

**КОМПЛЕКСЫ НИКЕЛЯ(II) НА ОСНОВЕ ПИРИДИЛ-
И ХИНОЛИЛСОДЕРЖАЩИХ ДИАЛКИЛФОСФИНОКСИДОВ****К.Р. Еникеева, И.А. Литвинов, А.П. Любина, А.Д. Волошина,
Э.И. Мусина, А.А. Карасик**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,
Казань, Россия*
E-mail: kamtri95@mail.ru

Статья поступила
09.09.2024

С доработки
24.09.2024

Принята к публикации
24.09.2024

На основе 1,5-N,O-лигандов – диизопропил(пиридин-2-илметил)фосфиноксида **L1** и диизопропил(хинолин-2-илметил)фосфиноксида – **L2** получены бисхелатные комплексы никеля(II) $[\text{Ni}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2(\mathbf{1-H}_2\text{O})$ и $[\text{Ni}(\text{L2})_2](\text{BF}_4)_2$ (**2**). Структура и состав комплексов **1-H₂O** и **2** подтверждены методами масс- и ИК спектроскопии, термогравиметрического и элементного анализа. В растворах они претерпевают диссоциацию, сопровождающуюся в случае комплекса **1-H₂O** заменой аквалигандов на ацетонитрил с образованием комплекса $[\text{Ni}(\text{L1})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{BF}_4)_2(\mathbf{1-CH}_3\text{CN})$, а в случае **2** – заменой фосфиноксидных лигандов на шесть молекул воды с образованием водородно-связанного агрегата гексаакваникеля(II) $[\text{Ni}_2(\text{L2})_4(\text{H}_2\text{O})_{12}](\text{BF}_4)_2$ (**3**). Структура комплексов **1-H₂O**, **1-CH₃CN** и **3** в кристаллах установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. Для синтезированных комплексов никеля(II) изучены цитотоксические свойства по отношению к раковым клеткам M-HeLa, HuTu80 и нормальным клеточным линиям «Chang Liver».

DOI: 10.26902/JSC_id137940
EDN: IRLKRG

Ключевые слова: третичные фосфиноксиды, пиридилсодержащие фосфиноксиды, хинолилсодержащие фосфиноксиды, комплексы Ni^{II}, N,O-лиганды, цитотоксичность, рентгеноструктурный анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Никель – один из важнейших микроэлементов в организме человека, в больших количествах он содержится в нуклеиновых кислотах, стимулирующих синтез белка и его работу. На данный момент опубликованы данные для большого количества комплексов никеля, которые проявляют разнообразные фармакологические и биологические свойства, в том числе антимикробное, антиоксидантное и антипролиферативное [1–4]. В последние годы широко исследуются комплексы никеля(II) с различными органическими лигандами для оценки их взаимодействия с ДНК/белками и цитотоксической активности [5–8]. Кроме того, ученые все больше обращают внимание на комплексы никеля(II) наравне с таковыми меди(II), цинка(II) и в целом переходных металлов, чтобы определить характер их взаимодействия с раковыми клетками.

По публикациям, комплексы никеля с полидентатными N,O-лигандами обладают антибактериальными [8–10], противогрибковыми [9] и антипролиферативными/противораковыми свойствами [11, 12]. Так, комплексы Ni(II) на основе тетрадентатных N₂O₂-лигандов, в частности,

N,N' -(X)-бис(салицилиден)-1,2-фенилендиаминов (где $X = H, Cl, Br, CH_3, OCH_3$), проявляют цитотоксичность *in vitro* по отношению к раковым клеточным линиям MCF-7 (опухолевые клетки рака молочной железы) со значениями IC_{50} , равными 5.4–29.1 мкМ [13]. Кроме того, антимикробные исследования показали, что данные комплексы Ni(II) обладают более сильным ингибирующим действием в отношении отдельных патогенных микроорганизмов, чем соответствующие лиганды. Комплекс никеля(II) на основе 6,6'-((1*E*,11*E*)-5,8-диокса-2,11-диазадодека-1,11-диен-1,12-диил)-бис(2,4-дихлорфенола) оказался цитотоксически активным по отношению к раковым клеткам MCF-7 с $IC_{50} = 86 \pm 2.8$ мкМ [14], а ряд других его комплексов, полученных на основе хиральных оснований Шиффа (*R*)/(*S*)- H_2L (где $L = 2-[(1\text{-гидроксииметил-пропилимино)-метил]-5\text{-метоксифенол}$ и $2-[(1\text{-гидроксииметил-2-фенилэтилимино)-метил]-5\text{-метоксифенол}$]), проявили хорошую цитотоксическую активность по отношению к трем видам раковых клеток, а именно: A549 (аденокарциноме легких человека), для которых $IC_{50} = 26.14\text{--}59.01$ мкМ, HeLa (клеткам карциномы шейки матки человека) с $IC_{50} = 15.39\text{--}30.22$ мкМ и MCF-7 с $IC_{50} = 29.42\text{--}61.14$ мкМ [15]. Серию новых бензгидразоновых комплексов никеля(II) с общей формулой $[Ni(L)_2]$, где $L = \text{тиофенальдегид-бензгидразон}$, исследовали *in vitro* на линии HeLa, MCF-7 и на линии NIH-3T3 (клетки нормальных эмбриональных фибробластов мыши), и они продемонстрировали хорошие значения с $IC_{50} = 16.3\text{--}52.3$ мкМ по отношению M-HeLa и MCF-7 и $IC_{50} = 235.60\text{--}245.64$ мкМ – к NIH-3T3 [16].

Известно, что биологические свойства комплексов во многом определяются структурой лигандов, обеспечивающих им необходимые физико-химические характеристики, значимые для биологической активности (липо- и гидрофильность, устойчивость в растворах). Ранее нами были получены комплексы никеля(II) на основе 1,4- N,O -гибридных диалкилфосфиноксидов циклического и ациклического строения [17] (рис. 1). Установлено, что стерически загруженные лиганды обладали более высокой цитотоксичностью, а хелатирование с ионом никеля(II) избирательно усиливало цитотоксичность лигандов с циклической фосфорильной группой по отношению к раковым клеткам M-HeLa и HuTu80 ($IC_{50} = 13.1\text{--}69.3$ мкМ) [17].

В рамках настоящей работы мы расширяем ряд комплексов никеля(II) за счет представителей с 1,5- N,O -гибридными пиридил- и хинолилсодержащими диалкилфосфиноксидами [18], включающими объемные диизопропильные заместители при атомах фосфора, с целью изучения структуры образующихся комплексов и выявления влияния стерической загруженности лигандов на цитотоксические свойства получаемых соединений.

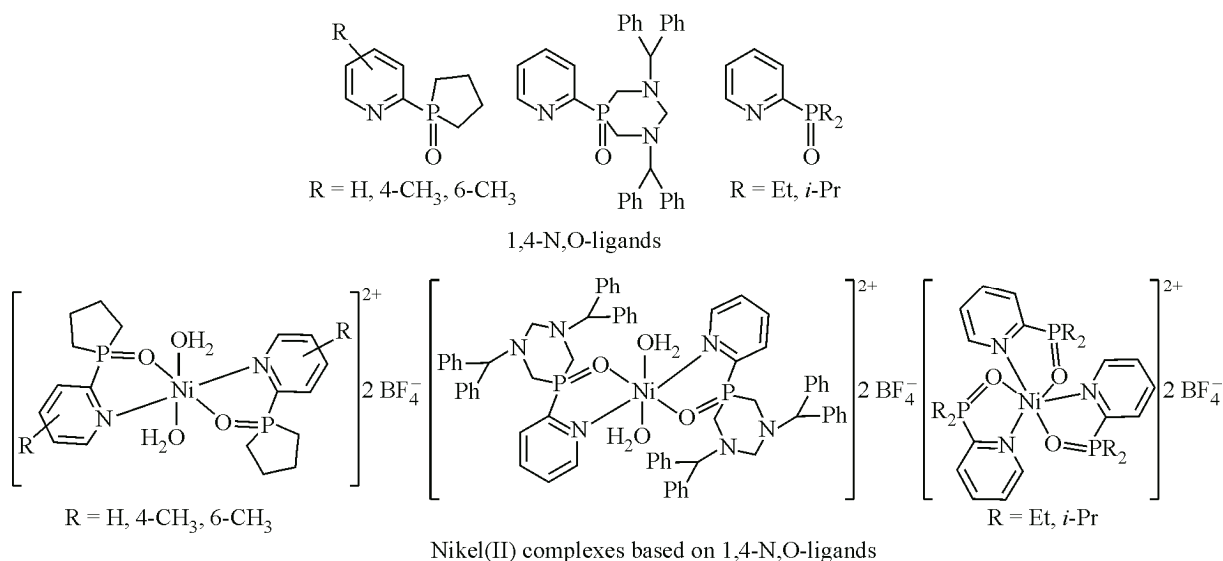


Рис. 1. Полученные ранее 1,4- N,O -лиганды и комплексы никеля(II) на их основе

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пиридил- и хинолилсодержащие фосфиноксиды **L1** и **L2** синтезировали по методике из [18]. Все растворители очищены и высушены перед использованием.

Синтез комплексов 1-H₂O и 2. К раствору соответствующего лиганда (1.45 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли раствор [Ni(CH₃CN)₄(H₂O)₂](BF₄)₂ (0.725 ммоль) в ацетонитриле (9 мл), в результате чего образовывалась реакционная смесь зеленого или бирюзового цвета. Через 12 ч перемешивания растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный голубой (**1-H₂O**) и желтый (**2**) остаток промывали смесью ацетон-диэтиловый эфир (1:3), отфильтровывали, высушивали при пониженном давлении.

Тетрафтороборат диаквабис[κ²-(N,O)-диизопропил(пиридин-2-илметил)фосфиноксид]никеля(II) (1-H₂O). Выход: 0.48 г (92 %). $T_{пл} = 140$ °С. Элементный анализ, рассчитано для C₂₄H₄₄B₂F₈N₂NiO₄P₂ [718] (%): С 40.10, Н 6.17, N 3.90, Ni 8.16, P 8.62. Найдено (%): С 40.18, Н 6.11, N 3.95, Ni 8.14, P 8.67. MS (MALDI), m/z ($I_{отн}$ (%), ион): 509 [M-2H₂O-B₂F₈]²⁺ (23), 528 [M-2H₂O-B₂F₇]⁺ (100). ИК (ν , см⁻¹, минеральное масло): 3395 с., 2953 с., 2926 с., 2855 с., 1698 сл., 1604 с., 1599 ср., 1464 с., 1376 с., 1321 сл., 1294 сл., 1263 сл., 1202 сл., 1170 ср., 1116 с., 1095 с., 1064 с., 1034 с., 932 сл., 887 сл., 833 ср., 790 ср., 774 ср., 737 ср., 703 ср., 636 сл., 598 сл., 533 ср., 522 ср., 480 сл., 436 сл. Медленным упариванием растворителя из раствора комплекса **1-H₂O** в ацетонитриле выделены голубые монокристаллы, содержащие молекулы **1-H₂O** и продукт замещения аквалигандов на ацетонитрил **тетрафтороборат диацетонитрил-бис[κ²-(N,O)-диизопропил(пиридин-2-илметил)фосфиноксид]никеля(II) (1-CH₃CN)**.

Тетрафтороборат дибис[κ²-(N,O)-диизопропил(хинолин-2-илметил)фосфиноксид]никеля(II) (2). Выход: 0.26 г (46 %). $T_{пл} = 127$ °С. Элементный анализ, рассчитано для C₃₂H₄₄B₂F₈N₂NiO₂P₂ [782] (%): С 49.09, Н 5.66, N 3.58, Ni 7.50, P 7.91. Найдено (%): С 49.21, Н 5.60, N 3.64, Ni 7.45, P 7.97. MS (MALDI), m/z ($I_{отн}$ (%), ион): 609 [M-B₂F₈]²⁺ (100), 628 [M-B₂F₇]⁺ (49). ИК (ν , см⁻¹, минеральное масло): 2924 с., 2854 с., 1597 сл., 1507 сл., 1462 с., 1377 ср., 1317 сл., 1261 сл., 1170 сл., 1141 сл., 1114 сл., 1060 ср., 962 сл., 885 сл., 802 сл., 756 сл., 723 сл., 663 сл., 624 сл., 548 сл., 521 сл., 477 сл. Желтые монокристаллы агломерата **3**, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора комплекса **2** в ацетонитриле.

Масс-спектры МАЛДИ (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация) получены на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия), оснащенный лазером Nd:YAG ($\lambda = 355$ нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Масс-спектр записан с ускоряющим напряжением 25 кВ и временем задержки экстракции ионов 30 нс. Итоговый масс-спектр сформирован за счет многократного облучения лазером кристалла (50 лазерных импульсов). Использовали металлическую мишень MTP AnchorChip™, на которую 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 получены с помощью программы FlexControl (Bruker Daltonik GmbH, Германия) и обработаны с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

ИК спектры записывали на спектрометре Tensor 27 Bruker (Германия) в суспензиях с вазелиновым маслом в диапазоне длин волн 4000–400 см⁻¹. Для проведения измерений, преобразований и оценки полученных спектральных данных использовали программное обеспечение OPUS 7/2012.

Синхронный термический анализ методами термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии выполняли на приборе Netzsch STA 449-F3 (Германия). Исследуемые образцы (~15 мг) нагревали в алюминиевых тиглях с перфорированными крышками от комнатной температуры до 400 °С вместе с пустым тиглем, который использовали в качестве образца сравнения, со скоростью 10 град./мин в потоке аргона (скорость потока 50 мл/мин).

Оценка цитотоксического действия. Для проведения экспериментов использовали опухолевые культуры клеток М-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa, клон М-HeLa), HuTu80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека из кол-

лекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург) и клетки печени человека («Chang liver») из коллекции НИИ вирусологии РАМН (Москва). В качестве препаратов сравнения применяли субстанции тамоксифена, олигомицина, сорафениба, доксорубицина и 5-фтороурацила (Sigma-Aldrich). Клетки культивировали на стандартной питательной среде Игла MEM с солями Эрла, глутамином (компания ПанЭко) с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки («Biosera») и 1%-ных незаменимых аминокислот (ПанЭко).

Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического метода клеточной пролиферации – МТТ-теста. НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты при определенных условиях могут отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны 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 высевали на 96-луночный планшет фирмы Nunc в концентрации $5 \cdot 10^3$ клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO_2 -инкубаторе при 37°C до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли и в лунки добавляли по 100 мкл растворов тестируемых соединений. Исследования проводили в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. Разведения готовили непосредственно в питательной среде с добавлением 5 % ДМСО (диметилсульфоксид) для улучшения растворимости. После 24 ч инкубации клеток с тестируемыми соединениями питательную среду удаляли из планшетов. Затем 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 процесса 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.

Расчет концентрации тестируемого соединения, вызывающей подавление роста клеток на 50 % (IC_{50}), осуществляли с помощью программы MLA – Quest Graph™ IC_{50} Calculator. AAT Bioquest, Inc, 26 января, 2022, <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>. Индексы селективности SI рассчитывали, как отношение значений IC_{50} для нормальных клеток и раковых клеток.

Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA3028-NT-OM производства Eurovector SpA (Италия). Образцы взвешивали на микровесах Sartorius CP2P (Germany) в оловянных капсулах. Для проведения количественных измерений и оценки полученных данных использовали программное обеспечение Callidus 4.1. Содержание фосфора и никеля определяли путем сжигания в токе кислорода.

Рентгеноструктурный анализ соединений 1- H_2O , 1- CH_3CN и 3 проведен на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST: графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}_\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω - и φ -сканирование с шагом 0.5° , при низких температурах.

Монокристаллы подходящего размера были наклеены на стеклянный волосок в случайной ориентации. Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с пакетом программ APEX2 [19]. Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция и учет систематических ошибок проведены по программе SADABS [20]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT 2014/5 [21] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 программой SHELXL-2018/3 [22] в пакете программ WinGX-2020.1 [23]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода при атомах углерода помещены в вычисленные положения и уточнены по схеме «наездника», при атомах кислорода выявлены из разностных рядов электронной плотности и уточнены изотропно. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программ PLATON [24] и Mercury 2020.3 [25]. Кристаллографические данные структур приведены в табл. 1 и депонированы в кристаллографической базе данных Кембриджского центра структурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>), номера депозитов также приведены в табл. 1.

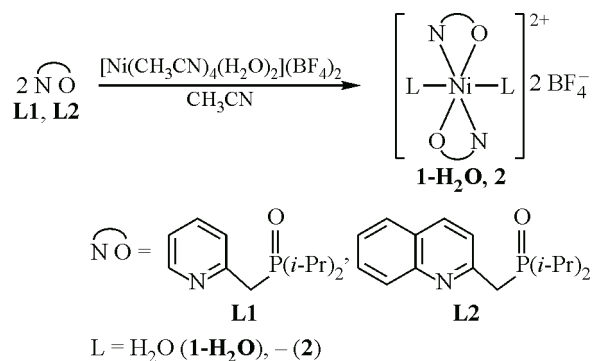
Кристаллографические данные для структур **1-H₂O/1-CH₃CN** и **3**

Параметр	1-H₂O/1-CH₃CN	3
Молекулярная формула	C ₂₈ H ₄₆ N ₄ NiO ₂ P ₂ , C ₂₄ H ₄₄ N ₂ NiO ₄ P ₂ , 4(BF ₄), 2(C ₂ H ₃ N)	4(C ₁₆ H ₂₂ NOP), H ₁₂ NiO ₆ , 2(BF ₄)
Брутто-формула	C ₅₆ H ₉₆ B ₄ F ₁₆ N ₈ Ni ₂ O ₆ P ₄	C ₆₄ H ₁₀₀ B ₂ F ₈ N ₄ NiO ₁₀ P ₄
Молекулярная масса	1565.91	1441.67
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> $\bar{1}$ (No. 2)	<i>P</i> $\bar{1}$ (No. 2)
Температура эксперимента, <i>T</i> , К	105(2)	108
Параметры ячейки:		
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	8.8500(17), 12.776(4), 16.330(4)	12.1819(4), 12.4304(5), 12.9318(5)
α , β , γ , град.	79.880(4), 88.702(8), 76.771(8)	89.463(2), 69.744(2), 80.762(2)
Объем (<i>V</i>), Å ³	1769.1(8)	1811.02(12)
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	1 (0.5, 2 независимые молекулы в частном положении)	1, 0.5 (молекула в частном положении)
<i>D</i> _{calc} , г/см ³	1.470	1.322
λ , Å	0.71073	0.71073
μ , мм	0.717	0.433
<i>F</i> (000)	816	762
Углы съемки θ мин.–макс., град.	1.9–28.1	1.7–31.0
Рефлексов измеренных / независи- мых / наблюдаемых (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	76116 / 8496 / 5443	148006 / 11496 / 9908
Параметр подгонки GOOF	1.012	0.776
<i>R</i> (по <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ = 0.0703, <i>wR</i> ₂ = 0.1548	<i>R</i> ₁ = 0.0308, <i>wR</i> ₂ = 0.0849
<i>R</i> (по всем рефлексам)	<i>R</i> ₁ = 0.1259, <i>wR</i> ₂ = 0.1823	<i>R</i> ₁ = 0.0386, <i>wR</i> ₂ = 0.0908
Остаточные пики электронной плот- ности, (макс. и мин.), е/Å ³	0.87 и –0.92	0.51 и –0.28
Номер депозита КБСД	2381343	2381344

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синтез комплексов. При взаимодействии фосфорилметилпиридинов **L1** и **L2** с [Ni(CH₃CN)₄(H₂O)₂](BF₄)₂ в ацетонитриле в соотношении лиганд:металл = 2:1 образуются катионные комплексы **1-H₂O** и **2**. Комплекс **1-H₂O** хорошо растворим в большинстве органических растворителей, а также в воде (схема 1).

Комплексы **1-H₂O** и **2** представляют собой кристаллические порошки голубого и желтого цвета соответственно. Состав и структура полученных соединений установлены с помощью масс-спектрометрии, элементного анализа, термогравиметрического анализа, ИК спектроскопии и методом РСА. В масс-спектрах MALDI комплексов **1-H₂O** и **2** регистрируются пики при *m/z* 509 и 528 (для **1-H₂O**) и 609 и 628 (для **2**), соответствующие составам [NiL₂]²⁺ и [NiL₂F]⁺. В ИК спектрах комплексов **1-H₂O** и **2** наблюдается смещение полосы фосфорильного фрагмента в дальнюю область до ~1170 см⁻¹ по сравнению со спектром исходных лигандов **L1** и **L2** ($\Delta\nu = 16\text{--}20\text{ см}^{-1}$), что свидетельствует о координации группы P=O. Интенсивные полосы при 1033–1095 см⁻¹, наблюдаемые в ИК спектре **1-H₂O** и **2**, относятся к колебаниям тетрафтороборат-аниона. Наличие интенсивных полос в области 3395 см⁻¹ для комплекса **1-H₂O** свидетель-

Схема 1. Синтез комплексов **1-H₂O** и **2**

ствует о присутствии молекул воды, дополняющих его координационную сферу в качестве солигандов, в то время как в комплексе **2** данные полосы отсутствуют.

Для исследования комплекса **1-H₂O** использован метод синхронного термического анализа: на кривой термогравиметрического анализа видно, что при температуре 163–166 °С происходит потеря двух молекул воды (~5 мас.%).

В спектрах ЯМР ³¹P и ЯМР ¹H диамагнитного комплекса **2**, растворенного в ДМСО-D₆, регистрируются слегка уширенные сигналы свободного лиганда, что свидетельствует о диссоциации комплекса в растворе.

Структура комплексов. Медленным упариванием насыщенного раствора комплекса **1-H₂O** в ацетонитриле при комнатной температуре выделены кристаллы, представляющие собой редкий случай сокристаллизации двух комплексов никеля с фосфиноксидными лигандами **L1**, различающихся солигандами у иона никеля: **1-H₂O** с молекулами воды и **1-CH₃CN** с молекулами ацетонитрила. В кристалле эти две молекулы существуют в виде двух независимых молекул, кроме того, присутствуют сольватные молекулы ацетонитрила, не имеющие координационных связей с ионами никеля, и анионы BF₄⁻. При этом независимые молекулы в кристалле находятся в частном положении в центрах симметрии (рис. 2). Вероятно, в результате кристаллизации из ацетонитрила и динамических процессов в растворе происходит частичный обмен аквалигандов на молекулы ацетонитрила. Кроме того, в комплексе **1-H₂O** аквалиганды формируют водородные связи типа (0D) с тетрафтороборат-анионами и сольватными молекулами ацетонитрила (рис. 2). В табл. 2 представлены основные длины связей и углы в обеих молекулах.

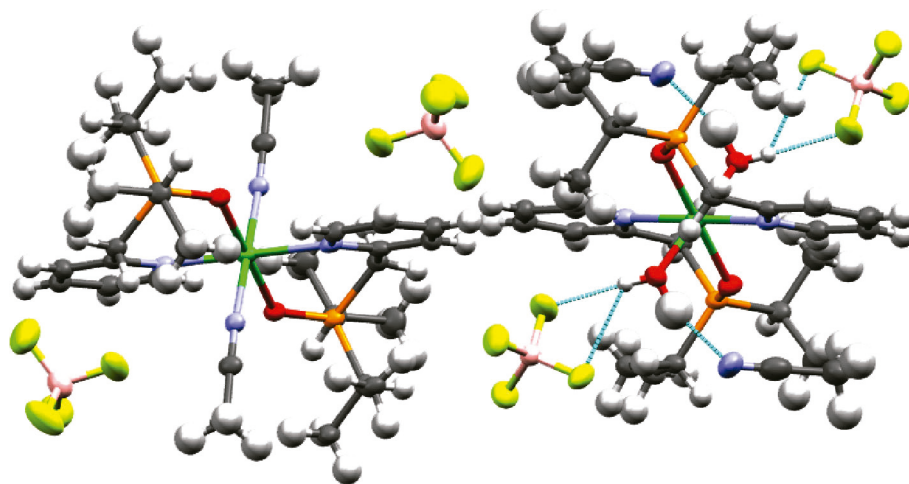


Рис. 2. Геометрия молекул соединения **1-H₂O** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50 %. Водородные связи в кристалле соединения **1-H₂O** (показаны пунктиром)

Избранные длины связей и углы в молекулах **1-H₂O** и **1-CH₃CN**

Связь	1-H₂O , Å	1-CH₃CN , Å
P1=O1	1.506(3)	1.512(3)
Ni1—N1	2.130(4)	2.150(3)
Ni1—O1	2.061(3)	2.062(3)
Ni—X1	2.090(3)	2.081(4)
Угол	1-H₂O , град.	1-CH₃CN , град.
∠O1—Ni1—N1	91.0(1)	90.7(1)
∠X—Ni1—N1	90.0(1)	90.1(1)
∠X—Ni1—O1	90.4(1)	87.0(1)

X = O (**1-H₂O**), N (**1-CH₃CN**).

На рис. 3 показано пространственное строение катионов комплексов. Поскольку ионы никеля в кристалле находятся в центрах симметрии, атомы никеля в них имеют практически идеальную октаэдрическую координацию. Углы между противоположными атомами равны 180°, остальные валентные углы при атомах никеля близки к 90°, отклонения не превышают 3° (табл. 2).

Пиридинзамещенные фосфиноксидные лиганды в этих комплексах являются бидентатными хелатными и координируют ионы никеля атомом кислорода фосфорильной группы и атомом азота пиридинового кольца. Основные геометрические параметры лигандов (длины связей и валентные углы) обычные. У шестичленных металлоциклов конформация *ванна*, фрагменты P1O1C6N1 плоские, атомы Ni1 и C7 отклоняются от этой плоскости по одну сторону на 0.606(5) и 0.600(9) Å соответственно. Структура молекул **1-H₂O** и **1-CH₃CN** в целом аналогична структуре ранее описанных бисхелатных комплексов никеля(II) на основе 1,4-N,O-лигандов

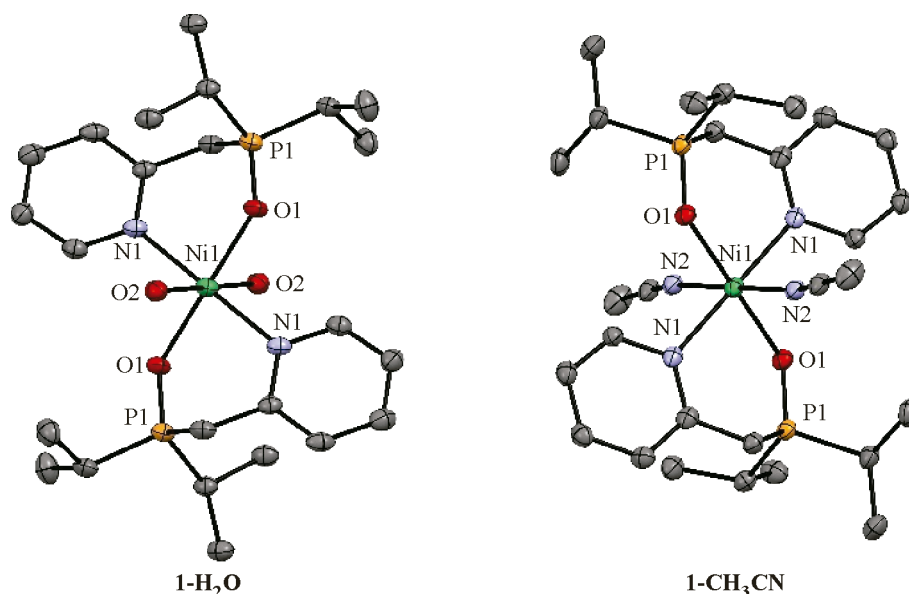


Рис. 3. Структура катионов в кристалле комплекса **1-H₂O** (молекулы **1-H₂O** и **1-CH₃CN**). Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50 %. Атомы водорода, сольватные молекулы ацетонитрила и тетрафторборат-анионы не показаны для упрощения рисунка

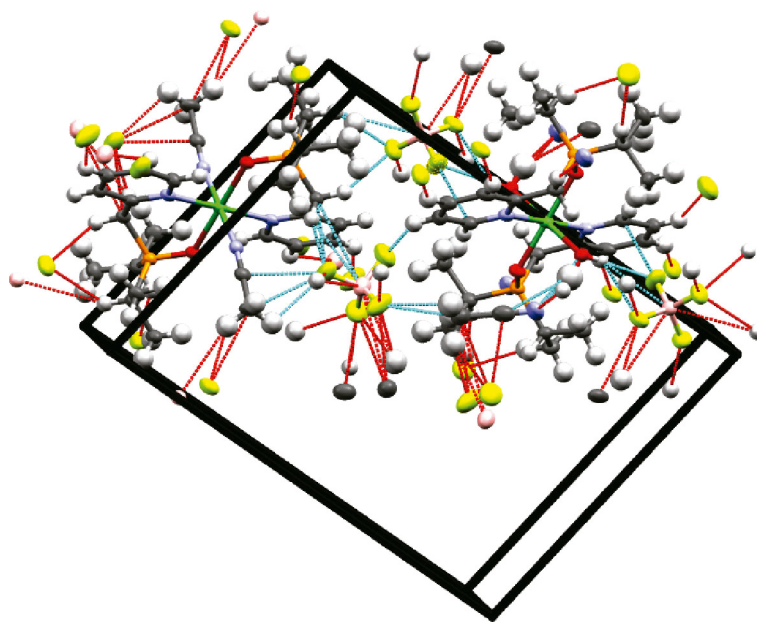


Рис. 4. Фрагмент упаковки кристалла **1-H₂O**. Короткие контакты показаны пунктирными линиями

с фосфорильными группами циклического строения [17, 26]. Связи P=O, Ni—N и Ni—O в молекулах **1-H₂O** и **1-CH₃CN** длиннее, чем соответствующие связи в бисхелатных комплексах никеля(II), в которых атом фосфора заключен в циклический фосфолановый или 1,3,5-диазафосфоринановый фрагмент (P=O: 1.490(2)–1.505(3), Ni—N: 2.050(3)–2.064(2), Ni—O 2.038(3)–2.044(2) Å [17, 26]). У хелатных углов в молекулах **1-H₂O** и **1-CH₃CN** наибольшая величина (90.7(1)–91.0(1)°) среди полученных в нашей группе комплексов никеля(II) с диалкилфосфиноксидами (85.09(9)–85.66(5)°) из-за образования шестичленных металлоциклов [17, 26].

Независимые молекулы **1-H₂O** и **1-CH₃CN** в кристалле связаны в трехмерные каркасы через тетрафтороборат-анионы водородными связями C—H···F типа (рис. 4). Кроме связей C—H···F, наблюдаются короткие контакты атомов фтора с молекулами ацетонитрила (по-видимому, взаимодействия типа F···π типа со связями C≡N). Короткие контакты направлены по всем трем осям ячейки кристалла.

Таким образом, кристаллическая структура соединения **1-H₂O** определяется в основном дисперсионными взаимодействиями типа C—H···F и F···π. В кристалле молекулы **1-H₂O** и **1-CH₃CN** регулярно чередуются.

При многократных попытках кристаллизации комплекса **2** из водного ацетона или ацетонитрила (исследованы три кристалла, полученные при различных условиях кристаллизации) образовывались кристаллы **3**, которые, по данным РСА, оказались одними и теми же триклинными кристаллами агломерата гексааквакомплекса никеля тетрафторобората с четырьмя молекулами лиганда **L2** (рис. 5). Приводятся результаты РСА с наилучшими параметрами.

Показано, что в кристаллах образуется дикатион гексаакваникеля с двумя тетрафтороборат-анионами и четырьмя молекулами **L2**. Другие молекулы растворителей, которые могли бы координировать ионы металла (например, ацетонитрила, ацетона), в кристалле не найдены. Также не образуют координационных связей с металлом молекулы **L2**. Как и в кристалле **1-H₂O**, в **3** ион никеля находится в частном положении в центре симметрии и имеет практически идеальную октаэдрическую координацию. Независимую часть кристалла **3** составляют ион никеля, три молекулы воды, координирующие ион, две молекулы **L2** и анион BF₄.

Хинолинзамещенные лиганды не связаны с ионом металла, а образуют водородные связи с молекулами воды, координирующими ион никеля. При этом все 12 атомов водорода молекул

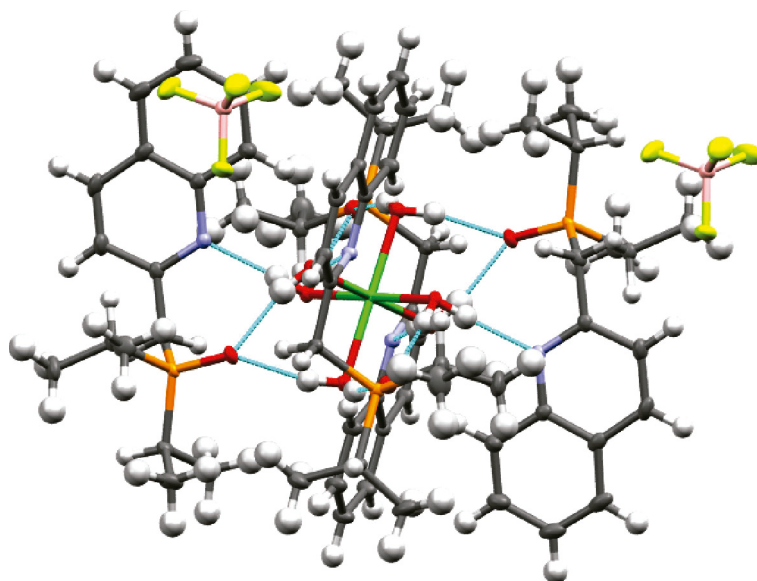


Рис. 5. Структура агломерата гексаакваникеля тетрафторбората с четырьмя молекулами **L2**. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50 %. Водородные связи показаны пунктирными линиями

воды связываются с атомами кислорода фосфорильных групп и атомами азота хинолиновых заместителей. Образованный при этом ассоциат – это 0D-мерный замкнутый водородно-связанный агломерат. Анионы BF_4 с молекулами воды водородных связей не образуют.

Аналогично кристаллу **1-H₂O**, кристаллическая структура соединения **3** определяется множественными неклассическими водородными связями $\text{C—H}\cdots\text{F}$ типа (рис. 6).

Согласно сведениям из кристаллографической базы Кембриджского центра структурных данных, существуют только два примера подобных агломератов (ассоциатов) с ионом Ni. Так, в работе [27] в соединении $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{S}_2$ комплексный катион Ni^{II} , нитрат-анионы и молекулы бис(пиримидин-2-илсульфанил)метана связаны между собой водородными связями,

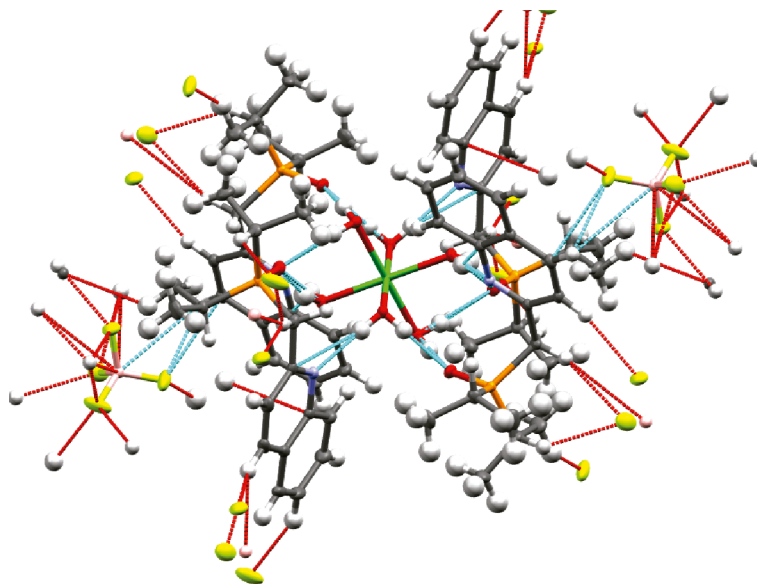


Рис. 6. Короткие контакты типа $\text{C—H}\cdots\text{F}$ в кристалле **3** (показаны пунктиром)

и ион Ni^{II} , расположенный в центре инверсии, имеет искаженную октаэдрическую координационную геометрию. В работах Сиглер и др. [28] фазовый переход между 190 и 200 К в полиморфе $[Ni(H_2O)_6](NO_3)_2 \cdot (15\text{-краун-5}) \cdot H_2O$ сопровождался определением структуры при 22 температурах в диапазоне 90–273 К. Важный мотив в этих кристаллах – цепь с водородными связями, в которой катионы $[Ni(H_2O)_6]^{2+}$ и молекулы 15-краун-5 чередуются, и катионы в этих цепях сшиты водородными связями.

Исходя из данных рентгеноструктурного анализа, можно сделать предположение, что комплексы **1-H₂O** и **2** в растворах достаточно лабильны и формируют динамические системы, в которых возможен обмен как координированного растворителя, так и хелатносвязанного фосфин-оксидного лиганда **L2**. В таких динамических системах формируются и кристаллизуются наиболее термодинамически устойчивые структуры: **1-H₂O/1-CH₃CN** с молекулами воды и ацетонитрила в качестве солигандов и структура **3** в виде агломерата гексааквакомплекса никеля тетрафторобората с четырьмя молекулами лиганда. Обмен координирующих ион никеля молекул воды на молекулы ацетонитрила в комплексе **1-H₂O** позволяет предположить возможность существования и для этого соединения агломерата гексаакваникеля с молекулами лиганда **L1**. Устойчивость кристаллической структуры соединения **3** также можно объяснить стерическими факторами – объемные хинолиновые заместители в лиганде **L2** затрудняют образование октаэдрических комплексов никеля даже с двумя лигандами по сравнению с комплексом гексаакваникеля.

Цитотоксическая активность. Согласно литературным данным, цитотоксическая активность лигандов может возрастать при комплексообразовании, в частности хелатировании, и наоборот [13]. В предыдущих работах нашей группы установлено, что хелатирование 1,4-N,O-гибридных диалкилфосфиноксидов циклического и ациклического строения лигандов с ионом никеля(II) избирательно усиливало цитотоксичность лигандов с циклической фосфорильной группой по отношению к раковым клеткам M-HeLa и HuTu80 ($IC_{50} = 13.1\text{--}69.3$ мкМ) [17] (рис. 1).

Для полученных в настоящей работе комплексов никеля(II) **1-H₂O** и **2** также изучена цитотоксическая активность растворов комплексов по отношению к раковым клеткам M-HeLa (клеточная линия карциномы шейки матки) и HuTu80 (клеточная линия аденокарциномы двенадцатиперстной кишки) и здоровым клеткам печени человека «Chang Liver». В качестве препаратов сравнения использовали субстанции 5-фтороурацила и сорафениба. В табл. 3 представлены значения IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) и SI (индексов селективности) лигандов **L1** и **L2** и металлокомплексов **1-H₂O** и **2**.

Т а б л и ц а 3

Цитотоксические свойства лигандов **L1**, **L2** и комплексов **1-H₂O** и **2**

Соединение	Раковые клеточные линии				Нормальные клеточные линии
	M-HeLa		HuTu80		«Chang liver»
	IC_{50} (мкМ)	SI	IC_{50} (мкМ)	SI	IC_{50} (мкМ)
PyP(O)(Pr-i₂) [29]	98.5±7.9	0.6	100±8.1	0.6	61.3±4.7
L1 [18]	96.7±8.0	8.6	67.0±5.3	12.4	830.0±66
L2 [18]	70.0±5.6	8.5	493.0±39	1.2	594.8±47
Комплекс Ni с PyP(O)(Pr-i₂) [17]	97.0±8.1	1.0	99.0±8.5	1.0	>100
1-H₂O	99.0±8.2	1.0	83.2±6.6	1.3	104.9±8.3
2	100±8.6	1.8	60.3±4.8	3.0	184.0±15
5-Фтороурацил	62.0±4.7	1.4	65.2±5.4	1.3	86.3±6.5
Сорафениб	35.6±2.8	–	8.0±0.6	4.4	35.0±2.6

Пр и м е ч а н и е. Опыты повторяли трижды. Результаты выражены как среднее значение±стандартное отклонение.

Согласно данным таблицы, растворы комплексов **1-H₂O** и **2** проявляют умеренную цитотоксичность по отношению к раковым клеточным линиям M-HeLa и HuTu80 и нормальным клеточным линиям «Chang Liver», что сопоставимо со значениями, полученными для комплекса никеля(II) на основе RuP(O)(iPr)₂. При этом значения IC₅₀ комплексов по сравнению со свободными лигандами уменьшились только для клеток HuTu80 в случае комплекса **2** и нормальных клеточных линий в обоих случаях. Кроме того, хелатирование лигандов с ионом никеля(II) привело к заметному снижению селективности по отношению к клеткам M-HeLa для обоих комплексов и к клеткам HuTu80 для комплекса **1-H₂O**.

Как положительный результат стоит отметить то, что, несмотря на более высокие значения IC₅₀ комплекса **2** для раковых клеток HuTu80 по сравнению с ранее полученными комплексами никеля [17], его индекс селективности, равный 3, превышает индексы селективности комплексов никеля на основе как ациклических, так и циклических диалкилфосфиноксидов (SI = 1.0–2.8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе 1,5-N,O-лигандов – диизопропил(пиридин-2-илметил)фосфиноксида (**L1**) и диизопропил(хинолин-2-илметил)фосфиноксида (**L2**) – синтезированы катионные моноядерные комплексы никеля(II) с N,O-хелатным типом координации лигандов. Ион Ni(II) в комплексе **1-H₂O** имеет октаэдрическую геометрию лигандного окружения, реализуемую за счет бисхелатной координации двух молекул лиганда и двух молекул солигандов. Обнаружено, что полученные комплексы весьма лабильны и способны к легкому обмену аквалигандов и даже фосфорильных лигандов на другие малые молекулы. В частности, исследование кристаллической структуры соединения **1-H₂O** показало возможность легкого лигандного обмена молекул воды на ацетонитрил, а в комплексе **2** – обмен фосфорильного лиганда на молекулы воды, способные координировать ион никеля, с образованием агломерата **3**. Кристаллическая структура соединения **3** показывает структурную устойчивость дикатиона гексаакваникеля и предъявляет жесткие требования к объему хелатных лигандов для возможности образования хелатных комплексов с N-гетероциклическими фосфиноксидными лигандами.

Показано, что комплексообразование N-гетероциклических фосфиноксидов, содержащих метиленовый фрагмент между фосфорильным и N-гетероциклическим, с ионами никеля(II) приводит к возрастанию цитотоксичности по отношению к нормальной клеточной линии «Chang Liver» при меньшем изменении цитотоксичности по отношению к раковым линиям M-HeLa, что снижает индекс селективности. Комплекс **2** оказался цитотоксичен по отношению к раковым клеткам HuTu80 с индексом селективности 3, превышающим значения ранее синтезированных комплексов никеля с N-гетероциклическими фосфорильными лигандами.

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Colak, Ü. Terzi, M. Col, Ş.A. Karaoglu, S. Karaböcek, A. Küçükumlu, F.A. Ayaz. DNA binding, anti-oxidant and antimicrobial activities of homo- and heteronuclear copper(II) and nickel(II) complexes with new oxime-type ligands. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45(11), 5169–5175. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.031>
2. M.P. Sathisha, U.N. Shetti, V.K. Revankar, K.S.R. Pai. Synthesis and antitumor studies on novel Co(II), Ni(II) and Cu(II) metal complexes of bis(3-acetyloumarin)thiocarbohydrazone. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43(11), 2338–2346. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.10.003>
3. S.M. Pradeepa, H.S. Bhojya Naik, B. Vinay Kumar, K. Indira Priyadarsini, A. Barik, T.R. Ravikumar Naik. Cobalt(II), nickel(II) and copper(II) complexes of a tetradentate Schiff base as photosensitizers: Quantum yield of ¹O₂ generation and its promising role in anti-tumor activity. *Spectrochim. Acta, Part A*, **2013**, 101, 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.09.062>

4. S.-Y. Lee, A. Hille, C. Frias, B. Kater, B. Bonitzki, S. Wöfl, H. Scheffler, A. Prokop, R. Gust. [Ni^{II}(3-OMe-salophene)]: A potent agent with antitumor activity. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53(16), 6064–6070. <https://doi.org/10.1021/jm100459k>
5. S. Kumar, A.V. Trivedi. A review on role of nickel in the biological system. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, **2016**, 5(3), 719–727. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2016.503.084>
6. L. Samal, C. Mishra. Significance of nickel in livestock health and production. *Int. J. Agro Vet. Med. Sci.*, **2011**, 5(3), 349. <https://doi.org/10.5455/ijavms.20110331111304>
7. K. Borg, H. Tjälve. Uptake of ⁶³Ni²⁺ in the central and peripheral nervous system of mice after oral administration: Effects of treatments with halogenated 8-hydroxyquinolines. *Toxicology*, **1989**, 54(1), 59–68. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(89\)90078-4](https://doi.org/10.1016/0300-483x(89)90078-4)
8. M. Alexiou, I. Tsvikas, C. Dendrinou-Samara, A.A. Pantazaki, P. Trikalitis, N. Lalioti, D.A. Kyriakidis, D.P. Kessissoglou. High nuclearity nickel compounds with three, four or five metal atoms showing antibacterial activity. *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, 93(3–4), 256–264. [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(02\)00591-3](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(02)00591-3)
9. R. Kurtaran, L. Yildirim, A. Azaz, H. Namli, O. Atakol. Synthesis, characterization, crystal structure and biological activity of a novel heterotetranuclear complex: [NiLPb(SCN)(DMF)(HO)], bis-{[μ-N,N'-bis(salicylidene)-1,3-propanediaminato-aqua-nickel(II)](thiocyanato)(μ-thiocyanato)([μ-N,N'-dimethylformamide]lead. *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99(10), 1937–1944. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.05.016>
10. W. Luo, X. Meng, X. Sun, F. Xiao, J. Shen, Y. Zhou, G. Cheng, Z. Ji. Synthesis, crystal structure and bioactivity of a novel linear trinuclear nickel(II) complex. *Inorg. Chem. Commun.*, **2007**, 10(11), 1351–1354. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2007.07.022>
11. Z. Afrasiabi, E. Simm, W. Lin, Y. Ma, C. Campana, S. Padhye. Nickel(II) complexes of naphthaquinone thiosemicarbazone and semicarbazone: Synthesis, structure, spectroscopy, and biological activity. *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99(7), 1526–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.04.012>
12. P. Kalaivani, S. Saranya, P. Poornima, R. Prabhakaran, F. Dallemer, V. Vijaya Padma, K. Natarajan. Biological evaluation of new nickel(II) metallates: Synthesis, DNA/protein binding and mitochondrial mediated apoptosis in human lung cancer cells (A549) via ROS hypergeneration and depletion of cellular antioxidant pool. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 82, 584–599. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.075>
13. J.J. Rani, A.M.I. Jayaseeli, S. Rajagopal, S. Seenithurai, J.-D. Chai, J.D. Raja, R. Rajasekaran. Synthesis, characterization, antimicrobial, BSA binding, DFT calculation, molecular docking and cytotoxicity of Ni(II) complexes with Schiff base ligands. *J. Mol. Liq.*, **2021**, 328, 115457. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115457>
14. I. Bernadette Amali, M.P. Kesavan, V. Vijayakumar, N. Indra Gandhi, J. Rajesh, G. Rajagopal. Structural analysis, antimicrobial and cytotoxic studies on new metal(II) complexes containing N₂O₂ donor Schiff base ligand. *J. Mol. Struct.*, **2019**, 1183, 342–350. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.02.005>
15. Z. Li, H. Yan, G. Chang, M. Hong, J. Dou, M. Niu. Cu(II), Ni(II) complexes derived from chiral Schiff-base ligands: Synthesis, characterization, cytotoxicity, protein and DNA-binding properties. *J. Photochem. Photobiol., B*, **2016**, 163, 403–412. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.09.005>
16. R. Raj Kumar, R. Ramesh. Synthesis, molecular structure and electrochemical properties of nickel(II) benzhydrazone complexes: Influence of ligand substitution on DNA/protein interaction, antioxidant activity and cytotoxicity. *RSC Adv.*, **2015**, 5(123), 101932–101948. <https://doi.org/10.1039/c5ra19530f>
17. K.R. Enikeeva, A.I. Kasimov, I.A. Litvinov, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, E.I. Musina, A.A. Karasik. Synthesis of nickel(II) complexes based on dialkylphosphorylpyridines and their cytotoxic activity. *Russ. J. Inorg. Chem.*, **2023**, 68(9), 1117–1124. <https://doi.org/10.1134/s0036023623601356>
18. K.R. Enikeeva, I.A. Litvinov, D.R. Islamov, I.E. Kolesnikov, V.V. Khrizanforova, Y.H. Budnikova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, E.I. Musina, A.A. Karasik. Manganese(II) complexes based on pyridyl- and quinolyl-containing dialkylphosphine oxides. *Inorg. Chim. Acta*, **2024**, 571, 122211. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2024.122211>
19. APEX2, Ver. 2.1; SaintPlus, Data reduction and correction program, Ver. 7.31A. Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS, **2006**.
20. G.M. Sheldrick, SADABS, Program for empirical X-ray absorption correction. Madison, Wisconsin, USA: Bruker-Nonius, **1990–2004**.
21. G.M. Sheldrick. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, **2015**, 71(1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/s2053273314026370>
22. G.M. Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, **2015**, 71(1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/s2053229614024218>
23. L.J. Farrugia. WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J. Appl. Crystallogr.*, **2012**, 45(4), 849–854. <https://doi.org/10.1107/s0021889812029111>

24. A.L. Spek. PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, **2015**, 71(1), 9–18. <https://doi.org/10.1107/s2053229614024929>
25. C.F. Macrae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G.P. Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood. Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Crystallogr.*, **2020**, 53(1), 226–235. <https://doi.org/10.1107/s1600576719014092>
26. A.V. Shamsieva, K.R. Trigulova, R.R. Fayzullin, V.V. Khrizanforova, Y.H. Budnikova, E.I. Musina, A.A. Karasik. Synthesis of water-soluble bis-N,O-chelate nickel(II) complexes based on new ligands – P-pyridyl-containing phospholane oxides. *Russ. Chem. Bull.*, **2018**, 67(7), 1206–1211. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2203-7>
27. C. Xie, D.-W. Chang, S.-C. Mu, L.-N. Zhou, W. Chen. The 1:2 adduct of hexaaquanickel(II) dinitrate and bis(pyrimidin-2-ylsulfanyl)methane. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2007**, 63(3), m662–m663. <https://doi.org/10.1107/s1600536806050306>
28. M.A. Siegler, S. Parkin, R.J. Angel, C.P. Brock. Detailed study of the phase transition in $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{NO}_3)_2 \cdot (15\text{-crown-5}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ and analysis in terms of mean-field theory. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **2011**, 67(2), 130–143. <https://doi.org/10.1107/s010876811100526x>
29. K.R. Enikeeva, A. V. Shamsieva, A.I. Kasimov, I.A. Litvinov, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, E.I. Musina, A.A. Karasik. Pyridyl-containing dialkylphosphine oxides and their chelate copper(II) complexes. *Inorg. Chim. Acta*, **2023**, 545, 121286. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.121286>