

УДК 541.6;541.49;54.057;544.176

## СИНТЕЗ НОВОГО КОМПЛЕКСА КОБАЛЬТА С ДИАНИОНОМ ПИРОКАТЕХИНА И ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ЕГО РЕДОКС-АКТИВИРУЕМОЙ ДИССОЦИИ

© 2025 г. Е. А. Хакина<sup>1, \*</sup>, И. А. Никовский<sup>1</sup>, А. А. Даньшина<sup>1, 2</sup>, Е. П. Антошкина<sup>1, 2</sup>,  
А. Н. Родионов<sup>1</sup>, Ю. В. Нелюбина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),  
Долгопрудный, Московская область, Россия

\*e-mail: khakina90@ineos.ac.ru

Поступила в редакцию 27.04.2024 г.

После доработки 10.07.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

Синтезирован новый редокс-активный комплекс кобальта(III) с дианионом пирокатехина и двумя молекулами 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридина в качестве лигандов. С помощью спектроскопии ЯМР *in situ* исследовано восстановление синтезированного комплекса аскорбиновой кислотой в инертной атмосфере. Показано, что данный процесс имеет первый порядок по исходному комплексу с константой скорости  $1.1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  и сопровождается высвобождением пирокатехина, выступающего в качестве модельного лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** *in situ* спектроскопия ядерного магнитного резонанса, пирокатехин, комплексы кобальта, редокс-активируемая доставка лекарственных препаратов

DOI: 10.31857/S0132344X25010076, EDN: MHARCA

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак входит в десятку основных причин смерти людей в возрасте до 70 лет, что заставляет ученых искать новые методы лечения. Вследствие нарушения метаболизма в опухолевых тканях биогенные восстановители, такие как аскорбиновая кислота, глутатион и цистеин, накапливаются в клетках и создают среду с низким содержанием кислорода (гипоксические области) [1]. Гипоксия значительно снижает эффективность лучевой терапии солидных опухолей [2]. Однако дифференциация пораженных раком и здоровых тканей по уровню кислорода стала основой для разработки стратегии редокс-активируемых препаратов, действующих избирательно на опухолевые клетки [3]. Использование пролекарств, активируемых гипоксией, позволит не только повысить эффективность лечения рака, но и уменьшить негативные побочные эффекты химиотерапии, обеспечивая цитотоксичность только в опухолевых клетках [4].

Комплексы металлов активно исследуются в качестве “молекулярных платформ” для адресной доставки молекул противораковых препаратов в клетки опухолей [5]. Особый интерес с этой точки зрения представляют комплексы кобальта. Комплексы кобальта(III) отличаются достаточно большой константой устойчивости, что обеспечивает их инерт-

ность при попадании в организм [6]. Правильный подбор лигандов позволяет получать комплексы, окислительно-восстановительный потенциал Co(III)/Co(II) которых лежит в диапазоне потенциалов биологических внутриклеточных восстановителей [7]. Комплексы кобальта(II), образующиеся при восстановлении, способны к элиминированию одного из лигандов [6]. Эта стадия как раз и приводит к высвобождению молекулы лекарственного препарата. Кроме того, восстановление иона кобальта приводит к резкому изменению его магнитных свойств: переход Co(III)/Co(II) сопровождается образованием парамагнитного иона кобальта, что делает возможным отслеживание высвобождения лекарственного препарата с помощью МРТ [8].

Многие гетеролептические комплексы кобальта(III) с молекулами противораковых препаратов в качестве лигандов, таких как бис(2-хлорэтил)амин [9], N,N'-бис(хлорэтил)этилендиамин [10], маримастат [11], 8-гидроксихинолин [12], азахлорметилбензиндолин [13], эрлотиниб [14] были исследованы как пролекарства, активируемые гипоксией. Несмотря на некоторые многообещающие результаты в экспериментах *in vitro*, попытки воспроизвести их *in vivo* не увенчались успехом из-за сложного метаболизма этих комплексов в живых организмах и трудностей моделирования

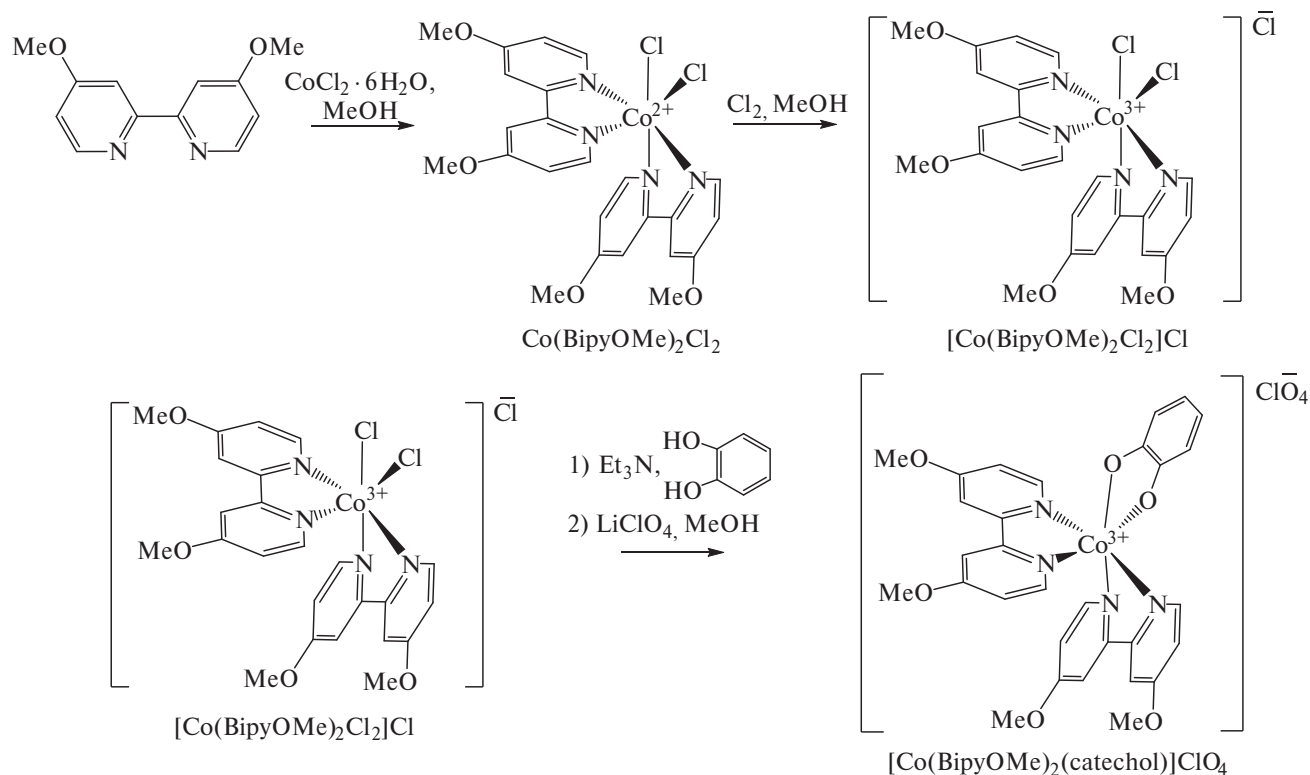
высвобождения лекарственного средства в гипоксической живой клетке. Другой причиной может быть отсутствие понимания того, как контролировать кинетику высвобождения лекарств для повышения противораковой активности путем химической модификации лигандов даже в условиях *in vitro*, что исключает молекулярный дизайн комплексов кобальта(III) как активируемых гипоксией пролекарств. Это делает необходимым проведение систематических исследований по установлению закономерностей процесса редокс-активации для дальнейшей оптимизации пролекарств на основе комплексов кобальта.

Одним из факторов, оказывающих существенное влияние на терапевтический эффект при доставке лекарств с помощью “молекулярных платформ”, является скорость восстановления иона кобальта в комплексе и последующего высвобождения лекарственного препарата. Если восстановление протекает слишком медленно, есть риск, что комплекс будет выведен из организма до того, как достаточное количество лекарственного препарата будет высвобождено в клетки опухоли. Известно, что строение лигандов влияет на энергию молекулярных орбиталей комплексов и, как следствие, на их окислительно-восстановительный потенциал [15], что делает возможным оптимизацию процесса высвобождения лекарства при восстановлении комплексов кобальта за счет изменения структуры лигандов, входящих в их состав.

Ранее нами был предложен подход, позволяющий осуществлять мониторинг процессов редокс-

активации лекарственных препаратов в комплексах кобальта(III) *in situ* с помощью спектроскопии ЯМР. Это позволило нам изучить восстановление аскорбиновой кислотой гетеролептических комплексов кобальта(III), содержащих в качестве лигандов 2,2'-бипиридин или 1,10-фенантролин и 2-оксо-2Н-хромен-6,7-диолат дианион [16], и обнаружить, что комплекс с фенантролином восстанавливается значительно быстрее. Также с использованием предложенного подхода на примере двух комплексов кобальта с различными модельными лекарственными препаратами (6,7-дигидроксикумарином и пирокатехином) и бипиридиновыми лигандами было показано, что на скорость восстановления существенное влияние оказывает строение элиминируемого лиганда [17]. При сравнении скорости восстановления комплексов кобальта(III) с бипиридиновыми лигандами и дианионом 6,7-дигидроксикумарина было показано, что введение метокси-заместителей в ароматическое ядро бипиридина приводит к снижению скорости восстановления соответствующего комплекса и, как следствие, уменьшению скорости высвобождения 6,7-дигидроксикумарина [17, 18].

В настоящей работе нами синтезирован новый редокс-активный комплекс кобальта(III)  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$  (I), содержащий в качестве лигандов 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридин и дианион пирокатехина (схема 1), и исследовано его восстановление аскорбиновой кислотой *in situ* с помощью спектроскопии ЯМР. Пирокатехин, дианион которого входит в состав I,



выступает в качестве модельного лекарственного препарата, поскольку является структурным фрагментом многих биологически активных соединений — антиоксидантов, адреналина и др. Скорость восстановления синтезированного комплекса I сравнена со скоростью восстановления комплекса  $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$ , исследованного ранее [17], для определения влияния введения метоксигрупп в ароматическое ядро бипиридина на скорость восстановления соответствующего комплекса и скорость высвобождения пирокатехина.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве предшественника для синтеза комплекса кобальта  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$  (I) использовали комплекс кобальта(III)  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$  (II), полученный при окислении соответствующего комплекса кобальта(II) газообразным хлором [19]. Хлор получали при взаимодействии перманганата калия с концентрированной соляной кислотой и осушали пропусканием через концентрированную серную кислоту [20]. Коммерчески доступные 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридин (97%, Sigma-Aldrich), гексагидрат хлорида кобальта (II) (98%, Sigma-Aldrich), пирокатехин (98%, Sigma-Aldrich), перхлорат лития (98%, Alfa Aesar), триэтиламин (99%, Sigma-Aldrich) использовали без предварительной очистки.

**Синтез комплекса  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$  (II).** К раствору 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридина (1,681 ммоль; 363 мг) в метаноле добавляли раствор гексагидрата хлорида кобальта(II) (0,84 ммоль; 200 мг) в 10 мл метанола. Полученную смесь кипятили в течение 2 ч. За это время цвет раствора изменялся с желтого на краснокоричневый. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и барботировали через нее газообразный хлор, полученный при взаимодействии перманганата калия с концентрированной соляной кислотой. При этом целевой комплекс образовывался в виде кристаллического зеленого осадка. Осадок отделяли фильтрованием, промывали этанолом и высушивали в вакууме. Выход 362 мг (72%).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц;  $\delta$ , м.д.): 9.63 (д,  $J = 6.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 8.34 (д,  $J = 2.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 8.16 (д,  $J = 2.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.64 (дд,  $J = 6.9$ , 2.6 Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.21–6.92 (м, 4H,  $\text{CH}$ ), 4.21 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ).

Масс-спектр (ESI),  $m/z$ :  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2\text{Cl}_2]^+$ , рассчитано 561.1, найдено 560.9.

**Синтез комплекса  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$  (I).** Раствор пирокатехина (0.5 ммоль; 55 мг) и триэтиламина (1 ммоль; 101.2 мг; 139 мкл) в 10 мл метанола добавляли к раствору  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$  (0.5 ммоль; 299 мг) в 15 мл метанола. Полученную

смесь кипятили в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли раствор перхлората лития (1.25 ммоль; 133 мг) в 5 мл метанола и перемешивали 30 мин при охлаждении на водяной бане для кристаллизации целевого комплекса. Образовавшийся зеленый осадок отделяли фильтрованием, промывали изопропанолом, диэтиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении. Выход 255 мг (73%).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMCO}-d_6$  10 : 1 об.; 400 МГц;  $\delta$ , м.д.): 8.59 (д,  $J = 6.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 8.22 (д,  $J = 2.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 8.15 (д,  $J = 2.7$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.37 (дд,  $J = 6.7$ , 2.7 Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.22 (д,  $J = 6.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 6.96 (дд,  $J = 6.6$ , 2.8 Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 6.45–6.41 (м, 2H,  $\text{CH}$ ), 6.24–6.19 (м, 2H,  $\text{CH}$ ), 4.07 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (с, 6H,  $\text{OCH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMCO}-d_6$  10 : 1 об.; 101 МГц;  $\delta$ , м.д.): 170.75, 170.14, 160.91, 158.64, 158.41, 152.79, 151.51, 117.53, 115.76, 114.65, 114.46, 112.36, 111.63, 58.02, 57.91.

Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : найдено 599.1338, 383.0431; рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{CoN}_4\text{O}_6$   $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]^+$  599.1335, для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{CoN}_2\text{O}_4$   $[\text{Co}(\text{BipyOMe})(\text{catechol})]^+$  383.0437.

**Получение комплекса  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_3](\text{ClO}_4)_2$  (III).** Раствор гексагидрата перхлората кобальта(II) (4.1 мг; 0.011 ммоль) в 0.55 мл дейтерированного ацетонитрила добавляли к сухому 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридину (7.3 мг; 0.034 ммоль). Полученную смесь перемешивали с помощью вортекса до полного растворения 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридина, добавляли 150 мкл дейтерированной воды и переносили в ампулу для ЯМР для регистрации спектра без выделения.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$  5 : 1 об.; 400 МГц;  $\delta$ , м.д.): 93.93 (уш.с., 6H,  $\text{CH}$ ), 78.60 (уш.с., 6H,  $\text{CH}$ ), 41.57 (уш.с., 6H,  $\text{CH}$ ), 6.64 (уш.с., 18H,  $\text{CH}_3$ ).

Масс-спектр (ESI),  $m/z$ :  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_3]^{2+}$ , рассчитано 353.6, найдено 353.6.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  комплексов кобальта регистрировали для растворов в дейтерированных метаноле и ацетонитриле с использованием спектрометров ЯМР Bruker Avance 300 и Varian Inova 400 с рабочей частотой для протонов 300.15 и 400.13 МГц соответственно. Значения химических сдвигов определяли относительно сигналов остаточных протонов растворителей ( $^1\text{H}$  3.31 м.д.,  $^{13}\text{C}$  49.0 м.д. для  $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^1\text{H}$  1.94 м.д.,  $^{13}\text{C}$  1.32 м.д. для  $\text{CD}_3\text{CN}$ ).

Масс-спектрометрический анализ комплексов II, III и продуктов восстановления комплекса I выполняли с использованием жидкостного хромато-масс-спектрометра модели LCMS-2020 (Shimadzu, Япония) с ионизацией электрораспылением и квадрупольным детектором (регистрация положительных и отрицательных ионов с  $m/z$  в диапазоне 50–2000). Напряжение электрораспыления составляло 4,5 кВ, а температуры линии десольватирования и нагревательного блока —

250° и 400°С соответственно. В качестве распылительного и осушающего газа использовали азот (99.5%), подвижная фаза — ацетонитрил (99.9+%, Chem-Lab) со скоростью потока 0.4 мл/мин. Объем анализируемой пробы — 0.5 мкл.

Масс-спектры высокого разрешения комплекса I регистрировали с помощью жидкостного хромато-масс-спектрометра модели LCMS-9030 (Shimadzu, Япония) с ионизацией электрораспылением и tandemным квадруполь-времяпролетным масс-анализатором (регистрация положительных ионов с  $m/z$  в диапазоне 100–2000). Напряжение электрораспыления составляло 4.5 кВ, температуры интерфейса, линии десольватирования и нагревательного блока — 300°, 250° и 400°С соответственно. В качестве нагревательного (10 л/мин), распылительного (3 л/мин) и осушающего газа (10 л/мин) использовали азот (99.5%), подвижная фаза — ацетонитрил (99.9+%, Chem-Lab) со скоростью потока 0.4 мл/мин. Объем анализируемой пробы — 0.05 мкл. Раствор иодида натрия в смеси метанола с водой использовали в качестве внешнего калибровочного стандарта.

РСА монокристаллов комплекса I проведен на дифрактометре Bruker Quest D8 CMOS (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Структура расшифрована с использованием программы ShelXT [21] и уточнена в полноматричном МНК с помощью программы Olex2 [22] в анизотропном приближении по  $F_{\text{hkl}}^2$ . Положения атомов водорода рассчитаны геометрически, и они уточнены в изотропном приближении по модели наездника. Слишком сильно разупорядоченные молекулы воды рассматривались как диффузный вклад в общее рассеяние без учета конкретных положений атомов с использованием процедуры маскировки растворителем (Solvent Mask), реализованной в Olex2 [22]. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в табл. 1.

Структурные данные для комплекса депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2350158; <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>).

Для проведения *in situ* спектроскопии ЯМР в ампулу с завинчивающейся крышкой и септой помещали комплекс I (10 мкмоль; 7.0 мг), аскорбиновую кислоту (20 мкмоль; 3.6 мг), 550 мкл CD<sub>3</sub>CN

**Таблица 1.** Основные кристаллографические данные и параметры уточнения структуры [Co(VipyOMe)<sub>2</sub>(catechol)]ClO<sub>4</sub> (I)

Параметр	Значение
Брутто формула	C <sub>30</sub> H <sub>33.20</sub> ClCoN <sub>4</sub> O <sub>12.60</sub> C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Co, 2(C <sub>10.5</sub> O <sub>2</sub> ), 2.6(H <sub>2</sub> O)
Молекулярная масса	745.78
T, K	100
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	C2/c
Z	4
a, Å	12.3125(3)
b, Å	14.9493(3)
c, Å	17.8258(4)
$\alpha$ , град	90
$\beta$ , град	99.0600(10)
$\gamma$ , град	90
V, Å <sup>3</sup>	3240.14(13)
$\rho$ (выч.), г см <sup>-3</sup>	1.529
$\mu$ , см <sup>-1</sup>	6.84
F(000)	1544
2 $\theta_{\text{max}}$ , град	58
Число измеренных отражений	21548
Число независимых отражений	4306
Число отражений с $I > 3\sigma(I)$	3402
Количество уточняемых параметров	226
R <sub>1</sub>	0.0666
wR <sub>2</sub>	0.1928
GOOF	1.040
Остаточная электронная плотность (d <sub>max</sub> /d <sub>min</sub> ), e Å <sup>-3</sup>	1.525/–1.699



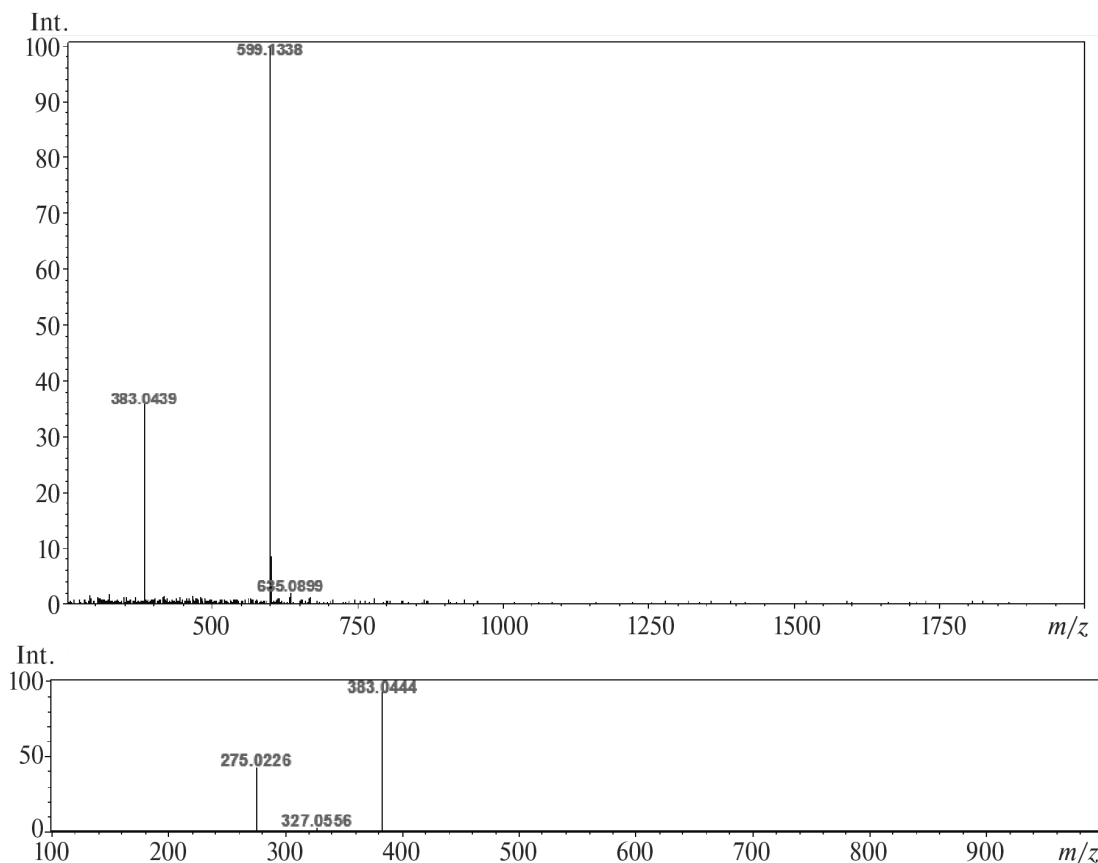
и 3 мкл дибромметана (внутренний стандарт). Далее ампулу замораживали в жидком азоте, вакуумировали и заполняли аргоном.

Для исходной смеси регистрировали спектр ЯМР  $^1\text{H}$  при температуре  $40^\circ\text{C}$  на спектрометре Bruker Avance 300 с рабочей частотой для протонов 300.15 МГц. Значения химических сдвигов ( $\delta$ , м. д.) определяли относительно остаточного сигнала растворителя ( $^1\text{H}$  1.94 м. д. для  $\text{CD}_3\text{CN}$ ). Использовали следующие параметры регистрации: диапазон спектра — 150 м. д., время регистрации — 0.2 с, длительность релаксационной задержки — 0.6 с, длительность импульса — 9.5 мкс, количество накоплений — 32. Полученные спады свободной индукции обрабатывали для увеличения соотношения сигнал/шум при помощи экспоненциального взвешивания с коэффициентом до 1. Затем через септу с помощью шприца добавляли 150 мкл  $\text{D}_2\text{O}$ , смесь встряхивали до полного растворения аскорбиновой кислоты. Дальнейшую регистрацию спектров ЯМР проводили каждые две минуты в течение 40 мин при температуре  $40^\circ\text{C}$  с использованием параметров как при регистрации спектра исходной смеси. Скорость конверсии оценивали по расходованию исходного комплекса. Содержание комплекса в смеси (в % от исходного) рассчитывали по отношению интегральной интенсивности сигнала

протонов дибромметана (5.09 м. д.) к интегральной интенсивности дублета при 8.53 м. д., выбранного из-за удобства интегрирования, поскольку он наблюдается на всем протяжении восстановления и не перекрывается с другими сигналами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез комплекса кобальта(III)  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$  (I) проводили в несколько стадий (схема 1). На первой стадии 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридин вводили в реакцию комплексообразования с гексагидратом хлорида кобальта(II) [19]. Полученный в результате этого комплекс кобальта(II)  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2\text{Cl}_2]$  окисляли газообразным хлором, генерируемым при взаимодействии перманганата калия с концентрированной соляной кислотой [20], с образованием комплекса кобальта(III)  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$  (II). Последующее взаимодействие II с пирокатехином в присутствии триэтиламина и перхлората лития привело к образованию целевого комплекса I. Он был выделен в индивидуальном виде и охарактеризован при помощи масс-спектрометрии высокого разрешения (рис. 1) и спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (рис. 2 и 3). Появление в масс-спектре комплекса сигнала с  $m/z$  383.0439, относящегося к иону  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})(\text{catechol})]^+$ ,



**Рис. 1.** Масс-спектр высокого разрешения комплекса  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$  (I) с ионизацией электрораспылением, зарегистрированный для положительных ионов (сверху); МС/МС спектр, полученный для прекурсор-иона с  $m/z$  599.1345 при энергии соударений 18–52 эВ (снизу).

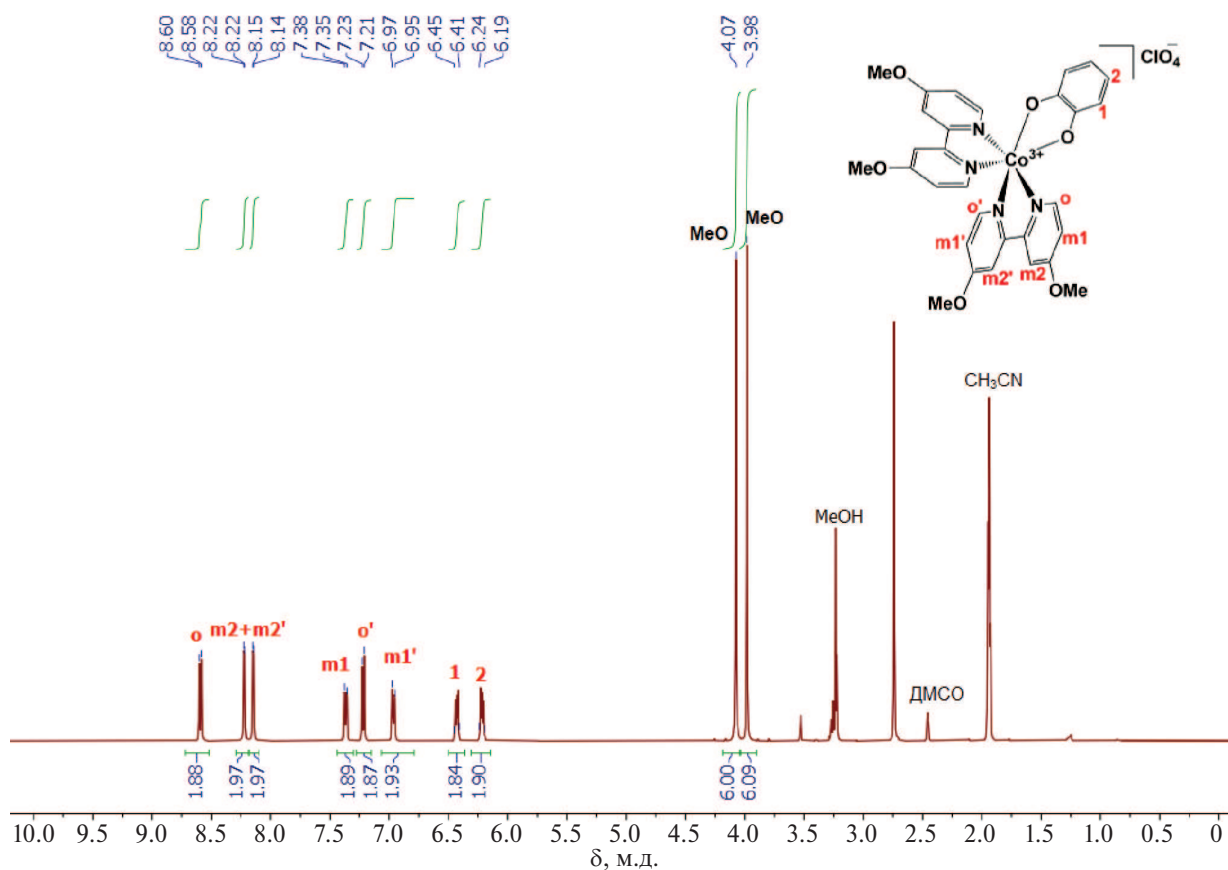


Рис. 2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса I в смеси  $\text{CD}_3\text{CN}$ – $\text{DMCO-d}_6$  10 : 1 об. при комнатной температуре.

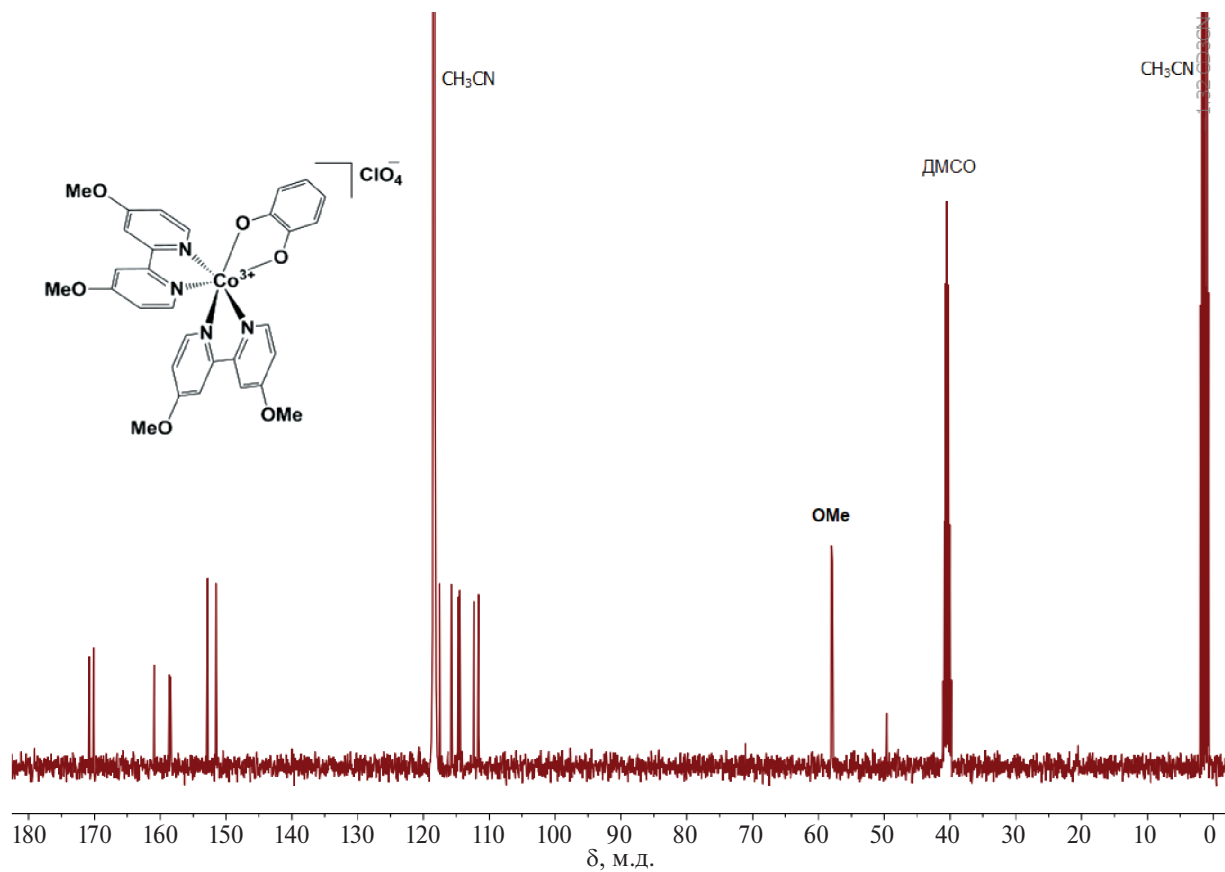


Рис. 3. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  комплекса I в смеси  $\text{CD}_3\text{CN}$ – $\text{DMCO-d}_6$  10 : 1 об. при комнатной температуре.

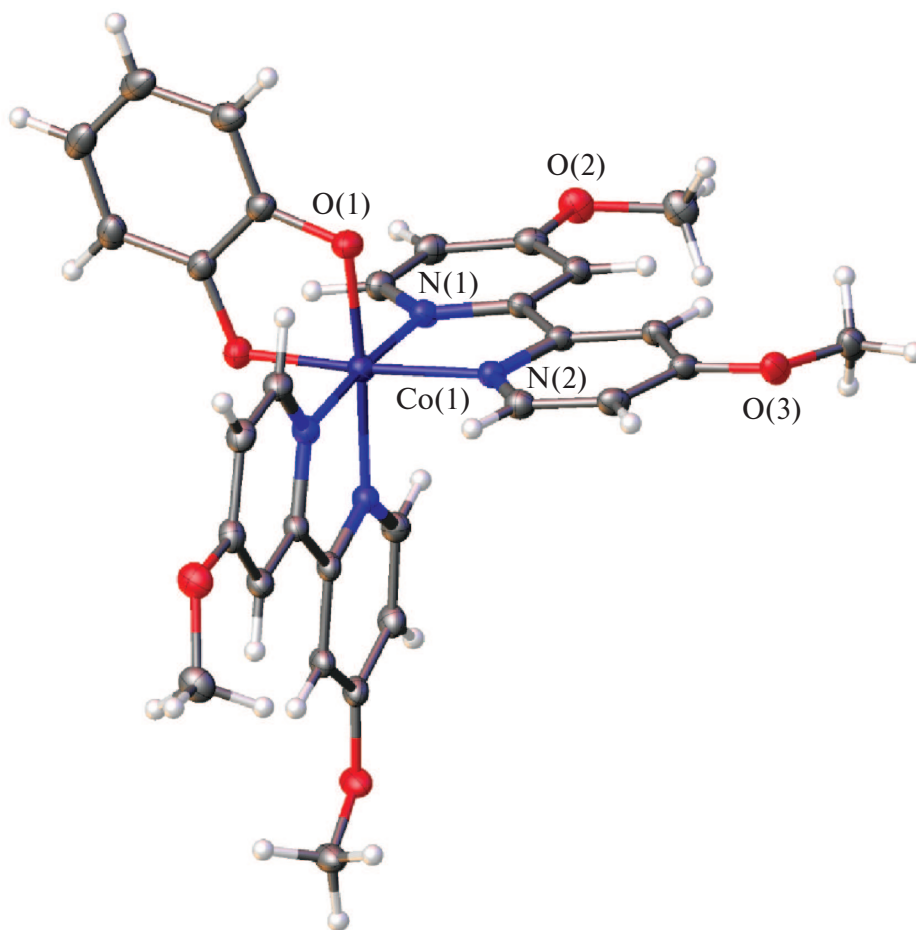
связано с частичной фрагментацией иона  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]^+$  в условиях ионизации электрораспылением. При проведении фрагментации иона  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]^+$  в ячейке соударений наблюдалось формирование  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})(\text{catechol})]^+$  и  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})]^+$ , что подтверждает первоочередное отщепление бипиридинового лиганда в условиях ионизации (рис. 1).

Строение комплекса I также было подтверждено при помощи рентгеноструктурного анализа (рис. 4). Согласно полученным таким образом данным ион кобальта(III), занимающий в кристалле частное положение (ось второго порядка, проходящая через ион металла и центр линии O...O дианиона пирокатехина), находится в низкоспиновом состоянии, на что однозначно указывают длины связей  $\text{Co}-\text{N} < 1.95 \text{ \AA}$  [23]. Его координационное окружение, образованное четырьмя атомами азота двух симметрически-эквивалентных бипиридиновых лигандов ( $\text{Co}-\text{N}$  1.916(3) и 1.937(3)  $\text{\AA}$ ) и двумя симметрически-эквивалентными атомами кислорода дианиона пирокатехина ( $\text{Co}-\text{O}$  1.880(2)  $\text{\AA}$ ), имеет форму, близкую к октаэдрической. Количественно это можно подтвердить при помощи “меры

симметрии” [24]s, описывающей отклонение координационного полиэдра  $\text{CoX}_6$  ( $\text{X} = \text{O}, \text{N}$ ) от идеального октаэдра. Чем это значение меньше, тем лучше форма полиэдра описывается соответствующим многогранником. В комплексе I соответствующая величина, оцененная на основе рентгенодифракционных данных при помощи программы Shape 2.1 [24], составляет всего 0.296. Для сравнения, “мера симметрии”, описывающая отклонение координационного полиэдра от идеальной тригональной призмы, принимает заметно более высокое значение, равное 14.887.

Для исследования восстановления комплекса кобальта(III) I *in situ* с помощью спектроскопии ЯМР применяли разработанный нами ранее подход [16]. Предполагаемые продукты восстановления представлены на схеме 2.

На рис. 5 приведены спектры ЯМР  $^1\text{H}$ , иллюстрирующие динамику процесса восстановления комплекса кобальта(III) I аскорбиновой кислотой. В спектрах можно выделить диамагнитную (от 0 до 10 м.д.) и парамагнитную (от 15 до 100 м.д.) области. Первая содержит сигналы исходного комплекса, аскорбиновой кислоты, продукта ее окисления и свободного пирокатехина, а вторая — сиг-



**Рис. 4.** Общий вид комплекса I, иллюстрирующий координационное окружение иона кобальта(III). Здесь и далее перхлорат-анионы не показаны, а неводородные атомы представлены в виде эллипсоидов тепловых колебаний ( $p = 30\%$ ). Нумерация приведена только для иона металла и симметрически-независимых гетероатомов.

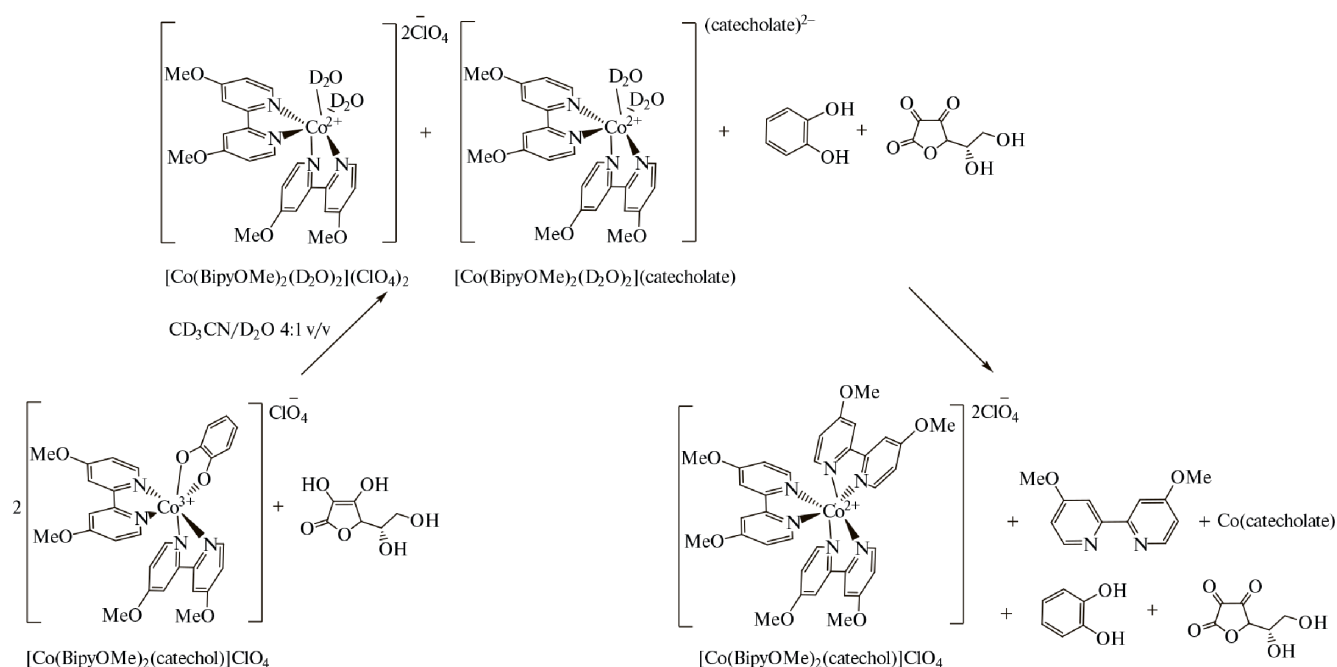
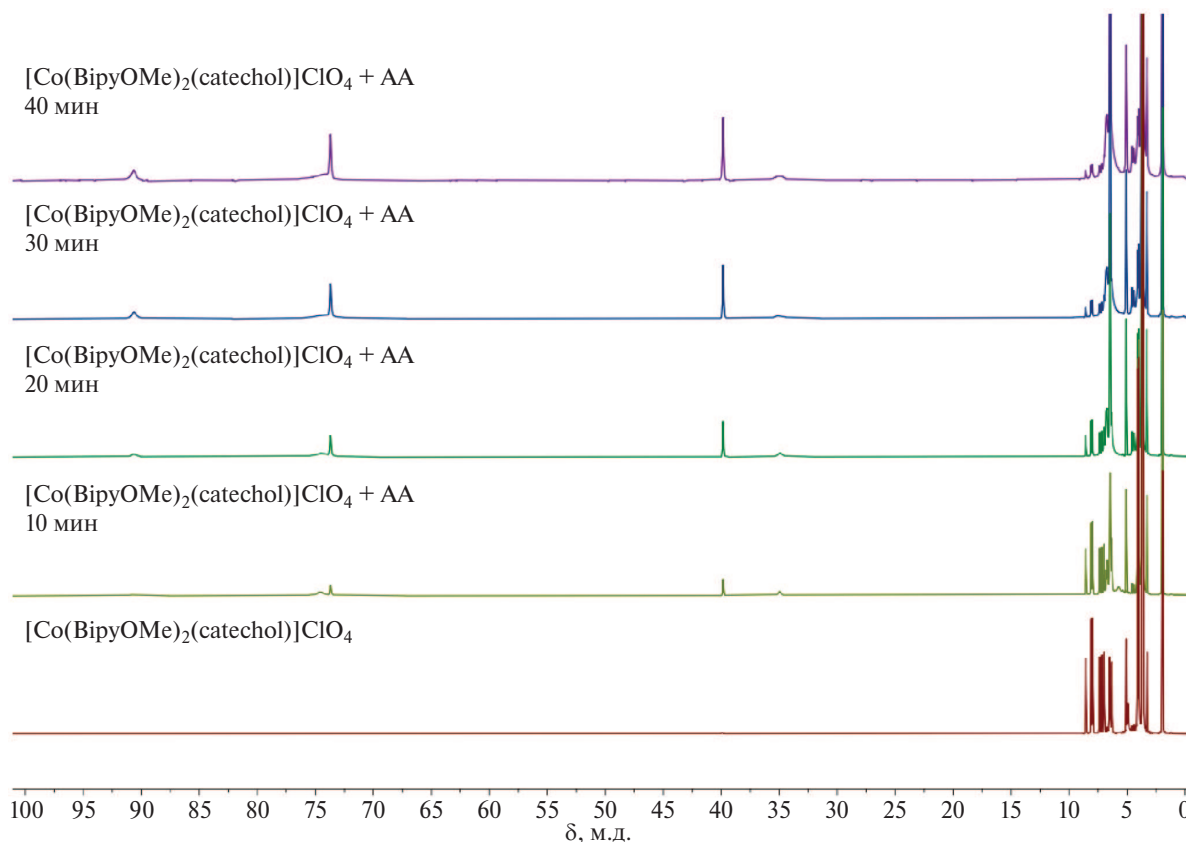


Схема 2

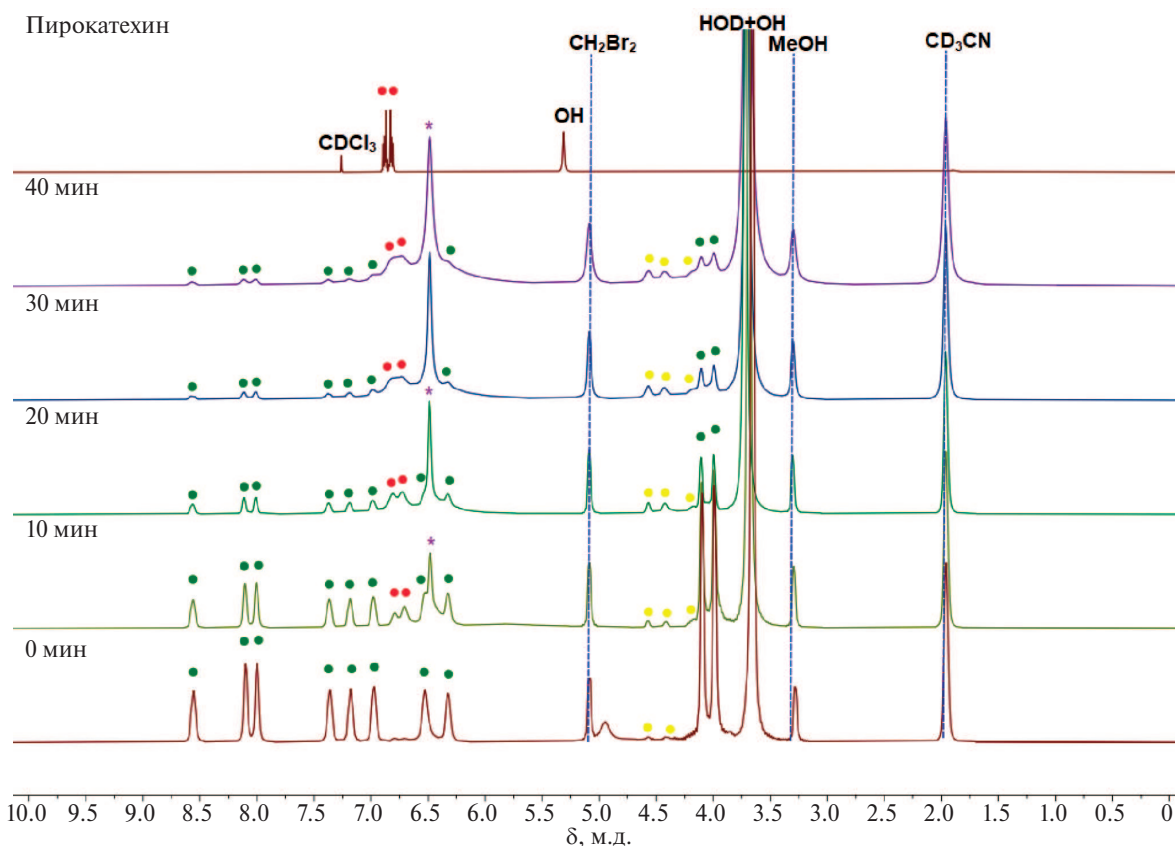


**Рис. 5.** Динамика изменения спектра ЯМР  $^1\text{H}$  с течением времени при восстановлении комплекса I аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона (спектр зарегистрирован в смеси ацетонитрила- $\text{d}_3$  и дейтерированной воды, 3,7 : 1 об.).

налы образующихся комплексов кобальта(II). По мере протекания реакции интенсивность сигналов в диамагнитной области уменьшается, а в парамагнитной, наоборот, увеличивается. Развернутая диа-

магнитная область представлена на рис. 6 в сравнении со спектром ЯМР  $^1\text{H}$  чистого пирокатехина. Видно, что восстановление сопровождается появлением двух уширенных сигналов в диапазоне





**Рис. 6.** Динамика изменения диамагнитной области спектра ЯМР  $^1\text{H}$  с течением времени при восстановлении комплекса I аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона (спектр зарегистрирован в смеси ацетонитрила- $\text{d}_3$  и дейтерированной воды, 3.7 : 1 об.) в сравнении со спектром чистого пирокатехина, зарегистрированным в  $\text{CDCl}_3$  (зелеными точками обозначены сигналы исходного комплекса, желтыми — аскорбиновой кислоты и продукта ее восстановления, красными — пирокатехина, \* — сигнал метоксигрупп комплекса III).

6.6–6.9 м.д., соответствующих протонам пирокатехина, высвобождающегося в ходе реакции. В отличие от сигналов в спектре чистого пирокатехина, у сигналов реакционной смеси отсутствует тонкая структура, что связано с образованием парамагнитных ионов кобальта(II) в результате восстановления, наличие которых может приводить к уширению сигналов протонов соединений в смеси. Число сигналов в парамагнитной области спектра ЯМР (рис. 5), их химический сдвиг и интегральная интенсивность соответствуют комплексному иону  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_3]^{2+}$ , что дополнительно подтверждается масс-спектрометрическим анализом продуктов восстановления (рис. 7). Для дополнительного подтверждения образования комплексного иона  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_3]^{2+}$  *in situ* в ампуле для ЯМР был получен комплекс III путем добавления в раствор перхлората кобальта в дейтерированном ацетонитриле стехиометрического количества лиганда. В спектре полученного комплекса наблюдается четыре сигнала с химическими сдвигами, близкими к значениям сдвигов соответствующих сигналов в спектре реакционной смеси (рис. 8). Разница в химических сдвигах может быть обусловлена присутствием дополнительных противоионов в реакционной смеси, отлич-

ных от перхлорат-аниона (например, катехолат-аниона, схема 2), а также других комплексов кобальта(II), малоинтенсивные сигналы которых также наблюдаются в парамагнитной области спектра. Таким образом, восстановление комплекса кобальта(III) I протекает с образованием комплекса кобальта(II)  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_3]\text{A}$  (A = перхлорат-анион, катехолат-дианион) и сопровождается высвобождением молекулы пирокатехина. Аналогичный механизм восстановления наблюдался для комплексов кобальта(III) с 6,7-дигидроксикумарином, содержащих бипиридин или фенантролин вместо 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридинового лиганда [16].

На рис. 9 представлена зависимость степени конверсии комплекса I при восстановлении аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона, полученная при анализе данных *in situ* спектроскопии ЯМР. Видно, что с течением времени степень конверсии плавно увеличивается, к 30 минутам достигнув 90%, после чего перестает изменяться. Зависимость натурального логарифма концентрации исходного комплекса от времени аппроксимируется прямой с коэффициентом достоверности, близким к единице (рис. 9). Линейная аппроксимация свидетельствует о первом порядке лимитирующей стадии процесса восстано-

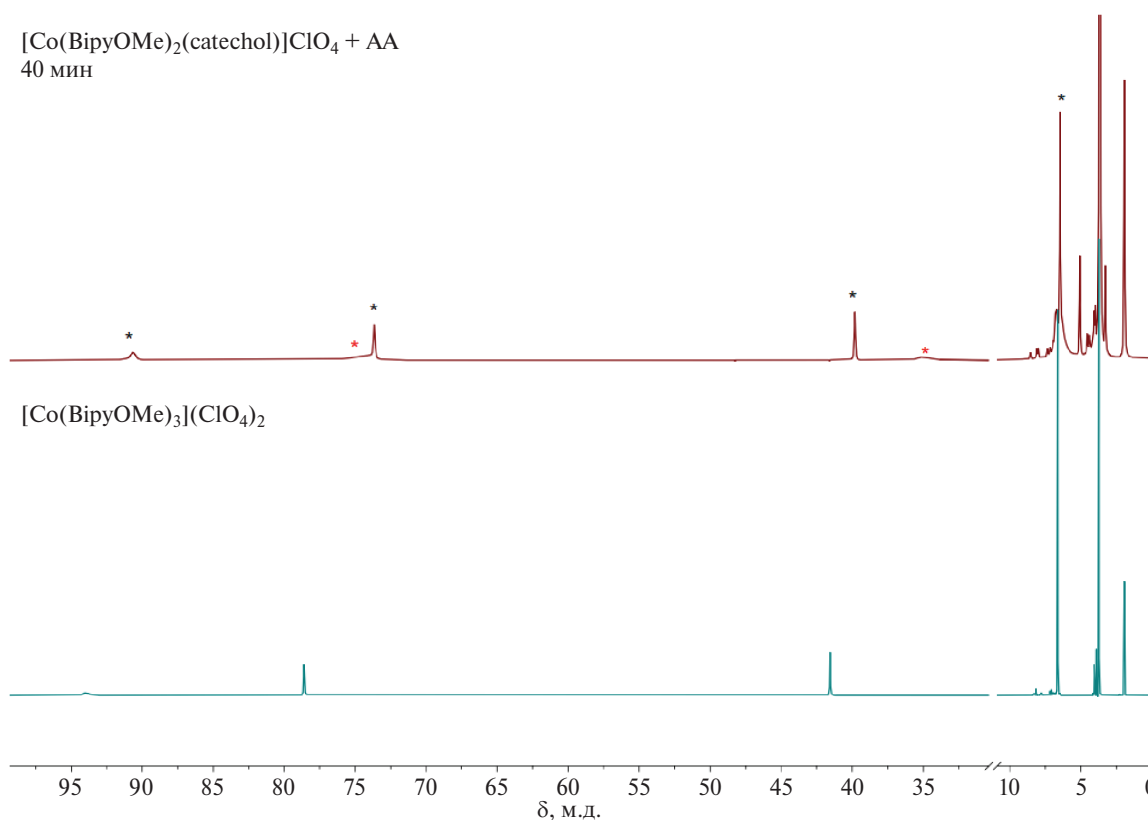


Рис. 7. Сравнение спектров ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса II и реакционной смеси через 40 мин после добавления аскорбиновой кислоты к I (черные \* обозначают сигналы протонов  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_3]^{2+}$ , красные \* — сигналы протонов примесного комплекса кобальта (II)).

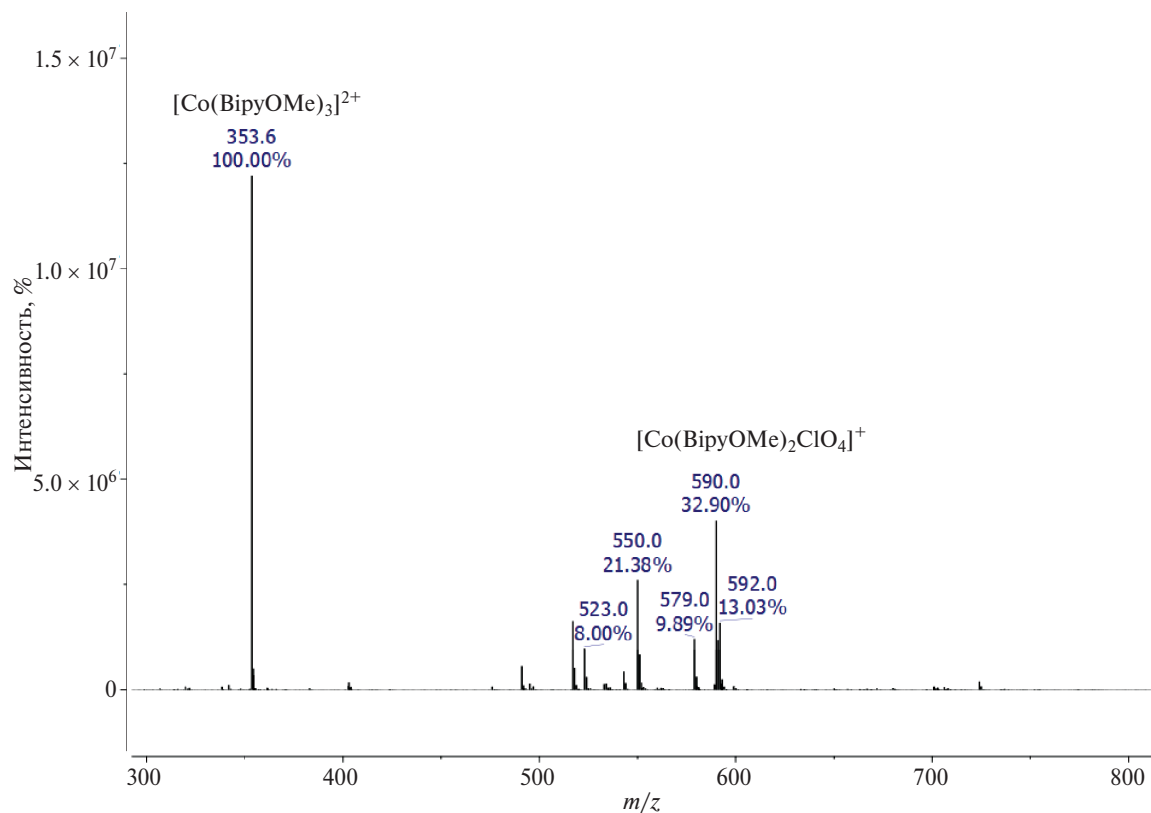


Рис. 8. Масс-спектр продуктов восстановления комплекса I аскорбиновой кислотой, зарегистрированный для положительных ионов.

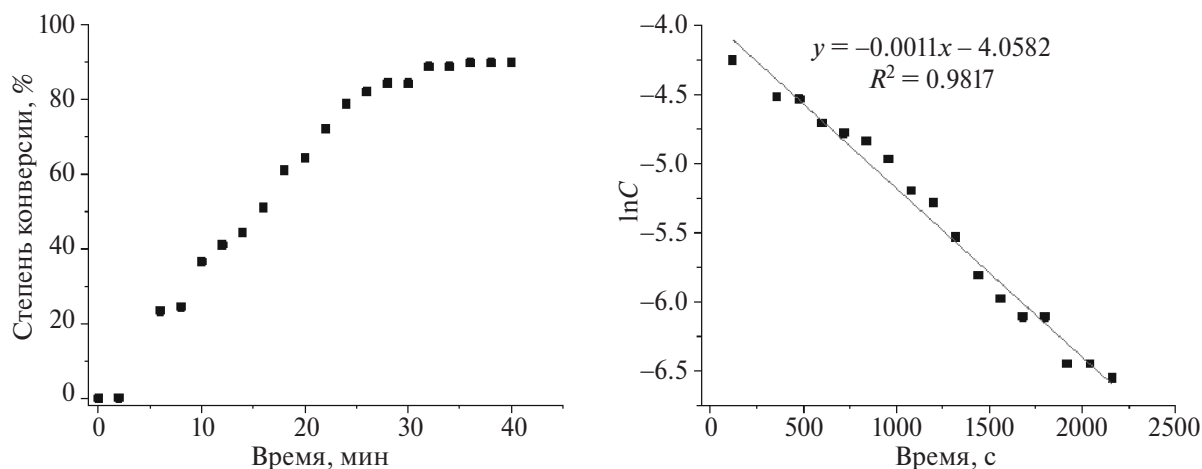


Рис. 9. Зависимость степени конверсии (слева) и логарифма концентрации (справа) комплекса I от времени реакции при восстановлении аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона.

ния комплекса. Вероятнее всего этой стадией является высвобождение молекулы пирокатехина. По тангенсу угла наклона прямой, изображенной на рис. 9, оценена константа скорости процесса восстановления комплекса I аскорбиновой кислотой в инертной атмосфере при 40°C, которая составила  $1.1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ . Полученное значение константы скорости ниже в сравнении с константой восстановления комплекса  $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$ , составляющей  $2.0 \times 10^{-3} \text{ сек}^{-1}$  [17]. Аналогичное уменьшение константы скорости наблюдается и для комплексов с 6,7-дигидроксикумарином, что позволяет распространить данную тенденцию уменьшения константы скорости при введении метокси-заместителей в бипиридиновое ядро и на комплексы с другими лекарственными препаратами.

Таким образом, нами был синтезирован новый редокс-активный комплекс кобальта (III)  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_2(\text{catechol})]\text{ClO}_4$  (I), содержащий в своем составе дианион пирокатехина в качестве одного из лигандов. Исследовано восстановление синтезированного комплекса аскорбиновой кислотой в инертной атмосфере *in situ* с помощью спектроскопии ЯМР. Показано, что при восстановлении происходит образование комплекса кобальта(II) состава  $[\text{Co}(\text{BipyOMe})_3]^{2+}\text{A}^{2-}$ . Лимитирующая стадия процесса восстановления исследованного комплекса имеет первый порядок, а константа скорости этого процесса составляет всего  $1.1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ , что является достаточно низким значением в сравнении с оптимальными константами скорости высвобождения лекарственных препаратов из различных носителей в организме [25]. Низкое значение константы скорости указывает на необходимость дальнейшей оптимизации молекулярной структуры исследованного комплекса для придания ему свойств, обеспечивающих быструю редокс-активируемую доставку лекарственных препаратов в клетки опухоли.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Данные рентгеноструктурного анализа, спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии получены с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Госзадание № 075-00277-24-00).

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-10193).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaupel P., Schlenger K., Knoop C. et al. // Cancer Research. 1991. V. 51. P. 3316.
2. Brown J.M., Wilson W.R. // Nature Reviews Cancer. 2004. V. 4. P. 437.
3. Denny W.A. // Cancer Invest. 2004. V. 22. P. 604.
4. Kratz F., Müller I.A., Ryppa C. et al. // ChemMedChem. 2008. V. 3. P. 20.
5. Renfrew A.K. // Metallomics. 2014. V. 6. P. 1324.
6. Hall M.D., Failes T.W., Yamamoto N. et al. // Dalton Trans. 2007. P. 3983.
7. Palmeira-Mello M.V., Caballero A.B., Ribeiro J.M. et al. // J. Inorg. Biochem. 2020. V. 211. P. 111211.
8. Tsitovich P.B., Sperryak J.A., Morrow J.R. // Angew. Chem. Int. Ed. 2013. V. 52. P. 13997.
9. Teicher B.A., Abrams M.J., Rosbe K.W. et al. // Cancer Res. 1990. V. 50. P. 6971.
10. Ware D.C., Denny W.A., Clark G.R. // Acta Crystallogr. C. 1997. V. 53. P. 1058.
11. Failes T.W., Hambley T.W. // Dalton Trans. 2006. V. 1895.
12. Ahn G-One, Botting K.J., Patterson A.V. et al. // Biochem. Pharmacol. 2006. V. 71. P. 1683.

13. Chang J.Y.-C., Stevenson R.J., Lu G.-L. et al. // Dalton Trans. 2010. V. 39. P. 11535.
14. Karntaler-Benbakka C., Groza D., Kryeziu K. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 2014. V. 53. P. 12930.
15. McPherson J.N., Hogue R.W., Akogun F.S. et al. // Inorg. Chem. 2019. V. 58. P. 2218.
16. Хакина Е.А., Никовский И.А., Бабакина Д.А. и др. // Коорд. химия. 2023. Т. 49. С. 27 (Khakina E.A., Nikovskii I.A., Babakina D.A. et al. // Russ. J Coord Chem 2023. V. 49, № 1. P. 24). <https://doi.org/10.1134/S1070328422700105>.
17. Nikovskii I.A., Spiridonov K.A., Dan'shina A.A. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2024. V. 50. P. 195. <https://doi.org/10.1134/S1070328423600699>
18. Spiridonov K.A., Nikovskii I.A., Antoshkina E.P. et al. // Russ. J. Coord. Chem. 2024. V. 50. P. 163. <https://doi.org/10.1134/S1070328423600663>
19. Vlcek A.A. // Inorg. Chem. 1967. V. 6. P. 1425.
20. Ma D.-L., Wu C., Cheng S.-S. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. P. 341.
21. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. A. 2008. V. 64. P. 112.
22. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Cryst. 2009. V. 42. P. 339.
23. Stamataatos T.C., Bell A., Cooper P. et al. // Inorg. Chem. Commun. 2005. V. 8. P. 533.
24. Alvarez S. // Chem. Rev. 2015. V. 115 P. 13447.
25. Reddy O.S., Subha M.C.S., Jithendra T. et al. // Int. J. App. Pharm. 2019. V. 11. P. 71.

## Synthesis of a New Cobalt Complex with Catechol Dianion and Study of the Kinetics of its Redox-Activated Dissociation

E. A. Khakina<sup>a, \*</sup>, I. A. Nikovskii<sup>a, b</sup>, A. A. Danshina<sup>a, b</sup>, E. P. Antoshkina<sup>a, b</sup>, A. N. Rodionov<sup>a</sup>, and Yu. V. Nelyubina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudnyi, Moscow oblast, Russia

\*e-mail: khakina90@ineos.ac.ru

A new redox-active cobalt(III) complex with a catechol dianion and two 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine ligands was synthesized. The reduction of the complex with ascorbic acid in an inert atmosphere was studied by NMR spectroscopy *in situ*. The reaction followed the first-order kinetics with respect to the starting complex, had a rate constant of  $1.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ , and was accompanied by the release of catechol, which served as a model drug.

**Keywords:** *in situ* nuclear magnetic resonance spectroscopy, catechol, cobalt complexes, redox-activated drug delivery