

УДК 547.1; 546.9

КОМПЛЕКСЫ ДИБРОМИДА ПЛАТИНЫ С 10-(АРИЛ)ФЕНОКСАРСИНАМИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*

© 2025 г. М. Ф. Галимова^{1,*}, С. А. Кондрашова¹, Ш. К. Латыпов¹, А. Б. Добрынин¹,
И. Е. Колесников², А. П. Любина¹, А. Д. Волошина¹, Э. И. Мусина¹, А. А. Карасик¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр, Казань, Россия

² Ресурсный центр “Оптические и лазерные методы исследования вещества”,
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: milya1949@mail.ru

Поступила в редакцию 09.07.2024 г.

После доработки 06.08.2024 г.

Принята к публикации 07.08.2024 г.

Взаимодействием 10-(арил)феноксарсинов ($L^1 = 10$ -(4-толил)феноксарсин, $L^2 = 10$ -(4-фторфенил)феноксарсин, $L^3 = 10$ -(3-фторфенил)феноксарсин и $L^4 = 10$ -(2-метоксифенил)феноксарсин) с $Pt(COD)Br_2$ получены комплексы платины(II) состава $[Pt(L^{1-4})_2Br_2]$ (I–IV). Комплексы охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК-, масс-спектрографии, спектроскопии ЯМР (1H , ^{13}C , ^{195}Pt). В растворе комплексы $Pt(II)$ представляют собой два изомера, находящихся во взаимном обмене со скоростью, промежуточной в шкале времени ЯМР. Молекулярное строение комплексов *цис*-II · хлороформ, *транс*-II, *цис*-IV · дихлорметан установлено с помощью РСА (CCDC № 2368769 (*цис*-II · хлороформ), 2368770 (*транс*-II), 2368771 (*цис*-IV · хлороформ)). Обнаружено, что дибромидные комплексы платины(II) могут кристаллизоваться как в виде *цис*-, так и в виде *транс*-изомеров. Исследование фотофизических свойств комплексов платины(II) показало, что *транс*-изомеры обладают эмиссией в оранжевой области спектра, тогда как *цис*-изомеры практически не люминесцируют. 10-(Арил)феноксарсины и их комплексы платины(II) протестированы на цитотоксичность в отношении раковых клеточных линий человека M-HeLa и HuTu 80 и гепатоцитоподобных клеток линии Chang liver.

Ключевые слова: феноксарсины, комплексы платины(II), *цис-транс*-изомерия, люминесценция, цитотоксичность

DOI: 10.31857/S0132344X25020014, **EDN:** MEMZBE

В 1970–1980 гг. получение новых комплексов платины(II) с использованием органических лигандов было обусловлено двумя важными открытиями: обнаружение противоопухолевых свойств комплекса *цис*- $Pt(NH_3)_2Cl_2$ (цисплатина) и возможность использования комплексов платины(II) в качестве электропроводящих молекулярных материалов за счет стекинг-взаимодействий между молекулами плоско-квадратных комплексов $Pt(II)$ [1].

Известно, что цисплатин представляет собой эффективный противоопухолевый препарат, недостатком которого является его высокая токсичность и развитие резистентности [2]. Несмотря на то что уже синтезированы и испытаны ты-

сячи новых аналогов цисплатина с различными типами лигандов [3, 4], разработка более эффективных химиотерапевтических средств на основе комплексов платины является одним из приоритетных направлений в борьбе против рака.

В то же время в последние годы наблюдается увеличение интереса к исследованию свойств комплексов платины(II) в возбужденном состоянии, среди которых люминесценция занимает центральное место [1]. Это связано с применением люминесцентных комплексов переходных металлов в таких областях, как фотохимия [5, 6], электроника [7, 8], разработка люминесцентных сенсоров [9, 10]. Комплексы платины(II) с органическими лигандами отличаются высокой стабильностью, излучением в видимой области, высокими квантовыми выходами излучения

* Дополнительные материалы доступны в электронном виде по DOI статьи: 10.31857/S0132344X25020014

и длительным временем жизни в возбужденном состоянии [11], что делает их перспективными объектами для использования в качестве люминофоров для OLED [12–15] и других люминесцентных устройств [16]. Высокий квантовый выход излучения комплексов платины(II) объясняется их способностью использовать как синглетный, так и триплетный экситоны [15–17]. При этом комплексы Pt(II) с плоскими ароматическими лигандами способны образовывать супрамолекулярные структуры за счет π – π -стекинга и межмолекулярных взаимодействий Pt...Pt, что в значительной степени влияет на фотофизические свойства комплексов [18, 19].

Известно, что комплексы платины(II) с монодентатными лигандами уступают по своим люминесцентным характеристикам комплексам на основе терпиридных [20], порфириновых [21] и пинцерных $N^A C^A N$ [22], $N^A N^A C$ [23] и $N^A N^A N$ [12] лигандов вследствие молекулярной гибкости, способствующей эффективной дезактивации возбужденных состояний, и других безызлучательных путей релаксации [18]. Тем не менее в литературе имеются сведения о высокоэффективной люминесценции комплексов платины с 9-фенил-9-арсафлуореном с квантовым выходом 52% при комнатной температуре, которая обусловлена наличием конденсированной трициклической системы [24].

Ранее нами были синтезированы моноядерные дихлоро- и диiodокомплексы платины с 10-(арил)феноксарсинами [25] и показано, что галогенидный со-лиганд играет важную роль в их координационном поведении: в случае хлоролиганда образуются *цис*-комплексы, а в случае иодолиганда — *транс*-комплексы, при этом первые не обладают эмиссией, тогда как вторые демонстрируют эффективную красно-оранжевую люминесценцию [25]. С целью дополнения ряда галогенидных комплексов и выявления влияния галогенового лиганда на структуру и фотофизические свойства комплексов в данной работе был осуществлен синтез дибромидных комплексов Pt(II) с 10-(арил)феноксарсиновыми лигандами, установлена их структура в растворе и твердой фазе и исследованы фотофизические свойства. Кроме того, мы представляем в данной работе также исследование цитотоксичности лигандов всего ряда дигалогенидных комплексов платины с 10-(арил)феноксарсинами по отношению к раковым клеточным линиям M-HeLa и HuTu 80 и гепатоцитоподобным клеткам линии Chang liver.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дихлорметан, хлороформ, этанол очищали и высушивали перед использованием. Комплекс Pt(COD)Br₂ и 10-(арил)феноксарсины (10-(4-толил)феноксарсин (**L**¹), 10-(4-фторфенил)феноксарсин (**L**²), 10-(3-фторфенил)феноксарсин (**L**³), 10-(2-метоксифенил)феноксарсин (**L**⁴)) синтезированы по известным методикам [26, 27].

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

ИК-спектры записывали на спектрометре Bruker IFS-66V FT-IR (Германия) в диапазоне длин волн от 500 до 60 см⁻¹. Образцы помещали между кусочками полиэтиленовой пленки, пресовали под давлением 7–10 т.

Элементный анализ выполняли на приборе EuroVector-3000 (С, Н) и вручную пиролизом навески в токе кислорода (Pt, As). Для определения галогена (Br) использовали метод Шёнигера.

ЯМР-эксперименты выполняли на ЯМР-спектрометрах AVANCE-500 (500.1 МГц для ЯМР ¹H, 125.8 МГц для ЯМР ¹³C, 107.2 МГц для ¹⁹⁵Pt) и AVANCE-400 МГц (399.9 МГц для ЯМР ¹H, 100.6 МГц для ЯМР ¹³C, 376.2 МГц для ¹⁵F) фирмы Bruker, оснащенных 5-миллиметровыми градиентными инверсными широкополосными датчиками с импульсными градиентными блоками, способными создавать градиенты импульсов магнитного поля в z-направлении величиной 53.5 Г см⁻¹. Химические сдвиги (δ , м.д.) реферировались относительно ТМС для ¹H/¹³C, относительно [PtCl₆]²⁻ (0.00 м.д.) для ¹⁹⁵Pt и C₆F₆ (–164.9 м.д.) для ¹⁹F. Все ЯМР-эксперименты проводили при $T = 303$ К.

Оптимизацию геометрии выполняли в рамках DFT-метода, используя PBE0 функционал [28] и SDD ECP на платине [29] и 6-31G(d) базисный набор для остальных элементов. Все расчеты проводили, используя программу Gaussian 03 [30].

Спектры возбуждения и испускания регистрировали при комнатной температуре на спектрофлуориметре Fluorolog 3 (Horiba Jobin Yvon) в Ресурсном центре “Оптические и лазерные методы исследования вещества” Санкт-Петербургского государственного университета. Твердотельный образец помещали на стеклянную кварцевую пластину. Светоэмиссионный импульсный диод с максимумом испускания при 340 нм использовался для накачки люминесценции при измерении времени жизни (длительность импульса ~1 нс, частота следования импульсов 20 кГц). Для измерения квантового выхода люминесценции применялась скан-интегрирующая сфера.

Порошковая дифрактограмма получена на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано излучение $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1.54063 \text{ \AA}$), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 kV, 40 mA. Эксперимент выполнен при комнатной температуре в геометрии Брэгг–Брентано с плоским образцом. Образец наносился на кремниевую пластину с использованием этилового спирта. Дифрактограмма регистрировалась в диапазоне углов рассеяния 22° – 70° с шагом 0.016° , время набора спектра в точке 1.0 с и вращением плоскости образца 15 об/мин.

Синтез комплексов $[\text{Pt}(\text{L}^{1-4})_2\text{Br}_2]$ (I–IV) выполняли путем добавления соответствующего

10-(арил)феноксарсина (0.46 ммоль) к раствору $[\text{Pt}(\text{COD})\text{Br}_2]$ (COD = 1,5-циклооктадиен) (0.23 ммоль) в дихлорметане (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 сут. Затем растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали этанолом ($3 \times 5 \text{ мл}$) и высушивали в вакууме.

Нумерация протонов, использованная в описании спектров ЯМР ^1H комплексов Pt(II) на основе 10-(арил)феноксарсинов, представлена на схеме 1.

цис- $[\text{PtBr}_2\{10\text{-(4-толил)феноксарсин}\}_2]$ (цис-I). Выход *цис*-I 0.20 г (87%), $T_{\text{пл.}} = 262^\circ\text{C}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 228 $\nu(\text{Pt}-\text{Br})$. ЯМР ^1H (CD_2Cl_2 ; 500.1 МГц; δ , м.д.): 2.29 (с, 3H, CH_3), 6.93 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$, H_4), 7.03–7.08 (м, 4H, *m*-Ph, H_2), 7.12 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$, *o*-Ph), 7.42 (ддд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$, H_3), 7.64 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$, H_1). ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2 ; 125.8 МГц; δ , м.д.): 20.0 (с, CH_3), 112.0 (с, As–C), 118.7 (с, C_4), 124.3 (с, C_2), 129.1 (с, *m*-Ph), 131.5 (с, *o*-Ph), 132.7 (с, C_3), 133.3 (с, C_1), 140.5 (с, *p*-Ph), 153.9 (с, O–C). ЯМР ^{195}Pt (CD_2Cl_2 ; 107.2 МГц; δ , м.д.): –4647 (с, Pt). Масс-спектр, m/z : 941.9 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

Найдено, %: C 44.54; H 2.97; As 14.58; Br 15.56; Pt 19.10. Для $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{As}_2\text{Br}_2\text{Pt}$ вычислено, %: C 44.60; H 2.95; As 14.64; Br 15.62; Pt 19.06.

транс- $[\text{PtBr}_2\{10\text{-(4-толил)феноксарсин}\}_2]$ (транс-I). ЯМР ^1H (CD_2Cl_2 ; 500.1 МГц; δ , м.д.): (с, 3H, CH_3), 7.21 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, *m*-Ph), 7.25 (тд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$, H_2), 7.34 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$, H_4), 7.49 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, *o*-Ph), 7.52 (ддд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, H_3), 7.86 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, H_1). ^{195}Pt ЯМР (CD_2Cl_2 ; 107.2 МГц; δ , м.д.): –4478 (с, Pt).

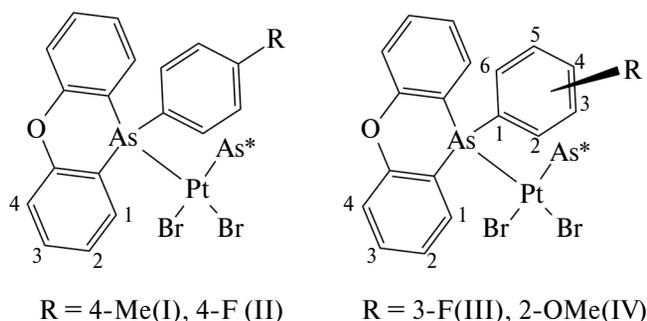


Схема 1.

цис-[PtBr₂{10-(4-фторфенил)феноксарсин}]₂ (**цис-II**). Выход *цис-II* 0.19 г (89%), $T_{пл.} = 254^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 230 $\nu(\text{Pt}-\text{Br})$. ЯМР ^1H (CD_2Cl_2 ; 500.1 МГц; δ , м.д.): 6.92–6.98 (м, 3H, *m*-Ph, C₄), 7.07 (тд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$, H₂), 7.25 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, $^4J_{\text{FH}} = 5.4$, *o*-Ph), 7.42 (ддд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$, H₃), 7.64 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$, H₁). ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2 ; 125.8 МГц; δ , м.д.): 111.5 (с, As–C), 115.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.5$, *m*-Ph), 118.9 (с, C₄), 124.5 (с, C₂), 129.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$, *i*-Ph), 133.0 (с, C₃), 133.2 (с, C₁), 133.8 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$, *o*-Ph), 153.9 (с, O–C), 163.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 250.4$, *p*-Ph). ЯМР ^{19}F (CD_2Cl_2 ; 376.2 МГц; δ , м.д.): 110.3 (с, F). ЯМР ^{195}Pt (CD_2Cl_2 ; 107.2 МГц; δ , м.д.): –4683 (с, Pt). Масс-спектр, m/z : 949.9 [$M-\text{Br}$]⁺.

Найдено, %: С 41.85; Н 2.29; As 14.55; Br 15.45; Pt 18.85.
Для C₃₆H₂₄O₂F₂As₂Br₂Pt
вычислено, %: С 41.93; Н 2.35; As 14.53; Br 15.50; Pt 18.92.

После перекристаллизации комплекса *цис-II* из хлороформа выделили единичные кристаллы **транс-[PtBr₂{10-(4-фторфенил)феноксарсин}]₂** (**транс-II**). $T_{пл.}$ выше 300°C. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 245 $\nu(\text{Pt}-\text{Br})$. ЯМР ^1H (CD_2Cl_2 ; 500.1 МГц; δ , м.д.): 7.10 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, *m*-Ph), 7.28 (тд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$, H₂), 7.36 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$, C₄), 7.55 (ддд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$, H₃), 7.61 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^4J_{\text{FH}} = 5.4$, *o*-Ph), 7.88 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$, H₁). ЯМР ^{19}F (CD_2Cl_2 ; 376.2 МГц; δ , м.д.): –109.9 (с, F). ЯМР ^{195}Pt (CD_2Cl_2 ; 107.2 МГц; δ , м.д.): –4490 (с, Pt). Масс-спектр, m/z : 949.9 [$M-\text{Br}$]⁺.

Найдено, %: С 41.83; Н 2.28; As 14.49; Br 15.44; Pt 18.83.
Для C₃₆H₂₄O₂F₂As₂Br₂Pt
вычислено, %: С 41.93; Н 2.35; As 14.53; Br 15.50; Pt 18.92.

цис-[PtBr₂{10-(3-фторфенил)феноксарсин}]₂ (**цис-III**). Выход *цис-III* 0.20 г (83%), $T_{пл.} = 264^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 229 $\nu(\text{Pt}-\text{Br})$. ЯМР ^1H (CD_2Cl_2 ; 500.1 МГц; δ , м.д.): 6.91 (ддд, 1H, $^3J_{\text{FH}} = 8.3$, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$, 2-Ph), 6.97 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$, H₄), 7.00 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, $^3J_{\text{FH}} = 2.3$, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$, 4-Ph), 7.06 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$, 6-Ph), 7.09 (тд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$, H₂), 7.24 (дт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^4J_{\text{FH}} = 5.5$, 5-Ph), 7.47 (ддд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$, H₃), 7.68 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$, H₁). ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2 ; 125.8 МГц; δ , м.д.): 110.8 (с, As–C), 117.2 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.0$, 4-Ph), 118.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.3$, 2-Ph), 119.0 (с, C₄), 124.6 (с, C₂), 127.4 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$, 6-Ph), 129.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.3$, 5-Ph), 133.2 (с, C₁, C₃), 136.7 (д, $^3J_{\text{CF}} = 5.7$, 1-Ph), 153.8 (с, O–C), 161.8 (д, $^1J_{\text{CF}} = 251.0$, 3-Ph). ЯМР

^{195}Pt (CD_2Cl_2 ; 107.2 МГц; δ , м.д.): –4689 (с, Pt).
Масс-спектр, m/z : 949.9 [$M-\text{Br}$]⁺.

Найдено, %: С 41.83; Н 2.24; As 14.48; Br 15.39; Pt 18.83.
Для C₃₆H₂₄O₂F₂As₂Br₂Pt
вычислено, %: С 41.93; Н 2.35; As 14.53; Br 15.50; Pt 18.92.

транс-[PtBr₂{10-(3-фторфенил)феноксарсин}]₂ (**транс-III**). ЯМР ^1H (CD_2Cl_2 ; 500.1 МГц; δ , м.д.): 7.31 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, H₂), 7.36 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, H₄), 7.56 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, H₃), 7.95 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, H₁). ЯМР ^{195}Pt (CD_2Cl_2 ; 107.2 МГц; δ , м.д.): –4499 (с, Pt).

цис-[PtBr₂{10-(2-метоксифенил)феноксарсин}]₂ (**цис-IV**). Выход *цис-IV* 0.19 г (79%), $T_{пл.} = 297^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 231 $\nu(\text{Pt}-\text{Br})$. ЯМР ^1H (CD_2Cl_2 ; 500.1 МГц; δ , м.д.): 3.82 (с, 3H, O–CH₃), 6.57 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$, 6-Ph), 6.74 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$, 5-Ph), 6.77 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, 3-Ph), 6.97 (уш, 2H, H₄), 7.06 (уш, 2H, H₂), 7.28 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$, 4-Ph), 7.43 (уш, 2H, H₃), 7.80 (уш, 2H, H₃). ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2 ; 125.8 МГц; δ , м.д.): 55.8 (с, O–CH₃), 111.1 (уш, C–As), 111.6 (с, 3-Ph), 118.6 (с, C₄), 120.6 (с, 5-Ph), 122.8 (с, 1-Ph), 123.8 (с, C₂), 131.2 (с, 6-Ph), 132.0 (с, 4-Ph), 132.6 (с, C₃), 134.3 (уш, C₁), 154.1 (уш, O–C), 158.7 (с, 2-Ph). ЯМР ^{195}Pt (CD_2Cl_2 ; 107.2 МГц; δ , м.д.): –4640 (с, Pt). Масс-спектр, m/z : 1052.8 [$M-\text{Br}$]⁺.

Найдено, %: С 43.19; Н 2.78; As 14.14; Br 15.08; Pt 18.45.
Для C₃₈H₃₀O₄As₂Br₂Pt
вычислено, %: С 43.25; Н 2.87; As 14.20; Br 15.14; Pt 18.48.

РСА комплексов *цис-II*, *транс-II* и *цис-IV* выполнен на автоматическом дифрактометре Bruker D8 QUEST с детектором PHOTON II CCD (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование) при $T = 100 \text{ K}$. Учет поглощения проведен с использованием программы SADABS [31]. Структура расшифрована прямым методом по программе SIR [32] и уточнена сначала в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [33]. Все водородные атомы помещены в вычисленные положения и уточнены по схеме “наездника”. Все расчеты выполнены с использованием программ WinGX [34] и APEX2 [35]. Основные кристаллографические данные структур приведены в табл. 1, длины связей, валентные и торсионные углы — в табл. 2.

Кристаллографические параметры кристаллов *цис-II*, *транс-II* и *цис-IV* депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2368769, 2368770, 2368771 соответственно; <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Таблица 1. Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структур *цис-II*, *транс-II* и *цис-IV*

Параметр	Значение		
	<i>цис-II</i>	<i>транс-II</i>	<i>цис-IV</i>
Формула	$C_{36}H_{24}O_2F_2As_2Br_2Pt, CHCl_3$	$C_{36}H_{24}O_2F_2As_2Br_2Pt$	$C_{38}H_{30}O_4As_2Br_2Pt, CHCl_3$
M	1150.64	1031.27	1174.71
Кристаллическая система	Ромбическая	Моноклинная	Моноклинная
Пр. группа	Pbca	$P2_1/c$	$C2/c$
<i>a</i> , Å	11.2062(3)	9.9813(4)	11.417(16)
<i>b</i> , Å	18.3746(4)	9.0748(3)	27.32(3)
<i>c</i> , Å	34.8380(7)	17.7710(6)	13.759(14)
α , град	90	90	90
β , град	90	100.775(1)	114.10(5)
γ , град	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	7173.5(3)	1581.29(10)	3918(8)
Z	8	2	4
ρ (выч.), мг/см ³	2.131	2.166	1.992
μ , мм ⁻¹	8.240	9.086	7.542
<i>F</i> (000)	4368	976	2248
Диапазон θ , град	2.2, 34.7	2.1, 33.7	1.5, 28.0
Интервалы индексов отражений	$-14 \leq h \leq 17,$ $-29 \leq k \leq 29,$ $-53 \leq l \leq 55$	$-14 \leq h \leq 15,$ $-14 \leq k \leq 14,$ $-25 \leq l \leq 27$	$-15 \leq h \leq 15,$ $-36 \leq k \leq 36,$ $-18 \leq l \leq 18$
Измерено отражений	167416	43292	69611
Независимых отражений (<i>R</i> _{int})	14659 (0.082)	6209 (0.046)	4733 (0.277)
Наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$	12428	5057	4619
Уточняемых параметров	442	205	245
GOOF	0.84	1.039	1.196
<i>R</i> -факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	$R_1 = 0.0559$ $wR_2 = 0.1272$	$R_1 = 0.0229$ $wR_2 = 0.0528$	$R_1 = 0.0458$ $wR_2 = 0.1261$
<i>R</i> -факторы по всем отражениям	$R_1 = 0.0705,$ $wR_2 = 0.1317$	$R_1 = 0.0354,$ $wR_2 = 0.0546$	$R_1 = 0.0469,$ $wR_2 = 0.1272$
Остаточная электронная плотность (max/min), е/Å ³	5.51/−3.83	0.82/−1.82	4.03/−2.80

Определение цитотоксичности соединения.

Для проведения экспериментов использовали опухолевые культуры клеток М-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, суб-линия HeLa, клон М-HeLa), HuTu 80 — аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург); условно-нормальную линию гепатоцит-подобных клеток печени человека (Chang liver) из коллекции и Националь-

ного исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. В качестве референтных препаратов использовали субстанции цисплатина (Sigma-Aldrich). Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического метода клеточной пролиферации — МТТ-теста. НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты могут при определенных условиях отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способ-

Таблица 2. Избранные длины связей (Å), валентные и торсионные углы (град) в комплексах *цис*-II, *цис*-IV и *транс*-II

Связь	<i>цис</i> -II*	<i>цис</i> -IV	<i>транс</i> -II
	<i>d</i> , Å		
Pt(1)–As(1A)/Pt(1)–As(1B)	2.3510(7) 2.3679(9)	2.3961(19)	2.3914(2)
Pt(1)–Br(1A)/Pt(1)–Br(1B)	2.4402(9) 2.4690(8)	2.525(2)	2.4240(2)
Угол	ω, град		
As(1A)Pt(1)Br(1A)/ As(1B)Pt(1)Br(1B)	174.94(3) 176.13(3)	177.179(19)	88.385(8) 91.615(8)
As(1A)Pt(1)Br(1B)/ As(1B)Pt(1)Br(1A)	89.51(2) 87.29(3)	94.99(9)	91.615(8) 88.385(8)
As(1A)Pt(1)As(1B)	95.54(3)	87.82(9)	180.00
Br(1A)Pt(1) Br(1B)	87.69(3)	82.21(9)	180.00
C(13A)As(1A)As(1B)C(13B)	–104.3(5)	–100.3(5)	–180.00(9)

* Лиганды в молекуле *цис*-II несимметричны (A и B), длины связей и углы указаны для обоих лигандов.

ны восстанавливать тетразолиевый краситель (МТТ) — 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид в нерастворимый сине-фиолетовый формазан, который кристаллизуется внутри клетки. Количество образовавшегося формазана пропорционально числу клеток с активным метаболизмом. Клетки культивировали в стандартной питательной среде Игла, изготовленной в Институте полиомиелита и вирусного энцефалита им. М. П. Чумакова (компания PanEco); в нее добавляли 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% незаменимых аминокислот. Клетки высевали на 96-луночный планшет фирмы Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли и в лунки добавляли по 100 мкл растворов исследуемого препарата в заданных разведениях, которые готовили непосредственно в питательной среде с добавлением 5% ДМСО для улучшения растворимости. После 24 ч инкубации клеток с тестируемыми соединениями питательную среду из планшетов удаляли, добавляли 100 мкл питательной среды без сыворотки с МТТ в концентрации 0.5 мг/мл и инкубировали в течение 4 ч при 37°C. По окончании инкубации среду с МТТ удаляли и для растворения образовавшихся кристаллов формазана вносили по 100 мкл ДМСО в каждую лунку. Оптическую плотность регистрировали при 540 нм на микропланшетном ридере Invitrologic (Россия). Эксперименты для всех соединений повторяли трижды.

Цитотоксичность выражена в концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀), расчет которой производили с помощью программы MLA — Quest Graph™ IC50 Calculator. AAT Bioquest, Inc. 21 июня 2023 г., <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator> [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез и структура комплексов платины(II). Взаимодействием 10-(арил)феноксарсинов (L¹ = 10-(4-толил)феноксарсин, L² = 10-(4-фторфенил)феноксарсин, L³ = 10-(3-фторфенил)феноксарсин и L⁴ = 10-(2-метоксифенил)феноксарсин) с [Pt(COD)Br₂] в дихлорметане в молярном соотношении 2 : 1 синтезированы дибромидные комплексы Pt(II) (I–IV) состава [Pt(L)₂Br₂], где L = L¹–L⁴ (схема 2).

Комплексы I–IV представляют собой порошки светло-желтого цвета, стабильные в условиях окружающей среды в твердом состоянии. Комплексы растворимы в дихлорметане, хлороформе, хлорбензоле, но плохо растворимы в ДМСО, ДМФА, бензоле и толуоле.

Состав и структура полученных комплексов I–IV были установлены ИК- и ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией и элементным анализом. В дальнейшей области ИК-спектров выделенных комплексов I–IV регистрируется полоса валентных колебаний связи Pt–Br при 228–231 см⁻¹, характерная для *цис*-комплекс-

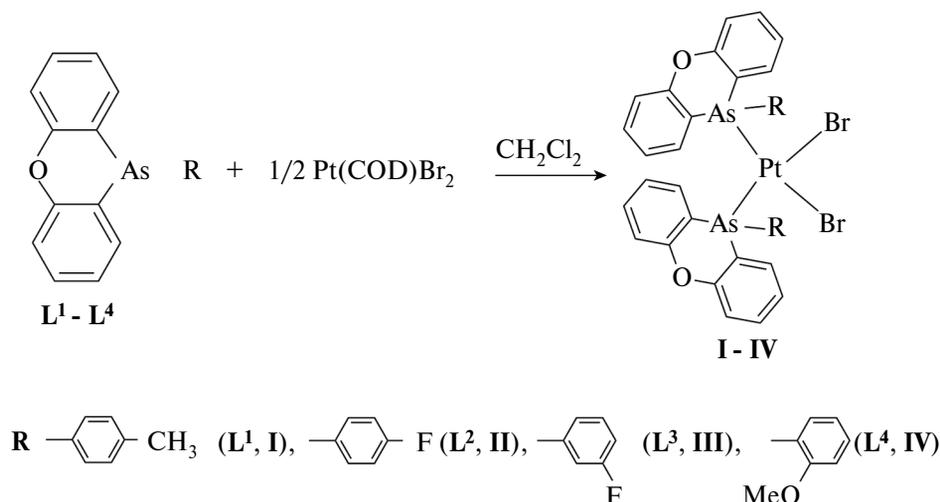


Схема 2. Синтез дибромидных комплексов платины(II) на основе 10-(арил)феноксарсинов.

сов дибромид платины [37]. В масс-спектрах MALDI комплексов I–IV регистрируется пик, соответствующий масс-иону состава $[\text{M}-\text{Br}]^+$, что подтверждает образование комплексов. Проведенный элементный анализ подтвердил предполагаемый состав комплекса $[\text{Pt}(\text{L})_2\text{Br}_2]$, где $\text{L} = 10\text{-(арил)феноксарсин}$.

РСА комплексов платины(II) на основе 10-(арил)феноксарсинов. Структура комплексов IV и II была подтверждена на основании данных РСА (рис. 1 и 2а). Монокристаллы комплексов II и IV, пригодные для РСА, были выращены путем медлен-

ной кристаллизации из насыщенного раствора комплекса в хлороформе. При перекристаллизации соединения II из хлороформа, наряду с нелюминесцирующими кристаллами, были выделены единичные кристаллы второго типа, которые под действием УФ-лампы проявляли визуальную детектируемую оранжевую люминесценцию. Это позволило разделить их механическим способом. Спектральные характеристики нелюминесцирующих кристаллов полностью совпадали с данными для комплекса II, для которого была приписана структура *цис*-изомера (*цис*-II). В дальнейшей области ИК-спектра люминесцирующих кристаллов отсутствовала полоса при $228\text{--}230\text{ см}^{-1}$, но регистрировалась полоса колебаний связи Pt–Br при 245 см^{-1} , что типично для *транс*-изомеров [37].

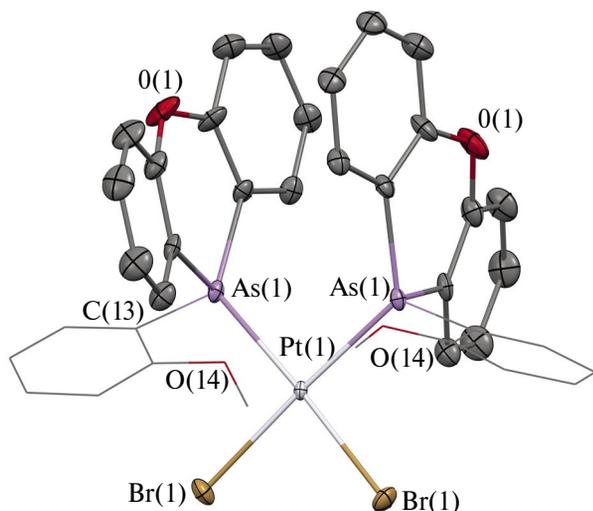


Рис. 1. Молекулярная структура комплекса *цис*-IV. Тепловые эллипсоиды приведены с вероятностью 50%. Атомы водорода и молекула растворителя не показаны для упрощения рисунка.

Согласно данным РСА, соединение IV и кристаллы II, не обладающие эмиссией, действительно представляют собой комплексы *цис*-IV и *цис*-II (рис. 1 и 2а), а люминесцирующие кристаллы II — комплекс *транс*-изомера (*транс*-II) (рис. 2б). Комплексы *цис*-II и *цис*-IV кристаллизуются в виде кристаллосольватов с одной молекулой хлороформа на одну молекулу комплекса.

Соединение *цис*-II кристаллизуется в ромбической пространственной группе $Pbca$, в то время как комплексы *цис*-IV и *транс*-II — в моноклинной пространственной группе $C2/c$ и $P2_1/c$ соответственно.

В целом структуры полученных комплексов *цис*-II и *цис*-IV сопоставимы с ранее опубликованными *цис*-изомерами дихлорид-

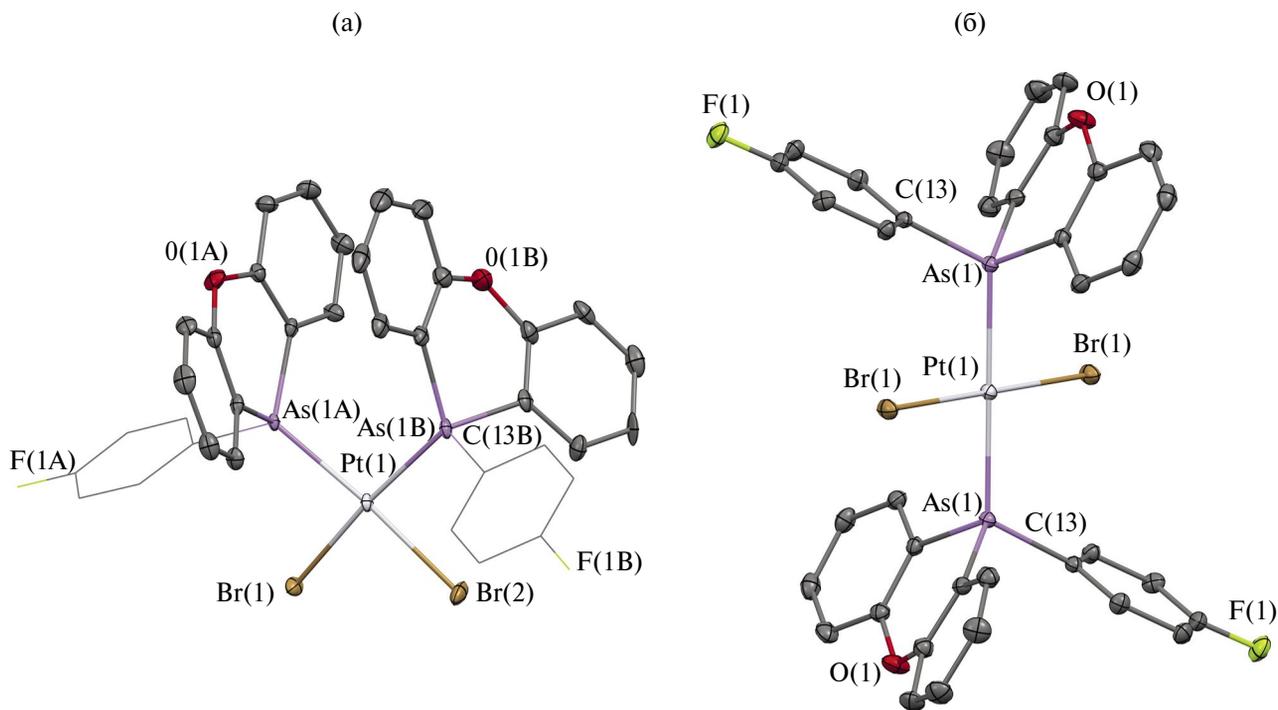


Рис. 2. Молекулярная структура комплекса *цис*-II (а) и *транс*-II (б). Тепловые эллипсоиды приведены с вероятностью 50%. Атомы водорода и молекула растворителя (в случае *цис*-II) не показаны для упрощения рисунка.

ных комплексов платины на основе 10-(арил) феноксарсинов [25, 38]. Атом платины в них имеет слегка искаженную плоско-квадратную геометрию (углы As–Pt–Br составляют 175° – 177°). Длина связи Pt–Br в комплексе *цис*-IV составляет $2.525(2)$ Å, а в *цис*-II — $2.4402(9)$ и $2.4690(8)$ Å. Гетероциклические фрагменты двух лигандов расположены практически параллельно, друг напротив друга, тогда как арильные заместители при атомах мышьяка направлены в разные стороны.

В отличие от *цис*-комплексов, в комплексе *транс*-II атом платины имеет практически идеальную плоско-квадратную геометрию лигандного окружения. Все углы в координационном полиэдре близки к значению 90° (углы As(1A)Pt(1)Br(1B) и As(1B)Pt(1)Br(1A) составляют 88.39° и 91.61°). Длина связи Pt–Br заметно меньше по сравнению с *цис*-II и составляет 2.4240 Å, тогда как длина связи Pt–As заметно больше по сравнению с *цис*-II и составляет 2.3914 Å. Такие различия в значениях длин связей в *цис*- и *транс*-изомерах соединения II свидетельствуют о большем *транс*-влиянии атома мышьяка по сравнению с бромом.

При анализе данных РСА кристаллической упаковки комплекса *цис*-IV обнаружены лишь меж-

молекулярные взаимодействия типа C–H...Br, которые приводят к образованию слоя вдоль оси $0c$. В случае комплексов *цис*-II и *транс*-II реализуются межмолекулярные взаимодействия типа C–H...Br и C–H...F, которые приводят к образованию трехмерной сетки и слоя вдоль плоскости $a0b$ соответственно. При этом в комплексе *цис*-II также обнаружены межмолекулярные взаимодействия типа C–H...Cl между молекулой комплекса и растворителя (хлороформа).

Разница в люминесцентных свойствах комплексов *цис*-II и *транс*-II позволила механически выделить достаточное количество образца *транс*-комплекса для его полной характеристики. Для оценки чистоты образцов и выявления возможного присутствия других кристаллических фаз кристаллы комплекса *транс*-II были проанализированы методом порошковой рентгеновской дифракции. Сравнение экспериментальной кривой образца с теоретической порошковой дифрактограммой, рассчитанной на основе монокристаллических данных эксперимента для *транс*-II, показывает совпадение положения дифракционных пиков и их интенсивности (рис. 3).

В спектрах ЯМР ^1H выделенных порошков дибромидных комплексов платины I, *цис*-II, III и IV в CD_2Cl_2 наблюдаются два набора сигналов

разной интенсивности со значительным преобладанием одной из форм (рис. 4), как и в случае дииодидных комплексов платины(II) на основе 10-(арил)феноксарсинов [25].

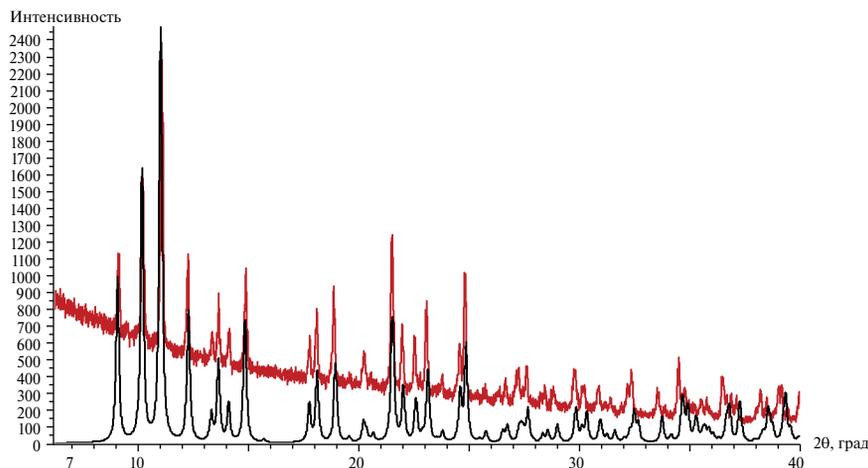


Рис. 3. Теоретическая порошковая дифрактограмма (черная линия), рассчитанная согласно структуре комплекса *транс*-II, и экспериментальная порошковая дифрактограмма (красная линия).

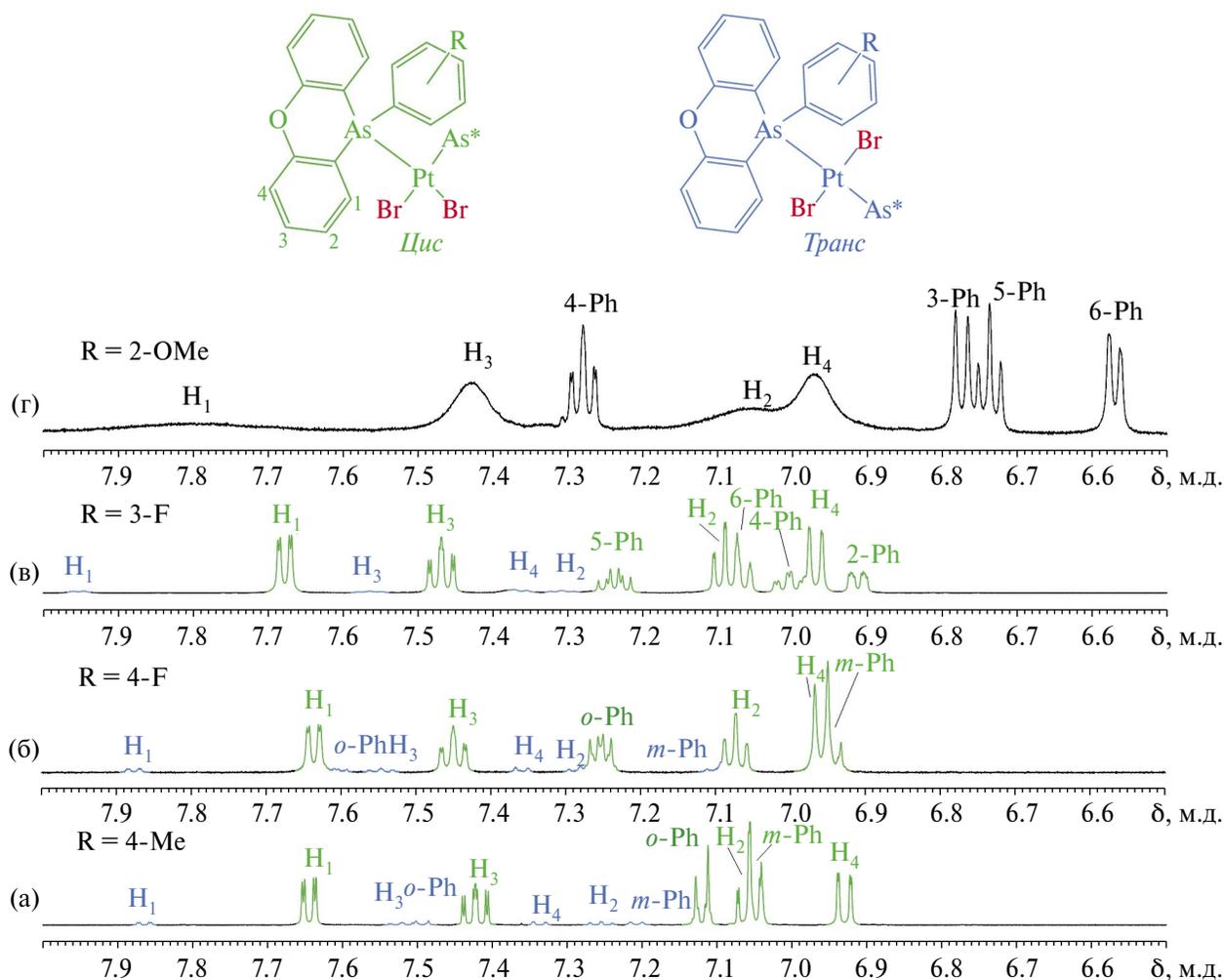


Рис. 4. Спектры ЯМР ^1H комплексов I–IV в CD_2Cl_2 при $T = 303 \text{ K}$.

Для того чтобы получить общее представление о структуре возможных изомеров и конформеров, были проведены DFT-расчеты для упрощенной модели (PtL_2Br_2 , где L = 10-фенилфеноксарсин). Согласно расчетам, для дибромидных комплексов можно ожидать реализации примерно тех же структур *цис*- и *транс*-изомеров, что и в случае дихлор- и диiodo-производных, при этом для *транс*-изомера возможно существование двух конформеров, а для *цис*-изомера — трех конформеров, отличающихся взаимной ориентацией заместителей при атомах мышьяка (рис. 5, табл. 3) [25].

Согласно расчетам, для дибромидных комплексов, как и для ранее полученных дихлоридных, более предпочтительным яв-

ляется *цис*-изомер, однако разность энергий *цис*- и *транс*-изомеров в этом случае незначительна (0.3 ккал/моль vs. 1.2 ккал/моль, табл. 3) [25]. Таким образом, в растворе доминирующим вполне может оказаться как *цис*-, так и *транс*-изомер.

Структура и динамика комплексов платины(II) в растворах. На основании комплекса ЯМР экспериментов (2D ^1H - ^1H COSY, 2D ^1H - ^{13}C HSQC, 2D ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{195}Pt HMBC, ^1H DOSY, ^1H TOCSY и ^1H NOESY) можно практически “напрямую” установить структуру и приписать сигналы доминирующих продуктов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Большинство сигналов минорных продуктов также можно достаточно уверенно установить на основании экспериментов ^1H TOCSY, COSY и ^1H - ^{13}C HSQC. Следует от-

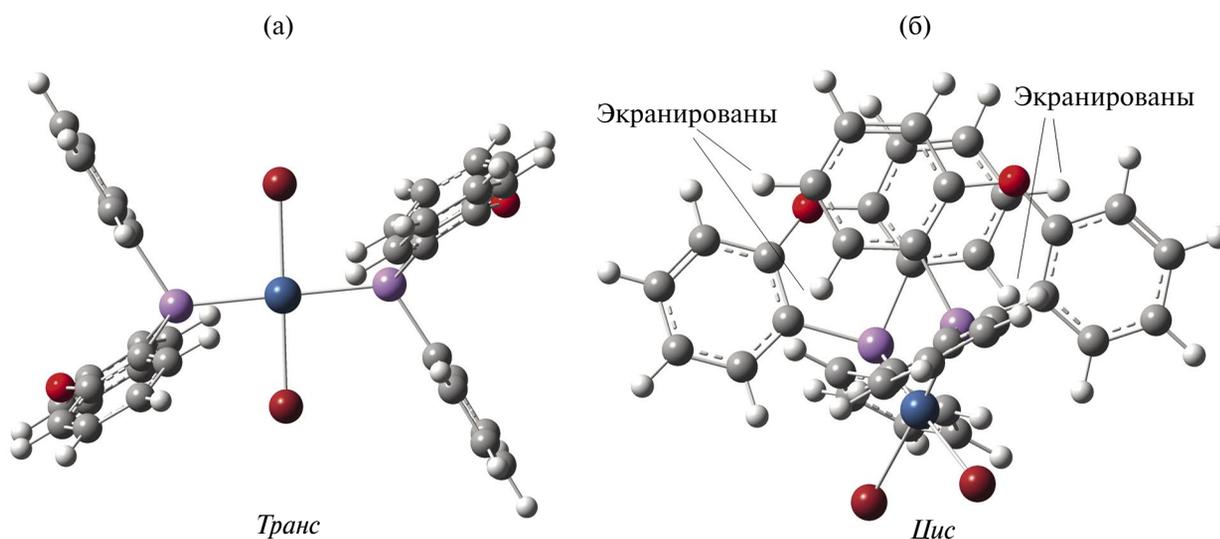


Рис. 5. Схематическое изображение строения основных изомеров: *транс* (а) и *цис* (б).

Таблица 3. Результаты расчетов энергии (PBE0/{Pt(SDD); Br,As,O,C,H(6-31G(d))}) для различных изомеров/конформеров модельного комплекса PtL_2Br_2 , L = 10-фенилфеноксарсин

		Изомер					
		<i>транс</i> -			<i>цис</i> -		
Конформация	энергия		дипольный момент, D	Конформация	энергия		дипольный момент, D
	Хартри	ккал/моль			Хартри	ккал/моль	
<i>anti</i> (Ph, Ph)	-11269.4759692	0.9	0	<i>syn</i> (Px, Px)	-11269.4774313	0.0	10.7
<i>syn</i> (Ph, Ph)	-11269.4769123	0.3	0	<i>syn</i> (Ph, Px)	-11269.4723678	3.2	11.3
				<i>syn</i> (Ph, Ph)	-11269.4701996	4.5	10.7

метить, что между доминирующей и минорной формами имеет место взаимообмен, что проявляется в переносе намагниченности в эксперименте ^1H NOESY (для I–III, рис. S2, S11, S20). Для IV, видимо, картина должна быть аналогичной, но сильные уширения не позволяют наблюдать это напрямую при комнатной температуре (рис. 4в, 4г).

Как было показано ранее, для *цис*-изомера дигалогенидных комплексов платины с 10-(арил)феноксарсинами, некоторые протоны 10-(арил)феноксарсинового фрагмента должны резонировать в более высоких полях, чем в *транс*-изомере из-за эффекта экранирования, а в спектрах ЯМР ^{195}Pt сигналы *цис*-изомера регистрируются в более высоких полях по сравнению с сигналами *транс*-изомера [25]. В комплексах I–III сигналы 10-(арил)феноксарсинового фрагмента в доминирующем продукте также резонируют в более высоких полях. В спектрах ЯМР ^{195}Pt соединений I–III (рис. S7, S16, S32) резонанс доминирующего изомера наблюдается в более высоких полях (–4670...–4690 м.д.), чем для минорной формы (–4450...–4500 м.д.). Таким образом, в растворе CD_2Cl_2 в соединениях I–III доминирующим является *цис*-изомер (соотношение *цис* : *транс* = 11 : 1). Для IV, скорее всего, ситуация аналогична, но сильные уширения не позволяют напрямую наблюдать это. Интересно, что при переходе к менее полярному растворителю (C_6D_6), например в случае соединения I, заселенности изомеров практически выравниваются (1.2/1) из-за ожидаемой дестабилизации более полярной *цис*-формы (табл. 3, рис. S9).

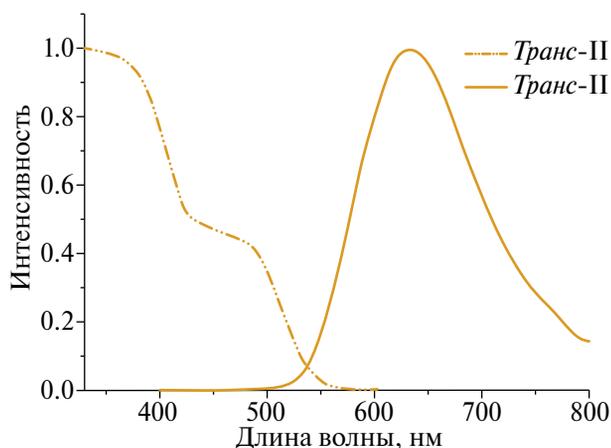


Рис. 6. Спектр возбуждения (штрихпунктирная линия) и эмиссии (сплошная линия) комплекса *транс*-II в твердом состоянии при комнатной температуре.

После растворения образца комплекса *транс*-II в CDCl_3 в спектре ЯМР ^1H также регистрируется двойной набор сигналов, причем доминирующим является *цис*-изомер (рис. S18), что свидетельствует о показанной расчетами термодинамической предпочтительности *цис*-изомеров комплексов.

Попытки выделения *транс*-изомеров комплексов платины(II) в случае соединений III и IV путем кипячения *цис*- $[\text{PtBr}_2(\text{L})_2]$ (*цис*-III и *цис*-IV) в различных растворителях также не привели к желаемому результату. Реакция лигандного обмена, проведенная по методике [24] между комплексом *цис*- $[\text{PtCl}_2(10\text{-}(4\text{-толил)феноксарсин})_2]$ и бромидом калия в смеси хлорбензола и метилизобутилкетона, в отличие от реакции с иодидом калия [25], привела к образованию исключительно *цис*-изомера, что также свидетельствует о более сильном *транс*-влиянии мышьяка по сравнению с бромом и термодинамической предпочтительности *цис*-изомеров комплексов.

Таким образом, комплексы I–IV в растворе существуют в виде двух изомеров, находящихся во взаимном обмене со скоростью, промежуточной в шкале времени ЯМР, при этом преобладающим является *цис*-изомер (~90% в CD_2Cl_2).

Фотофизические свойства комплексов платины(II). В твердом состоянии под воздействием УФ-облучения с длиной волны 365 нм для кристаллов комплекса *транс*-II визуально наблюдалось интенсивное излучение оранжевого цвета, в то время как для *цис*-изомеров I–IV излучения не наблюдалось. В спектрах эмиссии комплекс *транс*-II демонстрирует одну широкую полосу испускания с максимумом при 633 нм ($\lambda_{\text{эм}} = 340$ нм) (рис. 6) с микросекундными временами жизни ($\tau = 11.869$ мкс) и квантовым выходом <1%.

Значение максимума излучения комплекса *транс*-II сопоставимо с максимумом эмиссии для схожего комплекса *транс*- $[\text{PtBr}_2(9\text{-фенил-9-арсафлуорен})_2]$ ($\lambda_{\text{эм}} = 626$ нм) [39]. Обращает на себя внимание гипсохромное смещение полосы эмиссии на 29–37 нм по сравнению с аналогичными диiodо-производными на основе 10-(арил)феноксарсинов (661–669 нм) [25]. Можно предположить, что в комплексе *транс*-II, как и в случае люминесцентных диiodидных *транс*-комплексов платины(II) на основе 10-(арил)феноксарсинов, реализуется перенос заряда с металла на галоген [25].

Цитотоксичность комплексов платины(II). Лиганды 10-(арил)феноксарсины и их дибромидные комплексы платины(II), полученные в данной работе, а также дихлоридные и диiodидные комплексы платины, полученные ранее [25], были протестированы на цитотоксичность в отношении раковых клеточных линий человека M-HeLa, NuTu 80 и линии гепатоцитоподобных клеток печени человека Chang Liver (табл. 4).

В целом как лиганды, так и их дигалогенидные комплексы платины проявляют умеренную цитотоксичность по отношению к исследуемым клеточным линиям. При этом введение иона металла оказывает незначительное влияние на цитотоксичность лигандов. Значения IC₅₀ исследуемых комплексов выше, чем для препарата сравнения — цисплатина. В то же время обращают на себя внимание значения индекса селек-

тивности (*SI*) комплексов *цис*-II и *цис*-PtCl₂L₂ (L = 10-(4-хлорфенил)феноксарсин) по отношению к раковым клеточным линиям NuTu 80, которые выше или сопоставимы со значениями для препарата сравнения.

Таким образом, в данной работе синтезированы новые моноядерные дибромидные комплексы платины(II) с двумя 10-(арил)феноксарсиновыми лигандами. Установлено, что природа галогенидного солиганда играет важную роль в их координационном поведении, в частности для дигалогенидных комплексов, в случае хлорид-иона образуются *цис*-комплексы [25], в случае бромид-иона — как *цис*-, так и *транс*-изомеры, а в случае иодид-иона — *транс*-комплексы [25]. Дибромидные комплексы платины(II) находятся в равновесии в растворе при комнатной температуре в виде двух изомеров,

Таблица 4. Цитотоксичность 10-(арил)феноксарсинов и их комплексов I–IV

Соединения	R	M-HeLa ^a	<i>SI</i>	NuTu 80 ^b	<i>SI</i>	Chang liver ^c
Лиганды (10-(R)-фенилфеноксарсины)						
L ¹ [40]	4-CH ₃	85.1 ± 6.8	1.1	56.9 ± 3.8	1.6	92.6 ± 7.4
L ²	4-F	64.4 ± 7.5	1.0	69.9 ± 6.8	<i>ns</i>	66.2 ± 5.8
L ³	3-F	80.8 ± 9.2	<i>ns</i>	59.2 ± 2.3	<i>ns</i>	59.1 ± 2.7
L ⁴	2-CH ₃ O	69.1 ± 7.5	<i>ns</i>	61.0 ± 4.5	1.0	62.7 ± 1.5
L ⁵	4-Cl	81.6 ± 12	<i>ns</i>	94.9 ± 2.4	<i>ns</i>	78.4 ± 7.8
Комплексы PtBr ₂ L ₂						
<i>цис</i> -I	4-CH ₃	71.0 ± 5.1	<i>ns</i>	56.6 ± 4.7	1.2	69.2 ± 1.5
<i>цис</i> -II	4-F	85.3 ± 4.8	1.2	52.6 ± 8.0	1.9	98.4 ± 0.9
<i>транс</i> -II	4-F	75.6 ± 8.6	<i>ns</i>	60.9 ± 5.8	1.1	67.3 ± 5.5
<i>цис</i> -III	3-F	67.3 ± 0.2	<i>ns</i>	64.9 ± 6.6	<i>ns</i>	61.4 ± 1.6
<i>цис</i> -IV	2-CH ₃ O	67.3 ± 6.5	1.0	79.1 ± 8.4	<i>ns</i>	68.6 ± 3.1
Комплексы PtCl ₂ L ₂						
<i>цис</i> -PtCl ₂ L ₂	4-Cl	>100	<i>ns</i>	48.0 ± 3.7	1.8	85.0 ± 6.6
<i>цис</i> - PtCl ₂ L ₂	4-CH ₃	100.0 ± 8.5	<i>ns</i>	70.1 ± 5.5	<i>ns</i>	66.0 ± 5.1
Комплексы PtI ₂ L ₂						
<i>транс</i> -PtI ₂ L ₂	4-Cl	68.4 ± 5.4	<i>ns</i>	>100	<i>ns</i>	66.0 ± 5.2
<i>транс</i> - PtI ₂ L ₂	4-CH ₃	95.0 ± 7.3	<i>ns</i>	96.3 ± 7.4	<i>ns</i>	82.1 ± 6.4
Цисплатин		24.3 ± 1.7	2.7	38.9 ± 1.6	1.7	65.5 ± 9.4

^a M-HeLa — эпителиоидный рак шейки матки человека.

^b NuTu 80 — аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека.

^c Chang liver — клетки печени человека.

при этом взаимный обмен происходит со скоростью, промежуточной в шкале времени ЯМР. Дибромидные *цис*-комплексы не проявляют визуальной люминесценции, тогда как их *транс*-изомеры обладают интенсивной оранжевой люминесценцией при УФ-облучении в твердом состоянии, как показано в случае *транс*-комплекса II. Изучение цитотоксичной активности комплексов показало, что *SI* комплекса *цис*-II по отношению к раковым клеточным линиям M-HeLa и HuTu 80 превышает индексы селективности исходного лиганда 10-(4-фторфенил)-феноксарина, комплекса *транс*-II и препарата сравнения цисплатина.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований и Ресурсному центру “Оптические и лазерные методы исследования вещества” СПбГУ за спектральные измерения комплекса Pt(II) (шифр проекта АААА-А19-119082790069-6). Также авторы выражают благодарность А. Ф. Сайфиной за проведение эксперимента по порошковой рентгеновской дифракции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Williams J.A.G., Develay S., Rochester D.L. et al. // *Coord. Chem. Rev.* 2008. V. 252. P. 2596.
- Qi L., Luo Q., Zhang Y. et al. // *Chem. Res. Toxicol.* 2019. V. 32. P. 1469.
- Galanski M.S., Keppler B.K. // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2007. V. 7. P. 55.
- Kostova I. // *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2006. V. 1. P. 1.
- Yamaguchi Y., Ding W., Sanderson C.T. et al. // *Coord. Chem. Rev.* 2007. V. 251. P. 515.
- Wong K.M.-C., Yam V.W.-W. // *Coord. Chem. Rev.* 2007. V. 251. P. 2477.
- Augustyn K.E., Stemp E.D.A., Barton J.K. // *Inorg. Chem.* 2007. V. 46. P. 9337.
- Forrest S.R., Thompson M.E. // *Chem. Rev.* 2007. V. 107. P. 923.
- Zhao Q., Li F., Huang C. // *Chem. Soc. Rev.* 2010. V. 39. P. 3007.
- Zhao J., Ji S., Wu W. et al. // *RSC Adv.* 2012. V. 2. P. 1712.
- Mauro M., Aliprandi A., Septiadi D. et al. // *Chem. Soc. Rev.* 2014. V. 43. P. 4144.
- Garner K.L., Parkes L.F., Piper J.D. et al. // *Inorg. Chem.* 2010. V. 49. P. 476.
- Pitkowski R., Strassner T. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2018. V. 14. P. 664.
- Kirlikovali K.O., Axtell J.C., Anderson K. et al. // *Organometallics.* 2018. V. 37. P. 3122.
- Brooks J., Babayan Y., Lamansky S. et al. // *Inorg. Chem.* 2002. V. 41. P. 3055.
- Shou R.-E., Chai W.-X., Song L. et al. // *J. Cluster Sci.* 2017. V. 28. P. 2185.
- Tseng C.-H., Fox M.A., Liao J.-L. et al. // *J. Mater. Chem. C.* 2017. V. 5. P. 1420.
- Yam V.W.-W., Law A.S.-Y. // *Coord. Chem. Rev.* 2020. V. 414. P. 213.
- Cebrián C., Mauro M. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2018. V. 14. P. 1459.
- Yam V.W.-W., Chan K.H.-Y., Wong K.M.-C. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. V. 45. P. 6169.
- Zhang Z.-H., Liu J., Wan L.-Q. et al. // *Dalton Trans.* 2015. V. 44. P. 7785.
- Williams J.A.G., Beeby A., Davies E.S. et al. // *Inorg. Chem.* 2003. V. 42. P. 8609.
- Hebenbrock M., González-Abradelo D., Strasser C.A. et al. // *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2008. V. 644. P. 671.
- Imoto H., Tanaka S., Kato N. et al. // *Organometallics.* 2016. V. 35. P. 364.
- Galimova M.F., Begaliev T.A., Zueva E.M. et al. // *Inorg. Chem.* 2021. V. 60. № 9. P. 6804.
- Lachachi M.B., Benabdallah T., Aguiar P.M. et al. // *Dalton Trans.* 2015. V. 44. P. 11919.
- Гаврилов В.И., Гаврилова Г.Р., Хлебников В.Н. и др. // *Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технология.* 1973. Т. 12. № 10. С. 1602.
- Adamo C., Barone V. // *J. Chem. Phys.* 1999. V. 110. P. 6158.
- Dolg M., Wedig U., Stoll, H. et al. // *J. Chem. Phys.* 1987. V. 86. P. 866.
- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al. *Gaussian 03. Revision B.04.* Pittsburgh (PA): Gaussian Inc., 2003
- Sheldrick G.M. *SADABS. Program for Empirical X-ray Absorption Correction.* Bruker-Nonius, 1990–2004.
- Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C. et al. // *Acta Crystallogr. A.* 1991. V. 47. P. 744.
- Sheldrick G. *SHELX-97: Programs for Crystal Structure Analysis.* Göttingen (Germany): Göttingen University, 1997.
- Farrugia L.J. // *J. Appl. Crystallogr.* 1999. V. 32. P. 837.
- APEX2 (version 2.1). SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (version 7.31A). Madison (WI, USA): Bruker Advanced X-ray Solutions, BrukerAXS Inc., 2006.
- Voloshina A.D., Semenov V.E., Strobykina A.S. et al. // *Russ. J. Bioorg.* 2017. V. 43. P. 170.

37. Dub P.A., Filippov O.A., Belkova N.V. et al. // J. Phys. Chem. A. 2009. V. 113. P. 6348.
38. Moldovan N., Lönnecke P., Silaghi-Dumitrescu I. et al. // Inorg. Chem. 2008. V. 47. P. 1524.
39. Imoto H., Sasaki H., Tanaka S. et al. // Organometallics. 2017. V. 36. P. 2605.
40. Galimova M.F., Burdina K.A., Dobrynin A.B. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2024. V. 563. P. 121896.

Platinum Dibromide Complexes with 10-(Aryl)phenoxarsines: Synthesis, Structure, Luminescent and Biological Properties

M. F. Galimova^{a, *}, S. A. Kondrashova^a, Sh. K. Latypov^a, A. B. Dobrynin^a,
I. E. Kolesnikov^b, A. P. Lyubina^a, A. D. Voloshina^a, E. I. Musina^a, and A. A. Karasik^a

^a Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center “Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences”, Kazan, Russia

^b Center for Optical and Laser Materials Research, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

*e-mail: milya1949@mail.ru

The reactions of 10-(aryl)phenoxarsines (L^1 = 10-(4-tolyl)phenoxarsine, L^2 is 10-(4-fluorophenyl) phenoxarsine, L^3 is 10-(3-fluorophenyl)phenoxarsine, and L^4 is 10-(2-methoxyphenyl)phenoxarsine) with $Pt(COD)Br_2$ afford platinum(II) complexes $[Pt(L^{1-4})_2Br_2]$ (I–IV). The complexes are characterized by elemental analysis, IR spectroscopy, mass spectrometry, and NMR (1H , ^{13}C , ^{195}Pt) spectroscopy. The Pt(II) complexes in solutions exist as two isomers mutually exchanging at a rate intermediate in the NMR time scale. The molecular structures of complexes *cis*-II · chloroform, *trans*-II, and *cis*-IV · dichloromethane are determined by XRD (CIF files CCDC nos. 2368769 (*cis*-II · chloroform), 2368770 (*trans*-II), and 2368771 (*cis*-IV · chloroform)). The platinum(II) dibromide complexes can crystallize as both *cis* and *trans* isomers. The study of the photophysical properties of the platinum(II) complexes shows that the *trans* isomers are characterized by emission in the orange spectral range, whereas the *cis* isomers almost does not luminesce. 10-(Aryl)phenoxarsines and their platinum(II) complexes are tested to cytotoxicity against the M-HeLa and HuTu 80 human cancer cell lines and hepatocyte-like cells of the Chang liver line.

Keywords: phenoxarsines, platinum(II) complexes, *cis*–*trans* isomerism, luminescence, cytotoxicity