- ❑ Более высокая растворимость в ДМСО и воде
- ❑ Комплексы 5 и 7 с tnp-bian – более высокие индексы селективности
- ❑ Более высокие константы связывания с ДНК

## Генерация АФК



## Интеркаляция в структуру ДНК



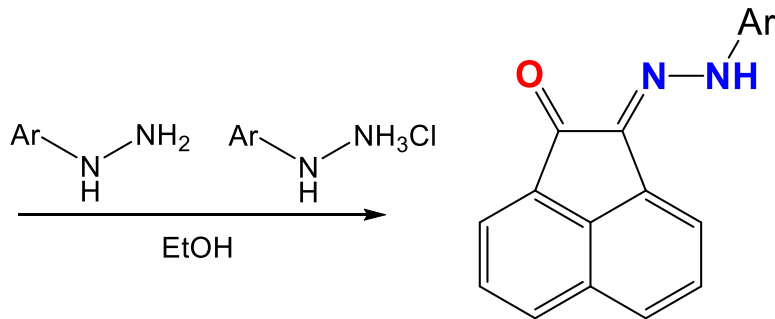
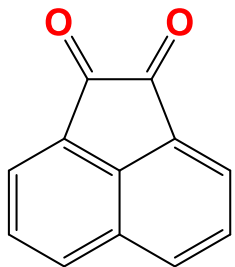
Комплекс 2  $K = 7.9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$

Комплексы 2-7:  
 $4.7 \cdot 10^4 - 1.0 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$   
EtBr:  $6.58 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$   
(ДНК тимуса теленка)

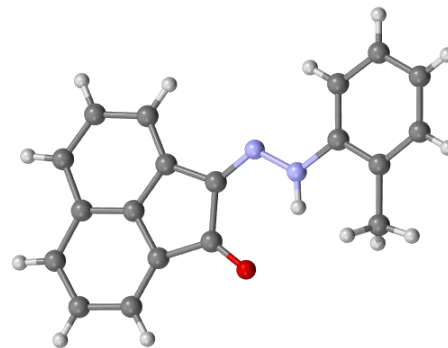
## Мультимодальный механизм:

- нарушение функции ДНК
- усиление окислительного стресса





Yield 90-95 %



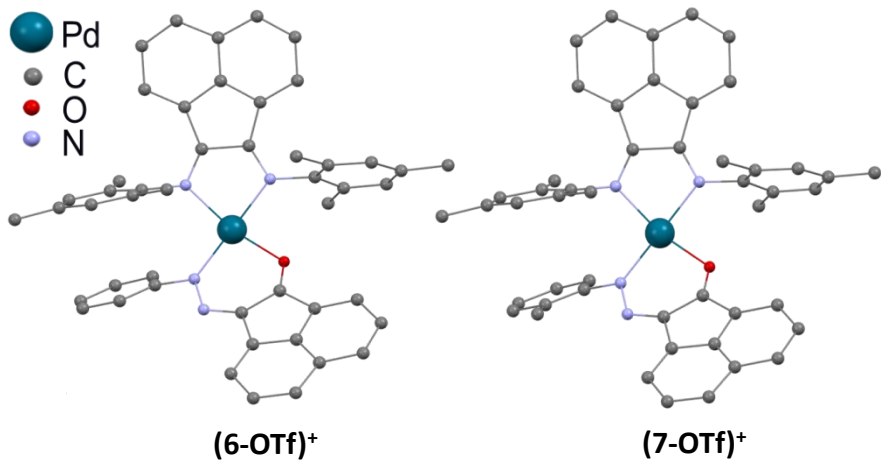
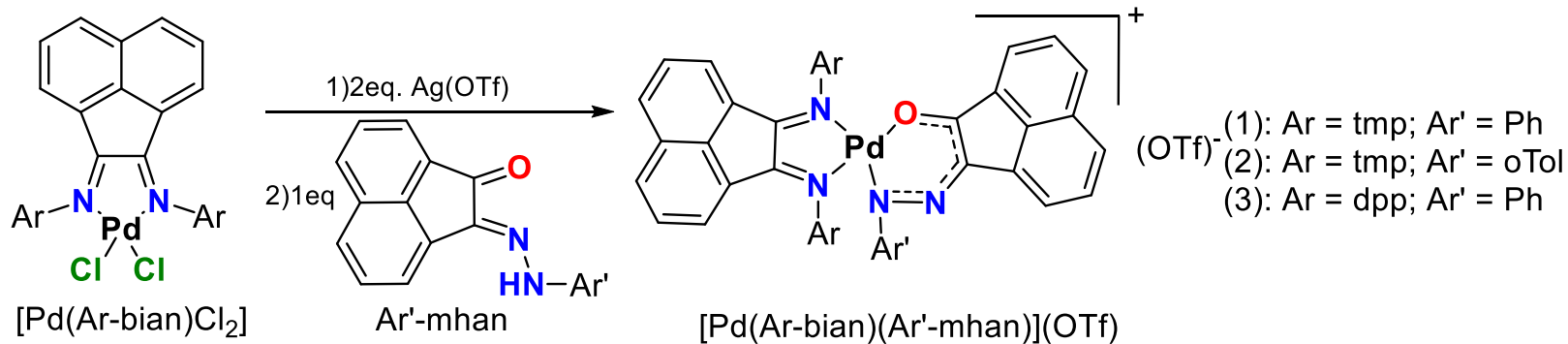
Первое упоминание – 2015 г.

Бакаев И.В.

ОР98, 8 сентября, 15:15



- ❑ Образуются с высокими выходами (даже с акцепторными заместителями)
- ❑ Депротонируются (анионные N,O-донорные лиганды)
- ❑ Образуют 6-членные хелатные циклы при комплексообразовании с ионами металла
- ❑ Примеры комплексных соединений ограничены 4 статьями



- ❑ Расширенные редокс свойства за счет вовлеченности как Ar-bian, так и Ar-mhan
- ❑ Внутримолекулярный перенос заряда с Ar-mhan (донор) на Ar-bian (акцептор) в видимой и ближней ИК областях (NIR chromophores)

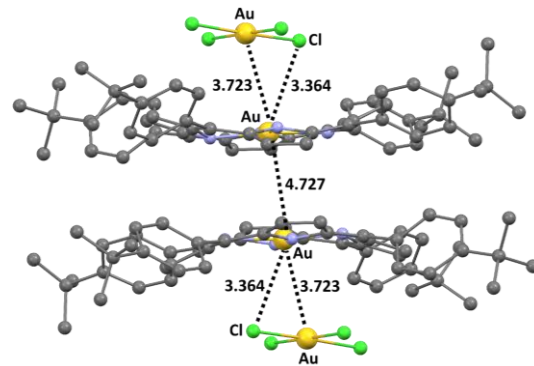
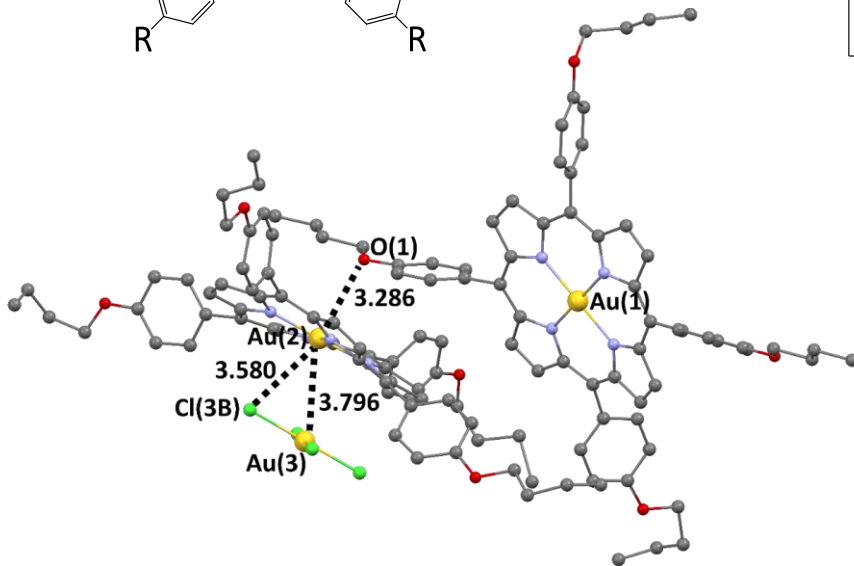
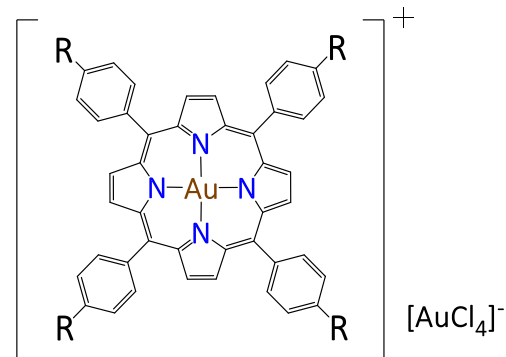
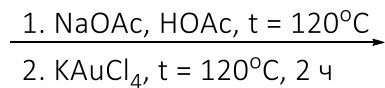
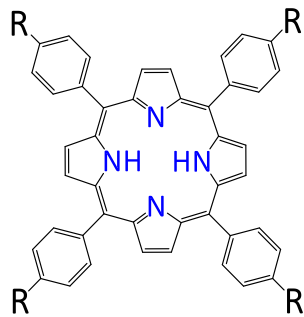


# Тетраарилпорфириновые комплексы золота

20

Бардина Е.Э.

постер №3, 6 сентября





- Комплексы оксованадия(IV) и меди(II) с моно- и дииминами эффективно катализируют реакции окисления циклогексана и других углеводородов в мягких условиях;
- Родий и иридий образуют разнообразные комплексы с dpp-bian с богатыми редокс-свойствами, среди них необычный нитрозокомплекс иридия и редкий парамагнитный Ir(II);
- Координация редокс-активных bian-лигандов к иону Pt(II) или Pd(II) приводит к отличному от цисплатина механизму действия на раковые клетки, а именно к интеркаляции ДНК в сочетании с генерацией активных форм кислорода;
- Аценафтенмоноарилгидразоны – новые привлекательные редокс-активные лиганды для координационной химии.



# Благодарности

22



Санкт-Петербургский  
государственный университет  
**Институт химии**

**ИНЭОС**



ИМХ РАН



生物及化學系  
Department of  
Biology and Chemistry



Российский  
научный  
фонд

грант № 21-13-00092



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**