

УДК 541.6; 541.49; 54.057; 544.176

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ ЭЛИМИНИРУЕМОГО ЛИГАНДА НА СКОРОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА(III)

© 2024 г. И. А. Никовский¹, К. А. Спиридонов^{1,2}, А. А. Даньшина^{1,3}, Е. А. Хакина^{1,*},
Ю. В. Нелюбина¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

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

Поступила в редакцию 11.05.2023 г.

После доработки 30.06.2023 г.

Принята к публикации 06.07.2023 г.

С помощью спектроскопии ЯМР *in situ* исследовано восстановление гетеролептических комплексов кобальта(III) с бипиридиновыми лигандами, различающихся структурой молекулы модельного лекарственного препарата. Показано, что природа элиминируемого в процессе восстановления лиганда оказывает существенное влияние на скорость данного восстановления, что указывает на необходимость подбора оптимального комплекса кобальта для редокс-активируемой доставки конкретного лекарственного препарата.

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

DOI: 10.31857/S0132344X24040039 **EDN:** NPVTSR

В условиях гипоксии в тканях так называемых твердых опухолей повышается концентрация биогенных восстановителей, таких как восстановленный никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) или глутатион и аскорбат [1]. Низкая концентрация кислорода и повышенный уровень восстановителей делают эти опухоли устойчивыми по отношению к химио- и радиотерапии [2]. Однако дифференциация пораженных раком и здоровых тканей по уровню кислорода позволила разработать стратегию редокс-активируемых препаратов на основе комплексов кобальта(III), действующих избирательно на опухолевые клетки [3].

Ион кобальта(III) способен координировать и инактивировать цитотоксичные лиганды с образованием инертных комплексов, которые могут циркулировать в организме человека по кровеносным сосудам без повреждения здоровых тканей. Однако, попадая в клетки опухолей с повышенным содержанием восстановителей и низким уровнем кислорода, комплексы кобальта(III) восстанавливаются до соответствующих комплексов кобальта(II) с диссоциацией, в результате которой происходит высвобождение лекарственного препарата, выполнявшего роль

органического лиганда. Селективность действия данного препарата в тканях с низким уровнем кислорода обеспечивается быстрым обратным окислением иона кобальта(II) до иона кобальта(III) в здоровых тканях с нормальной концентрацией кислорода [4]. К настоящему моменту получен ряд комплексов кобальта(III) с некоторыми лекарственными препаратами и их предшественниками из класса алкилирующих противораковых препаратов, являющихся аналогами азотистого иприта [5, 6], ингибитором матричной металлопротеиназы широкого спектра действия маримастатом [7], ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста [8], эскулетином (производным кумарина, потенциально обладающим противораковой активностью) [9] и фенилаланином (являющимся модельным соединением противоракового препарата мелфалана) [10].

Для перехода разработанной стратегии редокс-активации в стадию клинических испытаний необходимо преодолеть множество ограничений. Одна из основных проблем заключается в том, что многие результаты, полученные *in vitro*, не удалось воспроизвести *in vivo*. Это делает необходимым дальнейшую оптимизацию свойств

комплексов кобальта для использования в качестве молекулярной платформы в целях редокс-активируемой доставки лекарственных препаратов. Кроме того, большинство исследований в этой области посвящено выбору лигандов для дизайна редокс-активных комплексов кобальта. Однако влияние структуры самих высвобождаемых компонентов на процесс их высвобождения не изучалось, хотя это может оказаться важным фактором при выборе оптимальной платформы для доставки. К тому же высвобождаемые молекулы могут сами являться восстановителями по отношению к комплексам кобальта и ускорять процесс восстановления.

Ранее нами был предложен подход, позволяющий отслеживать процессы 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-2*H*-хромен-6,7-диолат дианион [11], и обнаружить, что комплекс с фенантролином восстанавливается значительно быстрее.

В настоящей работе с использованием предложенного подхода мы исследовали зависимость скорости редокс-активируемого высвобождения модельных лекарственных препаратов комплексами кобальта от молекулярной структуры высвобождаемых препаратов. В качестве объектов исследования выбраны редокс-активные комплексы кобальта(III) $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{coumarin-diolate})]\text{ClO}_4$ (I) и $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{catecholate})]\text{ClO}_4$ (II) [9, 12], содержащие в качестве лигандов бипиридин и дианион 2-оксо-2*H*-хромен-6,7-диолат или катехолат (схема 1). Выбор комплекса I обусловлен его перспективными биологическими свойствами. Так, ранее была продемонстрирована цитотоксичность комплекса I по отношению

к клеткам рака кишечника в условиях гипоксии [9]. Комплекс II выбран для удобства сравнения. Пирокатехин, дианион которого входит в состав II, содержит структурный фрагмент, аналогичный фрагменту, входящему в состав 6,7-дигидроксикумарина. К тому же пирокатехиновый фрагмент входит в состав многих биологически активных препаратов – антиоксидантов, адреналина и др.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез I и II проводили по литературным методикам [9, 12]. В качестве предшественников использовали комплекс кобальта(III) $[\text{Co}(\text{Bipy})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$, полученный при окислении соответствующего комплекса кобальта(II) газообразным хлором [13]. Хлор получали при взаимодействии перманганата калия с концентрированной соляной кислотой и осушали пропусканием через концентрированную серную кислоту [14]. 2,2'-Бипиридин (99%, Sigma-Aldrich), хлорид кобальта(II) (98%, безводный, Sigma-Aldrich), 6,7-дигидроксикумарин (98%, Sigma-Aldrich), пирокатехин (99%, Sigma-Aldrich), перхлорат лития (98%, Alfa Aesar), триэтиламин (99%, Sigma-Aldrich) использовали без предварительной очистки.

Общая процедура синтеза комплексов $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{coumarin-diolate})]\text{ClO}_4$ (I) и $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{catecholate})]\text{ClO}_4$ (II). К раствору $[\text{Co}(\text{Bipy})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (0.5 ммоль, 221.1 мг) в 15 мл метанола добавляли раствор триэтиламина (1 ммоль, 101.2 мг, 139 мкл) и соответствующего дигидроксисоединения (6,7-дигидроксикумарина (0.5 ммоль, 89 мг) или пирокатехина (0.5 ммоль, 55 мг)) в 10 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

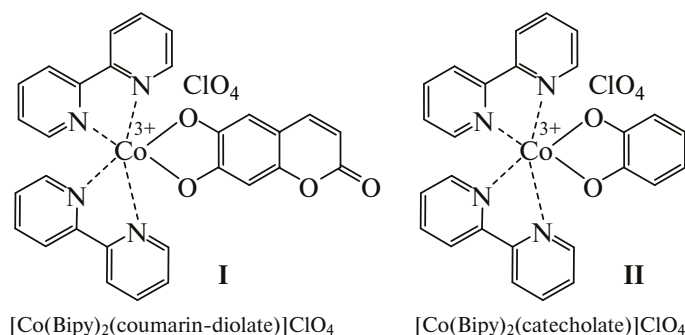


Схема 1.

на водяной бане для кристаллизации целевых комплексов. Образовавшийся зеленый осадок отделяли фильтрованием, промывали изопропанолом и диэтиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении.

I. Выход 258 мг (80%). ЯМР ^1H (300 МГц; D_2O ; δ , м.д.): 5.92 (д., $J = 9.3$ Гц, 1H, CHCHSOO), 6.50 (с., 1H, CH), 6.70 (с., 1H, CH), 7.42–7.45 (м., 4H, CH), 7.61 (д., $J = 9.4$ Гц, 1H, CHCHSOO), 7.74–7.80 (м., 2H, CH), 8.19–8.25 (м., 2H, CH), 8.36–8.42 (м., 2H, CH), 8.52 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H, CH), 8.62 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H, CH), 8.69 (д., $J = 5.7$ Гц, 1H, CH), 8.76 (д., $J = 5.7$ Гц, 1H, CH). Масс-спектр (ESI), m/z : $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{coumarin-diolate})]^+$, рассчитано – 547.08, найдено – 547.1.

II. Выход 269 мг (93%). ЯМР ^1H (400 МГц; CD_3CN ; δ , м.д.): 6.23–6.27 (м., 2H, CH), 6.43–6.47 (м., 2H, CH), 7.44–7.49 (м., 4H, CH), 7.83 (т., $J = 6.6$ Гц, 2H, CH), 8.21 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H, CH), 8.57 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H, CH), 8.64 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H, CH), 8.88 (д., $J = 5.5$ Гц, 2H, CH). Масс-спектр (ESI), m/z : $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{catecholate})]^+$, рассчитано – 479.1, найдено – 479.2.

Спектры ЯМР ^1H комплексов кобальта регистрировали для растворов в дейтерированных ацетонитриле и воде с использованием спектрометров ЯМР Bruker Avance 300 и Bruker Avance 400 с рабочей частотой для протонов 300.15 и 400.13 МГц соответственно. Значения химических сдвигов определяли относительно сигналов остаточных протонов растворителей (^1H 1.94 м.д. – для ацетонитрила- d_3 ; ^1H 4.79 м.д. – для D_2O).

Масс-спектрометрический анализ комплексов кобальта и продуктов их восстановления 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 502000). Напряжение электрораспыления составляло 4.5 кВ, а температуры линии десольватирования и нагревательного блока – 250 и 400°C 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.

РСА монокристаллов комплекса II провели на дифрактометре Bruker Quest D8 CMOS

(MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование) при $T = 100$ К. Структура расшифрована с использованием программы ShelXT [15] и уточнена в полноматричном МНК с помощью программы Olex2 [16] в анизотропном приближении по F^2_{hkl} . Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели наездника. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в табл. 1.

Кристаллографические параметры для комплекса II депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2262269; <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>).

In situ спектроскопия ЯМР. В ампулу для спектроскопии ЯМР с завинчивающейся крышкой и септой помещали 10 мкмоль соответствующего комплекса кобальта I (6.4 мг) или II (5.8 мг), аскорбиновую кислоту (20 мкмоль, 3.6 мг), 550 мкл CD_3CN и 3 мкл дибромметана (внутренний стандарт). Далее ампулу замораживали в жидком азоте, вакуумировали и заполняли аргоном.

Для исходной смеси регистрировали спектр ЯМР ^1H при температуре 40°C на спектрометре Bruker Avance 300 с рабочей частотой для протонов 300.15 МГц. Значения химических сдвигов (δ , м.д.) определяли относительно остаточного сигнала растворителя (^1H 1.94 м.д. для CD_3CN). 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 с помощью экспоненциального взвешивания с коэффициентом до 1. Затем через септу с помощью шприца добавляли 150 мкл D_2O , смесь встряхивали до полного растворения аскорбиновой кислоты. Дальнейшую регистрацию спектров ЯМР проводили каждые 2 мин в течение 40 мин при температуре 40°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 дублетов со значением химических сдвигов 8.84 м.д. (для I) и 8.88 м.д. (для II), выбранных из-за удоб-

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры II

Параметр	Значение
Брутто-формула	$C_{26}H_{20}N_4O_6ClCo$
M	578.8
T , К	100
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$C2/c$
Z	4
a , Å	11.9072(3)
b , Å	14.1760(3)
c , Å	14.7894(3)
α , град	90
β , град	105.3100(10)
γ , град	90
V , Å ³	2407.80(9)
ρ (выч.), г/см ³	1.597
μ , см ⁻¹	8.76
$F(000)$	1184
$2\theta_{\max}$, град	58
Число измеренных отражений	15754
Число независимых отражений	3188
Число отражений с $I > 3\sigma(I)$	3026
Количество уточняемых параметров	194
R_1	0.0379
wR_2	0.0999
GOOF	1.237
Остаточная электронная плотность ($d_{\max}/d_{\min}$), е Å ⁻³	0.846/–0.639

ства интегрирования, поскольку они наблюдались на всем протяжении восстановления и не перекрывались другими сигналами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранные комплексы кобальта(III) $[Co(Вир)_2(coumarin-diolate)]ClO_4$ (I) и $[Co(Вир)_2(catecholate)]ClO_4$ (II) были синтезированы по ранее описанным методикам [9, 12] при взаимодействии $[Co(Вир)_2Cl_2]Cl$ с 6,7-дигидроксикумарином и пирокатехином соответственно в присутствии триэтиламина и перхлората лития. Комплексы выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы с помощью масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР. Строение комплекса II также было подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Согласно полученным таким образом данным ион кобальта(III), занимающий в кристалле частное положение (ось второго порядка, проходящая через ион металла и центр линии О...О дианиона катехолата), находится в низкоспиновом состоя-

нии, на что однозначно указывают длины связей $Co-N < 1.95$ Å [17]. Его координационное окружение, образованное четырьмя атомами азота двух симметрически-эквивалентных бипиридиновых лигандов ($Co-N$ 1.9323(14) и 1.9452(14) Å) и двумя симметрически-эквивалентными атомами кислорода дианиона катехолата ($Co-O$ 1.8804(12) Å), имеет форму, близкую к октаэдрической. Количественно это можно подтвердить с помощью “меры симметрии” [18], описывающей отклонение координационного полиэдра CoX_6 ($X=O, N$) от идеального октаэдра. Чем это значение меньше, тем лучше форма полиэдра описывается соответствующим многогранником. В комплексе II соответствующая величина, оцененная на основе рентгенодифракционных данных с помощью программы Shape 2.1 [18], составляет всего 0.365. Для сравнения, “мера симметрии”, описывающая отклонение координационного полиэдра от идеальной тригональной призмы, принимает заметно более высокое значение, равное 14.913. Симметрически-эквивалентные бипиридиновые лиганды в кристалле данного

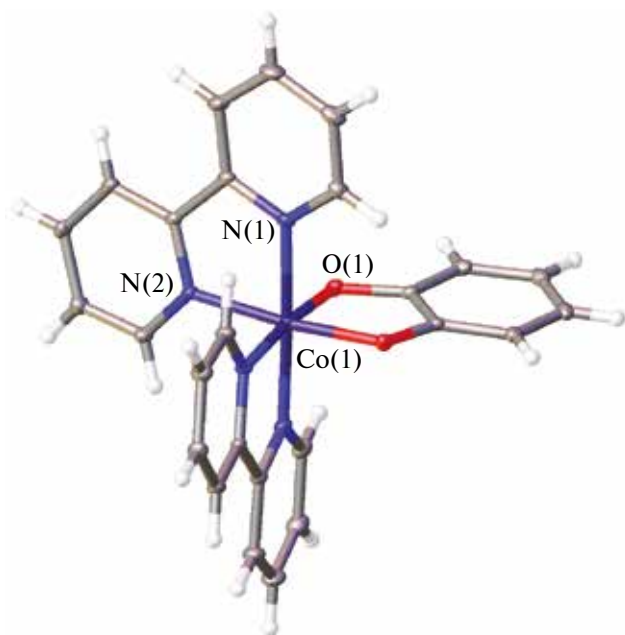


Рис. 1. Общий вид комплекса II, иллюстрирующий координационное окружение иона кобальта(III). Здесь и далее перхлорат-анионы не показаны, а неводородные атомы представлены в виде эллипсоидов тепловых колебаний ($p = 30\%$). Нумерация приведена только для иона металла и симметрически-независимых гетероатомов.

комплекса образуют стекинг-взаимодействие с расстоянием между центроидами пиридиновых колец и углом между ними, равным $3.3986(17)$ и $3.4713(17)$ Å и $3.90(6)^\circ$ соответственно, которые объединяют катионы $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{catecholate})]^+$ в 1D-цепи вдоль кристаллографической оси c (рис. 2).

Восстановление комплексов кобальта(III) I и II исследовали *in situ* с помощью спектроскопии ЯМР с использованием разработанного нами ранее подхода [11] с небольшими модифика-

циями. Ампулу с завинчивающейся крышкой и септой, содержащую раствор соответствующего комплекса в ацетонитриле- d_3 с 2 эквивалентами аскорбиновой кислоты и 3 мкл дибромметана, выступающего в роли внутреннего стандарта, замораживали в жидком азоте, вакуумировали и заполняли аргоном. Для полученной смеси регистрировали спектр ЯМР ^1H при температуре 40°C . Затем в ампулу через септу добавляли деутерированную воду для растворения аскорбиновой кислоты с последующей регистрацией спектров ЯМР ^1H при 40°C .

Восстановление гетеролептических комплексов кобальта(III) (схема 2) приводило к структурным комплексам кобальта(II), которые быстро элиминировали дианион 2-оксо-2*H*-хромен-6,7-диолат или катехолат, что сопровождалось образованием комплекса кобальта(II) $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{Solv})_2]^{2+}$. Последний в растворе вступал в реакцию обмена лигандами с аналогичными комплексными ионами, в результате чего образовались комплекс $[\text{Co}(\text{Bipy})_3]^{2+}$ и сольватированные ионы кобальта [9, 11].

На рис. 3 приведены спектры ЯМР ^1H , иллюстрирующие динамику процесса восстановления комплекса II аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона. Данный процесс приводил к образованию комплексов, содержащих парамагнитный ион Co^{2+} , в связи с чем в спектрах ЯМР ^1H можно было выделить диамагнитную (от 0 до 10 м.д.) и парамагнитную (от 15 до 120 м.д.) области. Первая содержала сигналы исходного комплекса, аскорбиновой кислоты, продукта ее окисления и свободного пирокатехина, а вторая — сигналы образующихся комплексов кобальта(II). Видно, что по мере протекания реакции интенсивность сигналов в диамагнитной области уменьшается, а

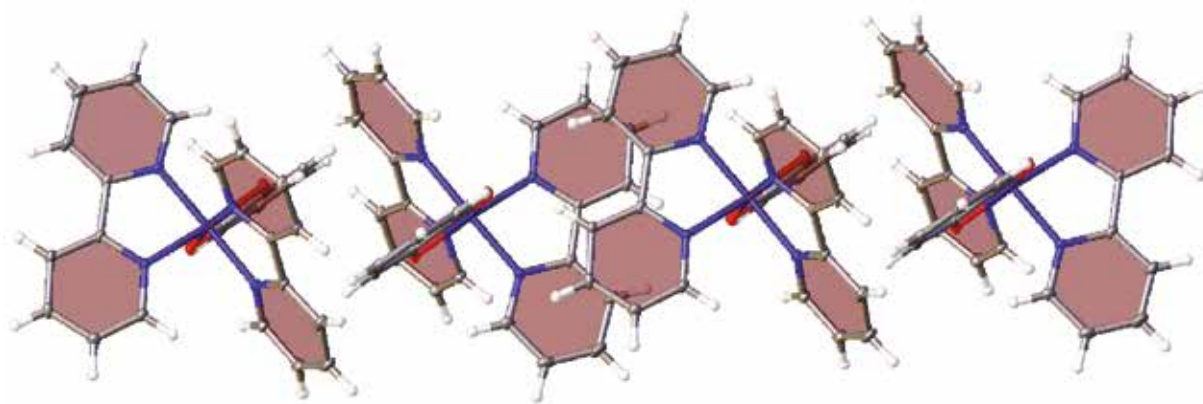


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки комплекса II, иллюстрирующий образование 1D-цепей за счет стекинг-взаимодействия между бипиридиновыми лигандами (выделены розовым цветом).

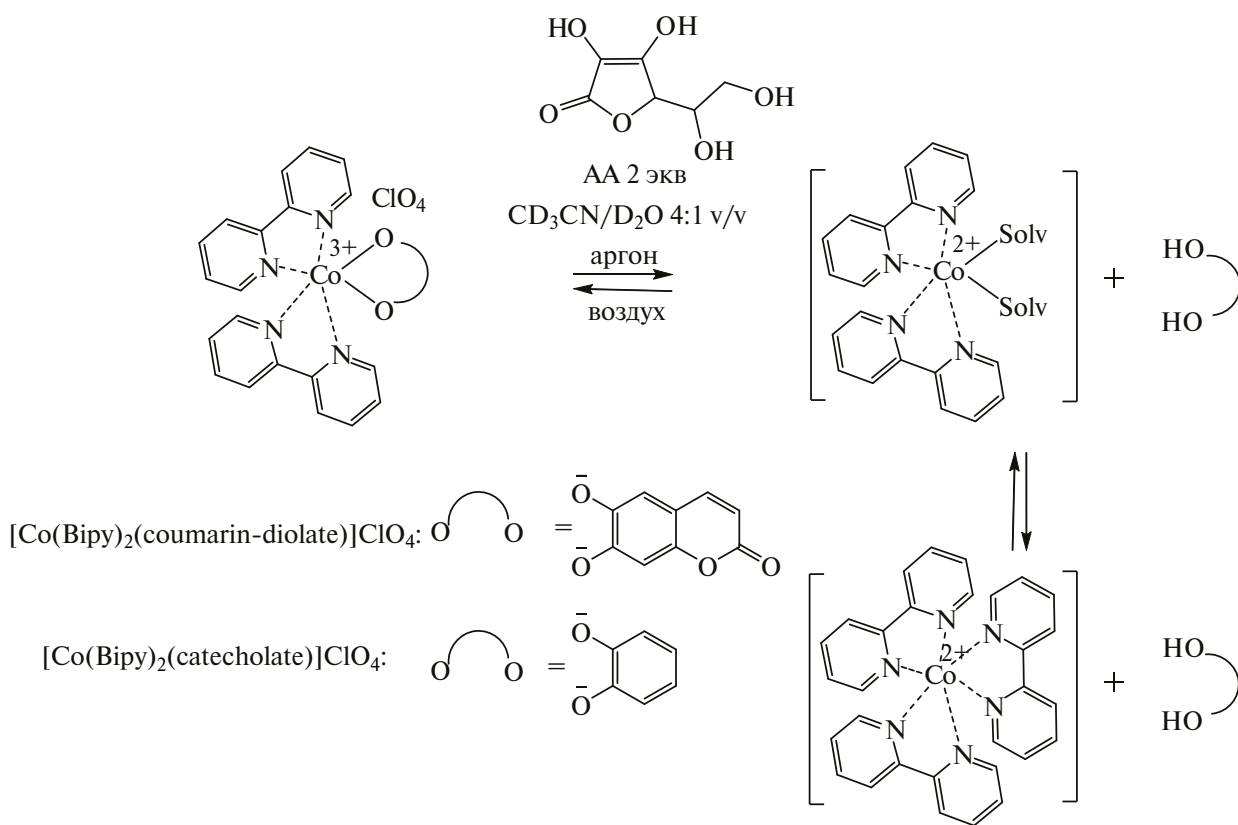


Схема 2.

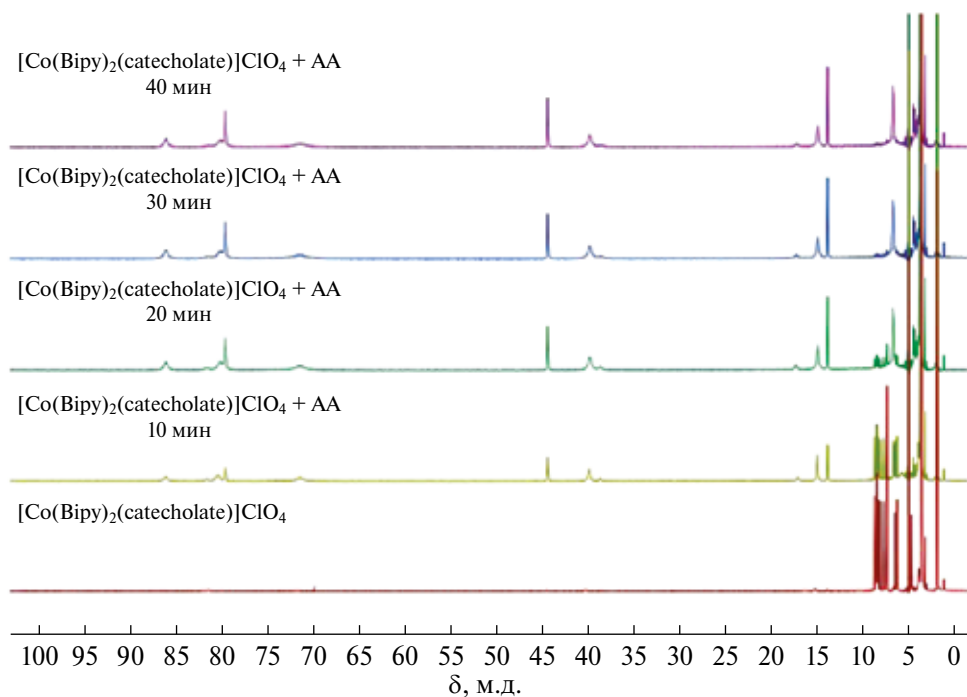


Рис. 3. Динамика изменения спектра ЯМР ^1H с течением времени при восстановлении комплекса II аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона (спектр зарегистрирован в смеси ацетонитрила- d_3 и дейтерированной воды, 4 : 1 об.).

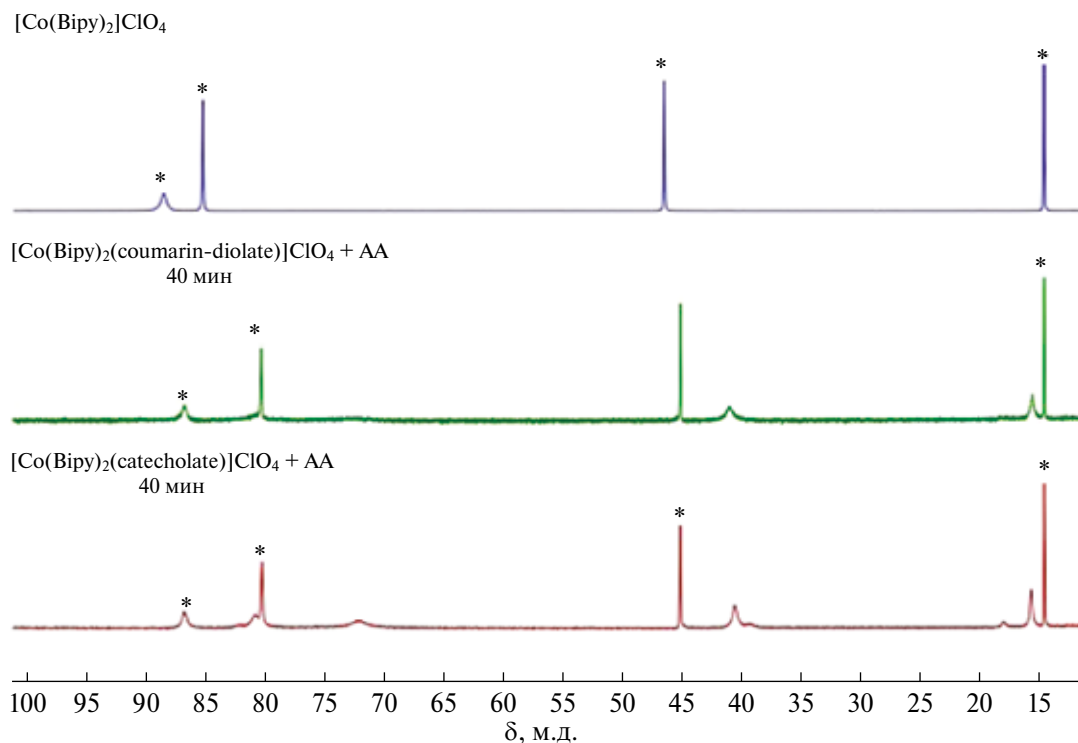


Рис. 4. Сравнение парамагнитных областей спектров ЯМР комплекса $[\text{Co}(\text{Bipy})_3]\text{ClO}_4$ (сверху) и продуктов восстановления I (по центру) и II (снизу).

в парамагнитной, наоборот, увеличивается. При этом количество наблюдаемых сигналов в парамагнитной области спектра оставалось постоянным в процессе восстановления, а менялась только их относительная интенсивность. Отметим, что парамагнитные области спектров ЯМР, зарегистрированных спустя 40 мин после иницирования реакции восстановления комплексов кобальта(III) I и II, содержали восемь сигналов, значения химических сдвигов для которых совпадали (рис. 4). В спектре продуктов восстановления комплекса II обнаружено три дополнительных сигнала с низкой интенсивностью. Однако такие же сигналы появлялись и в спектрах смеси I с аскорбиновой кислотой спустя несколько часов после начала реакции. Совпадение значений химических сдвигов для сигналов в парамагнитной области указывало на то, что комплексы кобальта(II) состава $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{L})]^{2+}\text{A}^-$, где L — дианион 2-оксо-2H-хромен-6,7-диолат или катехолат, а A^- — противоион, не накапливаются в реакционной смеси. Из сравнения полученных спектров со спектром комплекса кобальта(III) $[\text{Co}(\text{Bipy})_3](\text{ClO}_4)_2$, зарегистрированным в ацетонитриле- d_3 , видно, что наиболее интенсивные сигналы совпадают с сигналами в спектре указанного комплекса (см. рис. 4, отмечены *). Из анализа полученных данных можно

сделать вывод, что восстановление комплексов кобальта(III) I и II аскорбиновой кислотой сопровождается образованием комплекса кобальта(II) $[\text{Co}(\text{Bipy})_3](\text{ClO}_4)_2$ в качестве основного продукта. Масс-спектры реакционных смесей (рис. 5) наряду с сигналами, соответствующими исходным комплексным ионам $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{L})]^+$, содержали сигналы с m/z 263.6, 405.9 и 470.2, относящиеся к ионам $[\text{Co}(\text{Bipy})_3]^{2+}$, $[\text{Co}(\text{Bipy})_2\text{Cl}]^+$ $[\text{Co}(\text{Bipy})_2(\text{ClO}_4)]^+$. Появление в масс-спектре аддуктов с хлорид-анионом может быть связано с неполной заменой хлорид-иона на перхлорат при синтезе исследованных комплексов из $[\text{Co}(\text{Bipy})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$. Данные спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии подтверждают механизм восстановления, представленный на схеме 2.

В дополнение к информации о составе реакционной смеси, полученной при восстановлении комплексов кобальта(III) I и II аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона, анализ данных *in situ* спектроскопии ЯМР позволил сравнить скорость реакции для двух комплексов, определить порядок реакции и константу скорости. На рис. 6 представлено сравнение кинетических кривых расходования комплексов I и II в процессе их восстановления аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона. Из рис. 6 видно, что комплекс,

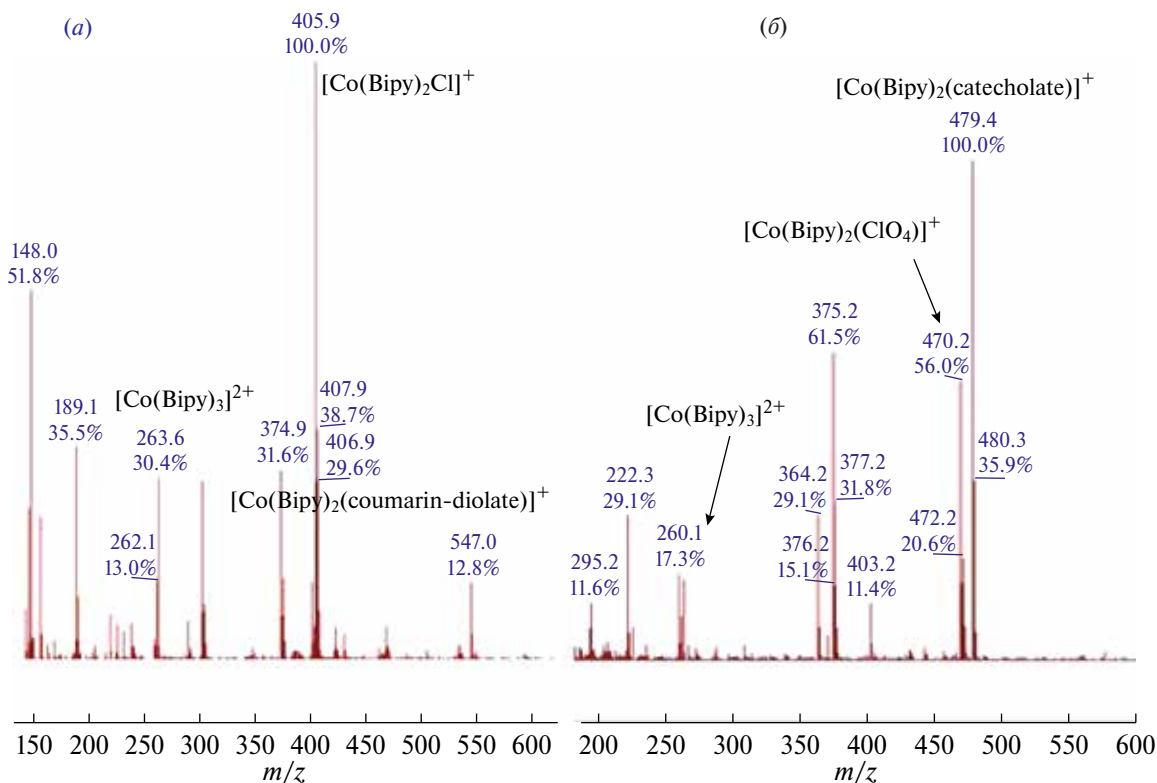


Рис. 5. Сравнение масс-спектров продуктов восстановления комплексов I (а) и II (б).

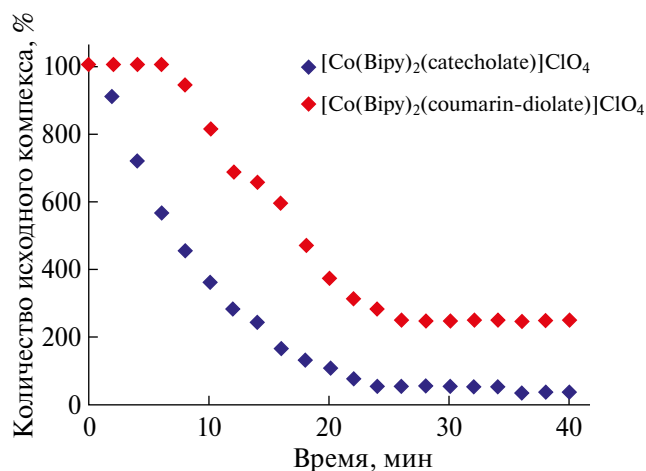


Рис. 6. Кинетические кривые расходования комплексов I и II при восстановлении аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона.

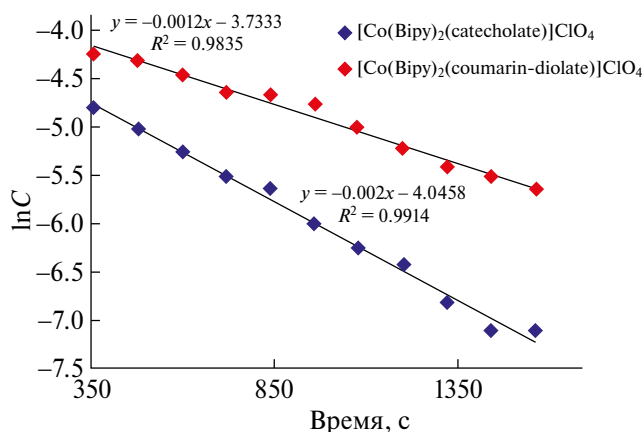


Рис. 7. Зависимость логарифмов концентрации $\ln[C]$ комплексов I и II от времени реакции при восстановлении аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона.

содержащий дианион катехолат, восстанавливается в ~ 2 раза быстрее. Периоды полупревращения для комплексов II и I составили 9 и 19 мин соответственно. Зависимость натурального логарифма концентрации исходных комплексов от времени аппроксимировалась прямой с коэффициентом достоверности, близким к единице (рис. 7). Линейная аппроксимация свидетель-

ствовала о первом порядке по исходному реагенту для процесса восстановления исследованных комплексов. По тангенсу угла наклона прямых, изображенных на рис. 7, оценена константа скорости процесса восстановления комплексов кобальта(III) II и I аскорбиновой кислотой в инертной атмосфере при 40°C , которая составила 2.0×10^{-3} и $1.2 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ соответственно. Увели-

чение скорости восстановления комплекса при замене 6,7-дигидроксикумарина на пирокатехин может быть связано с уменьшением электронной плотности на ионе кобальта за счет уменьшения размера сопряженной π -системы при переходе от 6,7-дигидроксикумарина к пирокатехину.

Таким образом, с помощью спектроскопии ЯМР *in situ* нами было изучено восстановление комплексов кобальта(III) II и I, отличающихся только лигандом, выступающим в роли модельного лекарственного препарата. Было показано, что комплекс II, содержащий дианион катехолат, восстанавливается аскорбиновой кислотой в ~2 раза быстрее в сравнении с комплексом, содержащим дианион 2-оксо-2H-хромен-6,7-диолат, и определены константы скорости процессов восстановления. Зависимость скорости редокс-активации комплекса кобальта от структуры модельного лекарственного препарата, входящего в его состав, указывает на необходимость молекулярного дизайна оптимального комплекса для адресной доставки определенного лекарственного препарата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данные 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 № 075-03-2023-642).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-00155).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jungwirth U., Kowol C.R., Keppler B.K. *et al.* // *Antioxid. Redox. Signal.* 2011. V. 15. P. 1085.
2. Brown J.M., Wilson W.R. // *Nat. Rev. Cancer.* 2004. V. 4. P. 437.
3. Denny W.A. // *Cancer Invest.* 2004. V. 22. P. 604.
4. Graf N., Lippard S.J. // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2012. V. 64 P. 993.
5. Ware D.C., Siim B.G., Robinson K.G. *et al.* // *Inorg. Chem.* 1991. V. 30. P. 3750.
6. Craig P.R., Brothers P.J., Clark G.R. *et al.* // *Dalton Trans.* 2004. V. 4. P. 611.
7. Failes T.W., Cullinane C., Diakos C.I. *et al.* // *Chem. Eur. J.* 2007. V. 13. P. 2974.
8. Karnthaler-Benbakka M.S.C., Groza M.S.D., Kryeziu M.K. *et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. V. 53. P. 12930.
9. Palmeira-Mello M.V., Caballero A.B., Ribeiro J.M. *et al.* // *J. Inorg. Biochem.* 2020. V. 211. P. 111211.
10. Souza I.S.A., Santana S.S., Gomez J.G. *et al.* // *Dalton Trans.* 2020. V. 49. P. 16425.
11. 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. P. 24).
<https://doi.org/10.1134/S1070328422700105>
12. Cioncoloni G., Senn H.M., Sproules S. *et al.* // *Dalton Trans.* 2016. V. 45. P. 15575.
13. Vlcek A.A. // *Inorg. Chem.* 1967. V. 6. P. 1425.
14. Ma D.-L., Wu C., Cheng S.-S. *et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. P. 341.
15. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. A.* 2008. V. 64. P. 112.
16. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. *et al.* // *J. Appl. Cryst.* 2009. V. 42. P. 339.
17. Stammatatos T.C., Bell A., Cooper P. *et al.* // *Inorg. Chem. Commun.* 2005. V. 8. P. 533.
18. Alvarez S. // *Chem. Rev.* 2015. V. 115. P. 13447.

Influence of the Eliminated Ligand Structure on the Reduction Rate of the Cobalt(III) Complexes

I. A. Nikovskii¹, K. A. Spiridonov^{1,2}, A. A. Dan'shina^{1,3}, E. A. Khakina¹, * and Yu. V. Nelyubina¹

¹*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

²*Moscow State University, Moscow, Russia*

³*Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudnyi, Moscow oblast, Russia*

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

The reduction of the heteroleptic cobalt(III) complexes with bipyridine ligands of different structures of the model drug molecule is studied by in situ NMR spectroscopy. The nature of the ligand eliminated during reduction is shown to exert a substantial effect on the reduction rate, which indicates that an optimum amount of cobalt should be chosen for the redox-activated delivery of a certain drug.

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

REFERENCES

1. Jungwirth, U., Kowol, C.R., Keppler, B.K., *et al.*, *Antioxid. Redox. Signaling*, 2011, vol. 15, p. 1085.
2. Brown, J.M. and Wilson, W.R., *Nat. Rev. Cancer*, 2004, vol. 4, p. 437.
3. Denny, W.A., *Cancer Invest.*, 2004, vol. 22, p. 604.
4. Graf, N. and Lippard, S.J., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2012, vol. 64, p. 993.
5. Ware, D.C., Siim, B.G., Robinson, K.G., *et al.*, *Inorg. Chem.*, 1991, vol. 30, p. 3750.
6. Craig, P.R., Brothers, P.J., Clark, G.R., *et al.*, *Dalton Trans.*, 2004, vol. 4, p. 611.
7. Failes, T.W., Cullinane, C., Diakos, C.I., *et al.*, *Chem.-Eur. J.*, 2007, vol. 13, p. 2974.
8. Karnthaler-Benbakka, M.S.C., Groza, M.S.D., Kryeziu, M.K., *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2014, vol. 53, p. 12930.
9. Palmeira-Mello, M.V., Caballero, A.B., Ribeiro, J.M., *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, 2020, vol. 211, p. 111211.
10. Souza, I.S.A., Santana, S.S., Gomez, J.G., *et al.*, *Dalton Trans.*, 2020, vol. 49, p. 16425.
11. Khakina, E.A., Nikovskii, I.A., Babakina, D.A., *et al.*, *Russ. J. Coord. Chem.*, 2023, vol. 49, p. 24.
<https://doi.org/10.1134/S1070328422700105>
12. Cioncoloni, G., Senn, H.M., Sproules, S., *et al.*, *Dalton Trans.*, 2016, vol. 45, p. 15575.
13. Vlcek, A.A., *Inorg. Chem.*, 1967, vol. 6, p. 1425.
14. Ma, D.-L., Wu, C., Cheng, S.-S., *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, p. 341.
15. Sheldrick, G.M., *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 2008, vol. 64, p. 112.
16. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., *et al.*, *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, vol. 42, p. 339.
17. Stamataatos, T.C., Bell, A., Cooper, P., *et al.*, *Inorg. Chem. Commun.*, 2005, vol. 8, p. 533.
18. Alvarez, S., *Chem. Rev.*, 2015, vol. 115, p. 13447.